



2.5.2017

Bréf til heilbrigðisstarfsmanna

Levact (bendamustín)

Aukin dánartíðni í nýlegum klínískum rannsóknum á bendamustíni

Kæri heilbrigðisstarfsmaður,

Í samráði við Lyfjastofnun tilkynnir Astellas hér með um mikilvægar nýjar öryggisupplýsingar varðandi Levact (bendamustín; einnig fáanlegt sem samheitalyf).

Samantekt

• **Aukin dánartíðni** hefur sést í nýlegum klínískum rannsóknum þar sem bendamustín var notað í ósamþykkttri samsettri meðferð eða utan samþykkttra ábendinga. Banvæn eituráhrif voru einkum af völdum (tækifæris)sýkinga, en einnig var tilkynnt um banvæn eituráhrif á hjarta, taugakerfi og öndunarfæri.

Læknar sem ávísa lyfinu eru minntir á mikilvæga öryggisþætti sem fram hafa komið eftir markaðssetningu lyfsins:

- **Alvarlegar og banvænar sýkingar** hafa komið fyrir við notkun bendamústínhydróklóríðs, þ.m.t. bakteríu- (sýklasótt, lungnabólga) og tækifærissýkingar svo sem lungnabólga af völdum *Pneumocystis jirovecii*, sýking af völdum hlaupabóluveiru (varicella zoster) og sýking af völdum cytómegalóveiru.
- Komið hefur fyrir að **lifrabólga B** hefur endurvirkjast hjá sjúklingum sem borið hafa veiruna í sér í langan tíma, eftir að þeir hafa fengið bendamústínhydróklóríð. Sum þessara tilvika leiddu til bráðrar lifrabilunar eða dauða.
- **Meðferð með bendamústínhydróklóríði getur valdið langvarandi eitilfrumnafæð (< 600/ μ l) og fáum CD4-jákvæðum T frumum (T hjálparfrumum) (< 200/ μ l) í a.m.k. 7-9 mánuði eftir að meðferð er lokið, einkum ef bendamustín er notað samhliða rituximabi. Sjúklingar með eitilfrumnafæð og fáar CD4-jákvæðar T-frumur eftir meðferð með bendamustíni eru næmari fyrir (tækifæris)sýkingum.**
- Samantekt á eiginleikum lyfsins hefur verið endurskoðuð og varnaðarorð varðandi (tækifæris)sýkingar uppfærð.

Bakgrunnsupplýsingar um öryggisþætti

Bendamustín er ætlað til notkunar sem:

- Fyrsti meðferðarvalkostur við langvinnu eitilfrumuhvítblæði (Binet-stig B eða C) hjá sjúklingum þar sem flúdarabín í samsettri krabbameinslyfjameðferð hentar ekki.
- Einlyfjameðferð hjá sjúklingum með hægt vaxandi eitilæxli, önmur en Hodgkinssjúkdóm, sem hafa ágerst meðan á einlyfja eða samsettri meðferð með rituximabi stendur eða innan 6 mánaða í kjölfarið.
- Fyrsta meðferð við mergæxlageri (Durie-Salmon-stig II sem ágerist eða stig III) samtímis prednisóni fyrir sjúklinga eldri en 65 ára sem uppfylla ekki skilyrðin til þess að komast í samgena stofnfrumuígræðslu og eru með klínískan taugakvilla á þeim tíma sem þeir greinast og eru því útilokaðir frá því að nota meðferð sem inniheldur talídómíð eða bortezómfb.

Í nýlegum klínískum rannsóknum sást **aukin dánartíðni** þegar bendamustín var notað í ósamþykkttri samsettri meðferð eða utan samþykkttra ábendinga. Banvæn eituráhrif voru einkum af völdum sýkinga, en einnig var tilkynnt um banvæn eituráhrif á hjarta, taugakerfi og öndunarfæri.

