

**Alerta Farmacovigilancia****Riesgo de reacciones adversas cutáneas graves con atezolizumab y otros fármacos inmunoestimuladores.**

Dres. Javier Jara, Agustina De Santis, Florencia Galarraga.

En el mes de julio de 2021, la agencia inglesa Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (de sus siglas en inglés, MHRA), emitió una nota de seguridad acerca de la aparición de efectos adversos graves como síndrome de Steven Johnson (SSJ) y necrosis epidérmica tóxica (TEN por sus siglas en inglés), con el uso de atezolizumab y otros inmunomoduladores para el tratamiento del cáncer. (1)

Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G1 (IgG1), perteneciente al grupo de agentes antineoplásicos. Actúa uniéndose al ligando 1 de muerte celular programada (PD-L1), expresado en células tumorales y/o células inmunes infiltrantes del tumor, reactivando así la respuesta inmune antitumoral (2) (3). Sus indicaciones aprobadas se explicitan en la tabla 1.

Tabla 1. Indicaciones aprobadas de atezolizumab según agencia reguladora.

Agencia Reguladora	Indicación aprobada
Healthcare products Regulatory Agency (MRHA) (4)	Carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico Cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico
Food and Drug Administration (FDA) (5)	Carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico Cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico Cáncer de Mama triple negativo localmente avanzado o metastásico inoperable
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (2)	Carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico Cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico Carcinoma hepatocelular



Atezolizumab se administra únicamente por vía intravenosa, presentando una semivida de eliminación de 27 días. Sus principales efectos adversos son: fatiga, disminución del apetito y náuseas. Las erupciones cutáneas representan también un porcentaje importante, casi 20% y cuando se da en combinación con otros antineoplásicos aumentan a 27%. En los tratamientos combinados también son frecuentes la anemia y la neutropenia.

Dentro de las reacciones adversas de piel que figuran en ficha técnica las más frecuentes ($\geq 1/10$) son erupción cutánea, prurito, alopecia; frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) sequedad de piel, y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) psoriasis. Cabe destacar que no figuran los efectos adversos mencionados en la alerta de seguridad que se desarrollará a continuación (1) (2).

En Uruguay atezolizumab se comercializa bajo la marca comercial de Telecentriq®, en presentación de ampollas de 100 y 60 mg. No se encuentra disponible en el Formulario Terapéutico de Medicamentos, así como tampoco en las prestaciones ofrecidas por el Fondo Nacional de Recursos. (6)(7).

Acerca de la nota

En la nota de seguridad de la MHRA se menciona que fueron 99 el total de notificaciones registradas hasta el 31 de julio de 2020. De estos, 97 casos fueron catalogados como reacciones adversas cutáneas graves, 48% registradas durante ensayos clínicos y 30% durante su comercialización.

Un total de 25 casos fueron de SSJ y 12 de TEN. Del total de casos, 55 fueron informados como recuperados, 21 en proceso, y 14 no recuperados. Hubo un fallecimiento de un paciente que recibía atezolizumab en monoterapia.

Este tipo de reacciones adversas son un grupo heterogéneo de reacciones de hipersensibilidad retardada. Se caracterizan por la aparición de ampollas de rápida progresión y necrosis extensa con desprendimiento de la epidermis. El SSJ implica menos del 10% de la superficie corporal y la TEN más del 30%. Son reacciones potencialmente mortales, que pueden dar lugar a secuelas graves y crónicas, que aparecen más frecuentemente al inicio de los tratamientos.

Datos a nivel mundial

Al consultar la base de datos global de Farmacovigilancia de la OMS Vigiacess (Centro Monitorización de Uppsala, UMC por sus siglas en inglés), se notificaron hasta agosto de 2021 un total de 991 eventos adversos cutáneos, dentro de ellos SSJ y TEN, que se detallan en la tabla 2. La información en esta base de datos, describe posibles eventos adversos que se han observado con el uso de un medicamento, mediante notificaciones



espontáneas. No confirma ni establece causalidad entre el evento adverso observado y el uso del medicamento, así como tampoco determina su frecuencia (8).

Tabla 2. Eventos adversos cutáneos graves notificados para atezolizumab hasta agosto 2021.

