

039-23/CNFV/DFV/DNFD
23 de agosto de 2023

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

De: **MAGISTRA ELVIA C. LAU**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas

NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

EVALUACIÓN DEL POTENCIAL RIESGO DE ANEMIA APLÁSICA ASOCIADO A KEYTRUDA (PEMBROLIZUMAB) Y TECENTRIQ (ATEZOLIZUMAB)

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LAS ALERTAS Y NOTAS INFORMATIVAS EMITIDAS POR AUTORIDADES REGULATORIAS INTERNACIONALES DE REFERENCIA EN MATERIA DE FARMACOVIGILANCIA CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

- ❖ Keytruda (Pembrolizumab) y Tecentriq (Atezolizumab) son medicamentos para el tratamiento de diferentes tipos de cánceres, los cuales pertenecen al grupo de los inhibidores de los puntos de control inmunitario (Immune checkpoint inhibitors, ICIs, por sus siglas en inglés). Estos medicamentos trabajan con el sistema inmunológico para ayudar a controlar el crecimiento de las células cancerosas. Otros miembros de esta clase de medicamentos incluyen a: Bavencio (avelumab), Imfinzi (durvalumab), Jemperli (dostarlimab), Libtayo (cemiplimab), Opdivo (nivolumab) y Yervoy (ipilimumab).
- ❖ La anemia aplásica es una condición en la que el cuerpo deja de producir suficientes células sanguíneas nuevas, con signos y síntomas que incluyen: cansancio, sangrados prolongados y un incremento en el riesgo de infecciones.

El Ministerio de Salud de Canadá (Health Canada) en el 2021 completó la revisión de seguridad de nivolumab, donde encontró un posible vínculo entre nivolumab solo o en combinación con ipilimumab y el riesgo de anemia hemolítica autoinmune, anemia aplásica, síndrome de liberación de citocinas y síndrome de lisis tumoral.

En el 2023, el Ministerio de Salud de Canadá realizó una revisión del perfil de seguridad de pembrolizumab y atezolizumab, donde se evaluó el potencial riesgo de anemia aplásica. Esta revisión fue motivada por la información de seguridad recibida de los laboratorios fabricantes y la publicada en la literatura médica.

Hallazgos de Seguridad:

- ❖ El Ministerio de Salud de Canadá revisó la información proporcionada por los laboratorios fabricantes y los resultados de las búsquedas en la base de datos de Vigilancia de Canadá, la base de datos de reacciones adversas a medicamentos de la Organización Mundial de la Salud y la literatura científica.
- ❖ El Ministerio de Salud de Canadá revisó 12 casos de anemia aplásica (1 canadiense y 11 internacionales) en pacientes que recibieron pembrolizumab. De estos 12 casos, uno se encontró que probablemente estaba asociado al uso de pembrolizumab, nueve (1 canadiense) estaban posiblemente vinculados, uno era poco probable que estuviera vinculado y uno no pudo ser evaluado.
- ❖ Se revisaron 2 casos internacionales de anemia aplásica en pacientes que recibieron atezolizumab. En ambos casos se encontró que estaban posiblemente asociados al uso de atezolizumab.

- ❖ El Ministerio de Salud de Canadá también revisó 9 artículos publicados en la literatura científica donde se reportaban casos de anemia aplásica con el uso de pembrolizumab o atezolizumab. La evidencia revisada apoya el vínculo entre el riesgo de anemia aplásica y el uso de pembrolizumab o atezolizumab.
- ❖ Basado en la evidencia disponible, incluyendo el mecanismo biológico que explica como los inhibidores de los puntos de control inmunitario pueden conducir a anemia aplásica y los hallazgos previamente revisados por el Ministerio de Salud de Canadá para Opdivo (nivolumab) solo o en combinación con ipilimumab, se concluyó que el riesgo de anemia aplásica aplica para todos los miembros del grupo de los inhibidores de los puntos de control inmunitario.

Conclusiones y acciones:

- ❖ El Ministerio de Salud de Canadá revisó la información disponible encontrando un vínculo entre el uso de pembrolizumab o atezolizumab y el riesgo de anemia aplásica. Esta revisión también encontró que el riesgo es aplicable a todos los miembros del grupo de los inhibidores de los puntos de control inmunitario (avelumab, durvalumab, dostarlimab, cemiplimab, nivolumab e ipilimumab).
- ❖ El Ministerio de Salud de Canadá está trabajando con los laboratorios fabricantes para actualizar las monografías de los productos Keytruda y Tecentriq, así como para otros productos que pertenecen al grupo de los inhibidores de los puntos de control inmunitario, que actualmente no incluyen este riesgo.
- ❖ El Ministerio de Salud de Canadá continuará monitoreando la información de seguridad que involucre a los inhibidores de los puntos de control inmunitario, para identificar y evaluar potenciales daños.

Situación en Panamá:

De acuerdo con la Base de Datos de Registros Sanitarios de Medicamentos y Productos Similares, se encuentran registrados en Panamá los siguientes productos cuyos principios activos corresponden a pembrolizumab y atezolizumab (Tabla #1).