Nánar tiltekið tengdist bendamustín aukinni dánartíðni og óhagstæðu öryggisssniði ef lyfið var notað samhliða rituximabi – í samanburði við venjulega meðferðaráætlun með krabbameinslyfjum sem inniheldur rituximab (rituximab ásamt cýklófosfamíði, doxorúbicín, vincristíni og prednisoni (R-CHOP) eða rituximab ásamt cýklófosfamíði, vincristíni og prednisoni (R-CVP)) – sem fyrsta meðferð við hægt vaxandi eitilæxlum, öðrum en Hodgkinssjúkdóm eða klofasmafrumueitilæxli (mantle cell lymphoma, MCL) í BRIGHT-rannsókninni. Í nýlegri klínískri rannsókn á öryggi og verkun við notkun lyfsins gegn hnútóttu eitilfrumuæxli (follicular lymphoma) sem ekki hafði verið meðhöndlað áður, var samhliða meðferð með bendamustíni og obinutuzumabi eða rituximabi á svipaðan hátt tengd hárrí dánartíðni: 5,6% (19 sjúklingar) í hópnum sem fékk obinutuzumab-bendamustín og 4,4% (15 sjúklingar) í hópnum sem fékk rituximab-bendamustín, borið saman við 1,6-2% í hópnum sem fengu cýklófosfamíð - doxorúbicín - vincristín - prednison (CHOP)-rituximab, CHOP-obinutuzumab, cýklófosfamíð - vincristín - prednison (CVP)-rituximab eða CVP-obinutuzumab (GALLIUM-rannsóknin). Auk þess var á síðasta ári tilkynnt um aukna dánartíðni í klínískum rannsóknum á ósamþykktri samhliða notkun bendamustíns-rituximabs-idelalisibs til meðferðar við langvinnu eitilfrumuhvítblæði (chronic lymphatic leukemia) og hægt vaxandi eitilæxlum, öðrum en Hodgkinssjúkdóm.

Auk þess hefur nýleg greining á öryggisþáttum í gögnum sem safnað hefur verið eftir markaðssetningu lyfsins sýnt merki um **aukna tíðni tækifærissýkinga** eftir meðferð með bendamustíni. Greiningin dró einnig fram hættu á eitilfrumnafeð (<600 frumur/ μ l) og litlum fjölda CD4-jákvæðra T-frumna (T-hjálparfrumna) (<200 frumur/ μ l), einkum þegar bendamustín var notað samhliða rituximabi.

Við greininguna á öryggisþáttum voru alls greind 245 tilvik sýkingar með cýtómegalóveiru (5% banvæn), 206 tilvik sýkingar með varicella zoster veiru (1% banvæn), 79 tilvik lungnabólgu sýkingar af völdum *Pneumocystis jirovecii* (42% banvæn) og 42 tilvik endurvirkjunar lifrabólgu B veiru (18% banvæn). Meirihluti þessara tilvika var talinn tengjast meðferðinni með bendamustíni og umtalsverðum hluta sjúklinga batnaði eftir að notkun bendamustíns var hætt og/eða mótverkandi lyf voru gefin. Þar að auki benda nýleg gögn til meiri tíðni tækifærissýkinga en eldri gögn gera, og marktækt meiri tíðni en bakgrunnstíðni í þýðinu. Í safngreiningu á fyrri rannsóknum á bendamustíni sem einlyfjameðferð (n=564), var tíðni sýkinga af völdum varicella zoster veiru 4,1% (á bilinu 2-15%), lungnabólgu sýkinga af völdum *Pneumocystis jirovecii* 0,4% (á bilinu 0-2%) og sýkinga af völdum cýtómegalóveiru 0,9% (á bilinu 0-5%) og var tilkynnt um eitt dauðsfall af völdum endurvirkjunar cýtómegalóveiru.

Bæði tíðni og afleiðingar sýkinga virðast mjög breytileg og háð klínískum aðstæðum. Há tíðni (tækifæris)sýkinga gæti tengst eitilfrumnafeð og litlum fjölda CD4-jákvæðra T-frumna (T-hjálparfrumna). Tilkynnt hefur verið um eitilfrumnafeð (<600 frumur/ μ l) og lítinn fjölda CD4-jákvæðra T-frumna (T-hjálparfrumna) (<200 frumur/ μ l) í a.m.k. 7-9 mánuði eftir lok meðferðar með bendamustíni hjá umtalsverðum hluta sjúklinga, einkum ef bendamustín var notað samhliða rituximabi.

Af þessum sökum hefur samantekt á eiginleikum lyfsins verið endurskoðuð og varnaðarorð varðandi (tækifæris-) sýkingar uppfærð.

Beiðni um tilkynningar

Heilbrigðisstarfsmenn eru minntir á að tilkynna grun um aukaverkanir sem tengist notkun þessa lyfs samkvæmt leiðbeiningum á vefsíðum Lyfjastofnunar www.lyfjastofnun.is.

Einnig er hægt að tilkynna grun um aukaverkanir sem tengist Levact til Astellas með tölvupósti eða í gegnum síma: bijwerkingen@astellas.com, sími: 0031 71 545 5991.

Kveðja,



Ralph Nies, MD, MBA

EU Qualified person for pharmacovigilance