Evento adverso	Casos notificados	Porcentaje total de reportes recibidos
Síndrome Steven-Johnson	13	1.31 %
Necrosis Epidérmica Tóxica	7	0.71 %

En un primer reporte de casos de presentación de SSJ por atezolizumab fue en 2018. Se trataba de un paciente de sexo masculino de 75 años con adenocarcinoma de pulmón de células no pequeñas en estadio IV (T3N2M1) con metástasis a nivel de ganglios linfáticos y hueso, estando bajo tratamiento con atezolizumab con un régimen de administración de 6 ciclos mensuales de una duración de 3 días. Al segundo día del inicio del tratamiento con atezolizumab desarrolló una erupción no pruriginosa a nivel del tronco que se extendió a las extremidades superiores, y erosiones orales. Las lesiones retrocedieron al finalizar el segundo ciclo de tratamiento. Durante el primer día de administración del tercer ciclo el paciente desarrolla erupciones ampollosas con signo Nikolsky, mucositis oral y conjuntivitis con 5% de superficie corporal total desprendida. Se le realizó una biopsia de piel que mostró infiltrados perivasculares superficiales y profundos de linfocitos y eosinófilos y se confirmó diagnóstico de SSJ. Se interrumpió el tratamiento con el biológico y se inició corticoides por vía intravenosa y con cloranfenicol. Presentó buena evolución clínica, se dio el alta hospitalaria al octavo día y continuó tratamiento con corticoides vía oral por 1 semana, con una resolución completa de las lesiones en piel a las dos semanas (9).

En suma

Se trata de un medicamento biológico con un mecanismo de acción parcialmente conocido. Si bien en su perfil de seguridad por ficha técnica estaban descritos efectos adversos en piel, no se habían registrado los eventos que se recogen en el alerta de la MHRA. Cabe recordar que es un medicamento al cual se le realiza farmacovigilancia activa en Reino Unido, lo cual es indicado por el triángulo negro en su ficha técnica (Tecentriq ▼).

Dada la gravedad de este tipo de efectos adversos es necesario monitorizar también con estricta vigilancia sus congéneres de grupo como pembrolizumab, ipilimumab.

Frente a esta información, se recomienda a los profesionales sanitarios:

- Realizar una vigilancia estrecha de los pacientes con este tipo de medicamentos.



Departamento de Farmacología y Terapéutica - HOSPITAL DE CLÍNICAS "Dr. Manuel Quintela"

Volumen 13 No.3

Diciembre 2022

BOLETÍN FARMACOLÓGICO

- Precaución en la prescripción de este medicamento en pacientes con antecedentes de reacciones adversas cutáneas graves
- En caso de desarrollar este tipo de reacción, suspender el tratamiento e iniciar el tratamiento para las lesiones cutáneas y soporte.

En caso de aparición de una reacción adversa medicamentosa, recordar notificar al MSP a través del siguiente enlace:

<https://www.gub.uy/tramites/notificacion-reacciones-adversas-medicamentos>

Bibliografía

- 1- Atezolizumab (Tecentriq▼) and other immune-stimulatory anti-cancer drugs: risk of severe cutaneous adverse reactions (SCARs). Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Disponible en: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/atezolizumab-tecentriq-and-other-immune-stimulatory-anti-cancer-drugs-risk-of-severe-cutaneous-adverse-reactions-scars>
- 2- Ficha Técnica Atezolizumab - Tecentriq CIMA/AEMPS. Consulta agosto 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171220001/FT_1171220001.html#4-8-reacciones-adversas
- 3- J.M. López-Vega y J. Flórez. Quimioterapia antineoplásica. Farmacología Humana. 6ta edición. Barcelona, España. Elsevier 2014; pag 907- 941
- 4- Ficha Técnica Atezolizumab - Tecentriq EMA. Consulta agosto 2021. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170921138659/anx_138659_es.pdf
- 5- Ficha Técnica Atezolizumab - Tecentriq FDA. Consulta agosto 2021. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761034s018lbl.pdf
- 6- Formulario Terapéutico de Medicamentos, Ministerio de Salud Pública Uruguay. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/formulario-terapeutico-medicamentos>
- 7- Fondo Nacional de Recursos (FNR), Uruguay. Consultado en agosto 2021. Disponible en: http://www.fnr.gub.uy/tratamientos_con_medicamentos
- 8- VigiAcces, Uppsala Monitoring Centre. WHO. Consultado en agosto 2021. Disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>
- 9- Chirasuthat P, Chayavichitsilp P. Síndrome de Stevens-Johnson inducido por atezolizumab en un paciente con carcinoma de pulmón de células no pequeñas. *Case Rep*



Departamento de Farmacología y Terapéutica - HOSPITAL DE CLÍNICAS "Dr. Manuel Quintela"

Volumen 13 No.3

Diciembre 2022

BOLETÍN FARMACOLÓGICO

Dermatol . 2018; 10 (2): 198-202. Publicado el 9 de agosto de 2018. Doi: 10.1159 / 000492172. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6120418/>