

Brev till hälso- och sjukvården

Ribovact (bendamustin) –

Ökad mortalitet observerad i nya kliniska studier med bendamustin

Bästa hälso- och sjukvårdspersonal!

I överenskommelse med Läkemedelsverket vill Astellas informera om viktig ny säkerhetsinformation avseende Ribovact (bendamustin; även tillgängligt som generika).

Sammanfattning

• **Ökad mortalitet** observerades i nya kliniska studier när bendamustin användes **vid icke-godkända kombinationsbehandlingar eller utanför godkända indikationer**. Dödliga toxiciteter berodde i huvudsak på (opportunistiska) infektioner, men även vissa dödliga kardiella, neurologiska och respiratoriska toxiciteter rapporterades.

Förskrivare påminns om viktiga aspekter i säkerhetsprofilen som finns i data efter godkännande för försäljning:

- **Allvarliga och dödliga infektioner** har inträffat med bendamustin, inklusive bakteriell (sepsis, pneumoni) och opportunistiska infektioner såsom *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni (PJP), varicella zoster virus (VZV) och cytomegalovirus (CMV).
- **Reaktivering av hepatit B** hos patienter som är kroniska bärare av detta virus har också uppkommit. Vissa fall ledde till akut leversvikt eller dödlig utgång.
- **Behandling med bendamustin kan orsaka långvarig lymfocytopeni (<600 celler/ μ l) och minskat antal CD4-positiva T-celler (T-hjälparceller) (<200 celler/ μ l) som kan kvarstå under minst 7-9 månader efter avslutad behandling**, särskilt när bendamustin kombineras med rituximab. Patienter med lymfopeni och lågt antal CD4-positiva T-celler efter behandling med bendamustin är mer känsliga för (opportunistiska) infektioner.
- Produktresumén revideras och varningar avseende (opportunistiska) infektioner uppdateras.

Bakgrund till säkerhetsfrågorna

Bendamustin är avsett för:

- Förstahandsbehandling av kronisk lymfatisk leukemi (Binet stadium B eller C) hos patienter för vilka kombinationskemoterapi med fludarabin inte är lämplig.
- Indolenta non-Hodgkin-lymfom som monoterapi hos patienter, som har progredierat i sin sjukdom under eller inom 6 månader efter behandling med rituximab eller en rituximab-innehållande regim.
- Förstahandsbehandling av multipelt myelom (Durie-Salmon stadium II med progress eller stadium III) i kombination med prednison för patienter äldre än 65 år som inte lämpliga för autolog stamcellstransplantation och som har klinisk neuropati vid diagnostillfället, vilket utesluter användning av talidomid- eller bortezomib-innehållande behandling.

I nya kliniska studier observerades **ökad mortalitet** när bendamustin användes vid icke-godkänd kombinationsbehandling eller utanför de godkända indikationerna. Dödliga toxiciteter var i huvudsak infektioner, men även vissa dödliga kardiella, neurologiska och respiratoriska toxiciteter rapporterades.

I detalj associerades bendamustin med ökad mortalitet och ogynnsam säkerhetsprofil vid användning i kombination med rituximab – jämfört med standardregim rituximab-kemoterapi (rituximab plus cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin och prednison [R-CHOP] eller rituximab plus cyklofosamid, vinkristin och prednison [R-CVP]) – för förstahandsbehandling av indolent non-Hodgkins lymfom (NHL) eller mantelcellslymfom (MCL) i BRIGHT-studien. En ny klinisk studie som undersökte effekt och säkerhet vid tidigare obehandlad follikulärt lymfom visade likaledes att bendamustin i kombination med obinutuzumab eller rituximab associerades med hög frekvens av dödsfall: 5,6 %

(19 patienter) för obinutuzumab-bendamustin och 4,4 % (15 patienter) för rituximab-bendamustin jämfört med 1,6-2 % för cyklofosfamid-doxorubicin-vinkristin-prednison (CHOP)-rituximab, CHOP-obinutuzumab, cyklofosfamid-vinkristin-prednison (CVP)-rituximab och CVP-obinutuzumab (GALLIUM-studie). Därtill rapporterades ökad mortalitet i kliniska studier som undersökte behandlingen av kronisk lymfatisk leukemi (CLL) och indolent NHL med den icke-godkända kombinationen bendamustin-rituximab-idelalisib förra året.

Dessutom visade en ny säkerhetsanalys av data efter godkännande för försäljning tecken på **ökad frekvens av opportunistiska infektioner** efter behandling med bendamustin. Granskningen betonade också risken för lymfocytopeni (<600 celler/ μ l) och lågt antal CD4-positiva T-celler (T-hjälparceller) (<200 celler/ μ l), särskilt när bendamustin kombinerades med rituximab.

Totalt identifierades 245 fall av infektion med cytomegalovirus (CMV) (5 % dödliga), 206 fall av infektion med varicella zostervirus (VZV) (1 % dödliga), 79 fall av *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni (PJP) (42 % dödliga) och 42 fall av reaktivering av hepatit B-virus (HBV) (18 % dödliga) i säkerhetsgranskningen. Majoriteten av fallen bedömdes ha orsakssamband med bendamustinbehandling och ett stort antal tillfrisknade efter att bendamustin sattes ut och/eller korrigerande mediciner gavs. Dessutom tyder nya data på högre frekvenser av opportunistiska infektioner jämfört med tidigare data och signifikant högre frekvenser jämfört med bakgrundsincidensen hos denna population. I en poolad analys av historiska studier av bendamustin som monoterapi (n=564) var frekvensen av VZV-, PJP- och CMV-händelser 4,1 % (intervall 2-15 %), 0,4 % (intervall 0-2 %) respektive 0,9 % (intervall 0-5 %) med ett rapporterat dödsfall orsakat av reaktivering av CMV.

Både frekvens och infektionsresultat tycks variera stort och bero på den kliniska miljön. Höga frekvenser av (opportunistiska) infektioner kan vara kopplade till lymfocytopeni och lågt antal CD4-positiva T-celler (T-hjälparceller). Lymfocytopeni (<600 celler/ μ l) och lågt antal CD4-positiva T-celler (T-hjälparceller) (<200 celler/ μ l) under minst 7-9 månader efter avslutad behandling med bendamustin har rapporterats hos en signifikant andel patienter, framför allt när bendamustin kombineras med rituximab.

Som en följd av detta revideras produktresumén och varningar avseende (opportunistiska) infektioner uppdateras.

Rapportering

Hälso- och sjukvårdspersonal ska i enlighet med gällande nationella föreskrifter rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket (elektronisk blankett och instruktioner finns på www.lakemedelsverket.se)

kontaktuppgifter

För ytterligare information eller frågor kontakta Astella via E-post eller per telefon:

E-post: bijwerkingen@astellas.com

Tel: 0031 71 545 5991

Vänligen,



Ralph Nies, MD, MBA
EU Qualified Person for Pharmacovigilance