

WICHTIGE MITTEILUNG

Adresse

Basel, Januar 2021

Tecentriq® (Atezolizumab), Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Identifizierung des Risikos schwerer kutaner Nebenwirkungen (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs) in Verbindung mit TECENTRIQ® (Atezolizumab)

Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor

Mit diesem Schreiben möchten wir Ihnen wichtige neue Sicherheitsinformationen zu Tecentriq® zukommen lassen, das für die Behandlung von einem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), kleinzelligem Lungenkarzinom (SCLC), Urothelkarzinom, Triple-negativem Mammakarzinom, Melanom und hepatozellulärem Karzinom indiziert ist (ausführliche Informationen über Anwendungsgebiete finden Sie in der Arzneimittelinformation des Präparats).

Zusammenfassung

- Ein tödlicher Fall von TEN bei einer mit Tecentriq® behandelten Patientin wurde berichtet
- SCARs sind charakterisiert durch empfindliche erythematöse Flecken, die sich zu Blasen und Hautablösungen entwickeln. Typisch ist eine Mitbeteiligung der Schleimhäute. Der Hautmanifestation geht oft eine Phase mit Photophobie, Infektionssymptomen und Fieber voraus.
- Beraten Sie die Patienten hinsichtlich der Risiken und des Nutzens von Tecentriq®, einschliesslich der Risiken von SCARs.
- Bei Anzeichen und Symptomen von SCARs setzen Sie Tecentriq® sofort aus und überweisen Sie den Patienten umgehend zur Abklärung und Behandlung an einen Dermatologen.
- Setzen Sie Tecentriq® dauerhaft ab, wenn SJS oder TEN bei einem Patienten bestätigt wird.
- Schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs) sind seltene, aber potenziell tödliche toxische Wirkungen auf die Haut, die häufig in Verbindung mit der Anwendung von Arzneimitteln der Klasse der Immun-Checkpoint-Inhibitoren auftreten. Im Rahmen einer umfassenden Analyse der vorliegenden

Daten aus dem Entwicklungsprogramm für Tecentriq (Atezolizumab) wurden Fälle von SCARs nach Anwendung von Atezolizumab identifiziert.

- Auf der Grundlage aller in einer kürzlich durchgeführten Analyse zusammengetragenen Evidenzdaten sind SCARs nun als identifiziertes Risiko für Atezolizumab zu betrachten.
- Daher erfolgt eine Aktualisierung der geltenden Produktinformation mit einem Hinweis zum Absetzen von Tecentriq (Atezolizumab), einem Warn- und Vorsichtshinweis und einer Aktualisierung der Tabelle der unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

Hintergrundinformationen im Zusammenhang mit den Sicherheitsbedenken

SCARs sind eine heterogene Gruppe immunologisch vermittelter Arzneimittellexantheme. Diese Ereignisse treten selten auf, sind aber potenziell tödlich und bestehen in der Hauptsache aus einer akuten generalisierten exanthematischen Pustulose (AGEP), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) und Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS-Syndrom). Epidemiologischen Daten zufolge liegt die Inzidenz von SJS und TEN zwischen 0,8 und 5,3 bzw. zwischen 1,2 und 6 pro Million Personenjahre^{1,2}.

Eine kumulative Analyse der Sicherheitsdatenbank des Unternehmens im Rahmen des Entwicklungsprogramms für Tecentriq (Atezolizumab) ergab 99 Fälle bei Patienten unter Behandlung mit Tecentriq (Atezolizumab), von denen 36 Fälle von SCARs histopathologisch oder per Diagnose durch einen Spezialisten bestätigt wurden. Mit Stand 17. Mai 2020 sind ungefähr 23'654 Patienten in der klinischen Prüfung und 106'316 Patienten nach der Markteinführung mit Tecentriq (Atezolizumab) behandelt worden. Die Inzidenz von SCARs jeglichen Schweregrads in unternehmensgesponserten klinischen Studien mit einer Atezolizumab-Monotherapie (N = 3'178) oder einer Atezolizumab-Kombinationstherapie (N = 4'371) betrug insgesamt 0,7 % bzw. 0,6 %. Es wurde ein tödlicher Fall von TEN bei einer 77-jährigen Patientin gemeldet, die eine Atezolizumab-Monotherapie erhalten hatte.