Tabla #1: Productos Registrados en Panamá que contienen Pembrolizumab y Atezolizumab

Nombre comercial	Principio activo	Laboratorio fabricante	Registro sanitario	Estado
Keytruda 100 mg /4 mL Solución Inyectable para Infusión Intravenosa	Pembrolizumab	MSD Ireland (Carlow), Irlanda	95452	Vigente
Tecentriq 1200 mg/20 mL Concentrado para Solución para Infusión	Atezolizumab	F. Hoffmann-La Roche, S. A., Suiza	111506	Vigente
Tecentriq 840 mg/14 mL Concentrado para Solución para Infusión	Atezolizumab	F. Hoffmann-La Roche, S. A., Suiza	111262	Vigente

Fuente: Base de datos para la consulta de Registros Sanitarios de Medicamentos y Productos similares. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. Consultada: 23 de agosto de 2023.

Desde noviembre de 2018 a la fecha, el Centro Nacional de Farmacovigilancia ha recibido notificaciones de sospechas de reacciones adversas asociadas a diferentes inhibidores de los puntos de control inmunitario:

- ❖ Treinta y dos notificaciones de sospechas de reacciones adversas asociadas a atezolizumab, las cuales describen: otitis, fiebre, anemia, dermatitis, neutropenia febril, trombocitopenia, mucositis, dolor, gastroenteritis, prurito, astenia, elevación de transaminasas, hepatitis, mialgias, hipertensión arterial, sangrado de várices, síndrome nefrótico, proteinuria, pirosis y hemoglobina disminuida.
- ❖ Diez notificaciones de sospechas de reacciones adversas asociadas a pembrolizumab, las cuales incluyen: nivel elevado de enzimas hepáticas, diarrea, dolor óseo y absceso.

- ❖ Dos notificaciones de sospechas de reacciones adversas asociadas a durvalumab, las cuales detallan: neumonía, prurito localizado, piel áspera, dolor en el brazo y lumbalgia.

Información para los profesionales de la salud:

- ❖ En base a las evidencias disponibles, se ha encontrado un vínculo entre el uso de pembrolizumab o atezolizumab y el riesgo de anemia aplásica. También se encontró que este riesgo es aplicable a todos los miembros del grupo de los inhibidores de los puntos de control inmunitario.
- ❖ Realice un seguimiento a los pacientes en busca de anemia aplásica.
- ❖ Informe a sus pacientes sobre el potencial riesgo de desarrollar anemia aplásica tras el uso de alentuzumab, pembrolizumab u otro inhibidor de los puntos de control inmunitario.

Información para los pacientes:

- ❖ La anemia aplásica es una condición en la que el cuerpo deja de producir suficientes células sanguíneas nuevas.
- ❖ El grupo de medicamentos para el tratamiento del cáncer denominado inhibidores de los puntos de control inmunitario (alentuzumab, pembrolizumab, avelumab, durvalumab, dostarlimab, cemiplimab, nivolumab e ipilimumab) han sido asociados al potencial riesgo de anemia aplásica.
- ❖ Busque atención médica si experimenta sangrados prolongados, cansancio o infecciones recurrentes.

Recomendaciones del Centro Nacional de Farmacovigilancia:

- ❖ Consulte la nota de seguridad 0136/CNFV/DFV/DNFD de 19 de octubre de 2017, titulada: “Declaración de la FDA sobre dos Ensayos Clínicos Detenidos, en los cuales se evalúa Keytruda (Pembrolizumab) en pacientes con Mieloma Múltiple.
- ❖ Solicitamos a los laboratorios fabricantes de inhibidores de los puntos de control inmunitario (alentuzumab, pembrolizumab, avelumab, durvalumab, dostarlimab, cemiplimab, nivolumab e ipilimumab), la actualización de monografías e insertos con esta nueva información de seguridad.

Ante las sospechas de reacciones adversas a medicamentos y fallas terapéuticas, les recomendamos notificarlas al Centro Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud (MINSa), a través de los formularios correspondientes. Para la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos está disponible el portal de notificaciones en línea (www.notificacentroamerica.net).

Si desea recibir información sobre farmacovigilancia puede suscribirse a nuestra base de contactos del Centro Nacional de Farmacovigilancia en el siguiente enlace: <https://uat2-minsa.panamadigital.gob.pa:8082/registro>

Para finalizar, le agradecemos haga extensiva esta información a otros profesionales de la salud y pacientes.

Fuentes de Información:

1. Health Canada. Summary Safety Review-Keytruda (pembrolizumab) and Tecentriq (atezolizumab)-Assessing the Potencial Risk of Aplastic Anemia>consultado: 23 de agosto de 2023.
2. Base de datos de reacciones adversas a medicamentos del Centro Nacional de Farmacovigilancia. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. Consultada: 23 de agosto de 2023.
3. Base de datos para la Consulta de Registros Sanitarios de Medicamentos y Productos Similares. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. Consultada: 23 de agosto de 2023.

El objetivo de esta nota de seguridad de medicamentos es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras de Medicamentos. Esta es una traducción del texto original de carácter informativo. Cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá la información contenida en el texto en su idioma de origen.

ED/MD-----última línea-----