Massnahmen:

- Bei Verdacht auf SCARs sollten die Patienten zur Diagnose und Weiterbehandlung an einen Dermatologen überwiesen werden.
- Die Anwendung von Atezolizumab sollte bei Patienten mit Verdacht auf SJS oder TEN zunächst eingestellt werden.
- Bei Bestätigung von SJS oder TEN jeglichen Grades ist Atezolizumab dauerhaft abzusetzen.
- Wenn die Anwendung von Atezolizumab bei Patienten in Betracht gezogen wird, bei denen im Rahmen einer vorgängigen Behandlung mit anderen immunstimulierenden Antikrebsmitteln eine schwere oder lebensbedrohliche Nebenwirkung der Haut aufgetreten ist, ist Vorsicht geboten.

An diese Mitteilung wird sich in Abstimmung mit Swissmedic eine Aktualisierung der lokalen Verschreibungsinformationen mit einem Warn- und Vorsichtshinweis in Bezug auf SCARs, Hinweisen zur Beendigung der Behandlung und einer weiteren Beschreibung des Risikos anschliessen. Diese DHPC wurde vor der Aktualisierung der geltenden Produktinformation versendet, um Sie auf das identifizierte Risiko

aufmerksam zu machen und ein umgehendes Management dieser Risiken zu ermöglichen.

Immunvermittelte kutane Nebenwirkungen, einschliesslich schwerer Reaktionen, gelten als Klasseneffekt bei Immun-Checkpoint-Inhibitoren^{3,4,5}. Das Nutzen-Risiko-Profil von Atezolizumab als Mono- oder Kombinationstherapie in zugelassenen Indikationen ist weiterhin günstig.

Meldung unerwünschter Wirkungen

Für Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) empfiehlt Swissmedic, das dafür entwickelte Meldeportal Electronic Vigilance System (ELViS) zu verwenden. Alle erforderlichen Informationen hierzu sind unter www.swissmedic.ch zu finden.

Sollten Sie noch Fragen haben oder zusätzliche Informationen zur Anwendung von Tecentriq® benötigen, wenden Sie sich bitte an Frau Dr. Martina Vranova, Medical Science Manager Lung Cancer and Women's Health (Tel.: 061 715 44 55).

Freundliche Grüsse

Roche Pharma (Schweiz) AG

Dr. med. Kerstin Ebel
Director Medical Affairs

Dr. med. Wolfgang Specker
Director Patient Safety

- 1 Li LF, Ma C. Epidemiological study of severe cutaneous adverse drug reactions in a city district of China. *Clin Exp Dermatol.* 2006;31(5):642-647
- 2 Yang MS, Lee JY, Kim J, *et al.* Incidence of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Nationwide Population-Based Study Using National Health Insurance Database in Korea. *PLoS One.* 2016;11(11):e0165933
- 3 Jimenez J, Nardone B, Kosche C, *et al.* Bullous skin disorders associated with PD-1 and PDL-1 inhibitors: Pharmacovigilance analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) from the Research on Adverse Drug events And Reports (RADAR) Program. *J Am. Acad. Dermatology.* 2019; 81(4) suppl
- 4 Zhao, CY, Hwang, SJ, Consuegra, G *et al.* Anti-programmed cell death-1 therapy-associated bullous disorders: a systematic review of the literature. *Melan Res Volume* 28(6), p 491-501.
5. Kamińska-Winciorek G, Cybulska-Stopa B, Ługowskadoi I *et al.* Review paper Principles of prophylactic and therapeutic management of skin toxicity during treatment with checkpoint inhibitors. *Adv. Dermatology Allergology.* 2019; 36 (4): 382-391