Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący produktów leczniczych zawierających substancję czynną chlorowodorek bendamustyny

Zwiększona śmiertelność obserwowana w ostatnich badaniach klinicznych bendamustyny

Szanowna Pani Doktor / Szanowny Panie Doktorze,

w porozumieniu z Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych podmioty odpowiedzialne za produkty lecznicze z substancją czynną **chlorowodorek bendamustyny** (lista produktów w postaci załącznika do niniejszego listu) pragną przekazać Państwu najnowsze ważne informacje dotyczące ich stosowania.

Podsumowanie

• W ostatnio prowadzonych badaniach klinicznych obejmujących stosowanie bendamustyny w **niezatwierdzonych schematach w leczeniu skojarzonym lub poza zatwierdzonymi wskazaniami** zaobserwowano **zwiększoną śmiertelność pacjentów**. Najczęstszą przyczyną zgonów były zakażenia oportunistyczne, jednakże odnotowano także kilka śmiertelnych przypadków związanych z toksycznym działaniem na serce, układ nerwowy i oddechowy.

Pragniemy przypomnieć o ważnych aspektach profilu bezpieczeństwa wynikających z analizy danych zebranych po wprowadzeniu bendamustyny do obrotu:

• Odnotowano **ciężkie i zakończone zgonem zakażenia** związane ze stosowaniem bendamustyny, w tym: bakteryjne (sepsa, zapalenie płuc) oraz oportunistyczne, takie jak zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii,* a także zakażenia spowodowane przez wirus ospy wietrznej i półpaśca oraz cytomegalii.
• Odnotowano przypadki **nawrotu wirusowego zapalenia wątroby typu B** u pacjentów, którzy byli nosicielami tego wirusa, prowadzące w niektórych przypadkach do ostrej niewydolności wątroby lub zgonu.
• **Leczenie chlorowodorkiem bendamustyny może powodować przedłużoną limfopenię (<600 komórek/µl) oraz zmniejszenie liczby (<200 komórek/µl) limfocytów T CD4+ (limfocyty Th) utrzymujące się przez co najmniej 7-9 miesięcy po zakończeniu leczenia**, szczególnie w przypadku, gdy bendamustyna jest podawana razem z rytuksymabem. Pacjenci z limfopenią i zmniejszoną liczbą limfocytów T CD4+ po leczeniu chlorowodorkiem bendamustyny są bardziej podatni na zakażenia oportunistyczne.

• Charakterystyki Produktów Leczniczych zostaną zweryfikowane i uaktualniony zostanie rozdział poświęcony ostrzeżeniom dotyczącym zakażeń oportunistycznych.

Podstawowe kwestie w zakresie bezpieczeństwa

Wskazania do stosowania bendamustyny obejmują:

• przewlekłą białaczkę limfocytową (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta) – leczenie pierwszego rzutu u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę;
• chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu – w monoterapii u chorych z progresją w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończeniu leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab;
• szpiczaka mnogiego (stadium II z progresją lub stadium III wg klasyfikacji Durie-Salmona) - leczenie pierwszego rzutu w skojarzeniu z prednizonem, u chorych powyżej 65. roku życia, nie kwalifikujących się do zabiegu autologicznego przeszczepiania komórek macierzystych szpiku, u których obecność istotnej klinicznie neuropatii w czasie rozpoznania uniemożliwia leczenie schematami zawierającymi talidomid lub bortezomib.

W ostatnich badaniach klinicznych, w których bendamustyna stosowana była w niezatwierdzonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) leczeniu skojarzonym lub poza zatwierdzonymi w ChPL wskazaniami, zaobserwowano **zwiększoną śmiertelność** w grupie bendamustyny. Najczęstszą przyczyną zgonów były zakażenia, jednakże odnotowano także kilka śmiertelnych przypadków związanych z toksycznym wpływem na serce, układ nerwowy i oddechowy.

Zwiększoną śmiertelność oraz niekorzystny profil bezpieczeństwa zaobserwowano szczególnie w przypadku stosowania bendamustyny w skojarzeniu z rytuksymabem - w porównaniu z użyciem standardowych schematów zawierających rytuksymab CHOP-R (rytuksymab w połączeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizonem) lub R-CVP (rytuksymab w połączeniu z cyklofosfamidem, winkrystyną i prednizonem) - jako leczenie pierwszego rzutu chłoniaka nieziarniczego o powolnym przebiegu (iNHL) lub chłoniaka z komórek płaszcza (MCL) w badaniu klinicznym BRIGHT. Podobne wyniki uzyskano w niedawnym badaniu klinicznym, oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo skojarzenia bendamustyny z obinutuzumabem lub rytuksymabem w leczeniu wcześniej nieleczonego chłoniaka grudkowego (ang. *follicular lymphoma*). Stosowanie leczenia skojarzonego z bendamustyną wiązało się z wysokim odsetkiem zgonów: 5.6% (19 pacjentów) dla połączenia obinutuzumab+bendamustyna i 4,4% (15 pacjentów) dla połączenia rytuksymab+bendamustyna, w porównaniu do: 1.6-2% dla schematu CHOP-R, CHOP-obinutuzumab, CVP-R oraz i CVP-obinutuzumab (badanie GALLIUM). W ostatnim roku odnotowano także zwiększoną śmiertelność w badaniach klinicznych dotyczących leczenia przewlekłej białaczki limfatycznej (CLL) oraz chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu (iNHL) z zastosowaniem wykraczającego poza zarejestrowane wskazania dla bendamustyny połączenia bendamustyna + rytuksymab + idelalisib.

Dodatkowo, niedawno przeprowadzona analiza danych bezpieczeństwa wykazała **zwiększoną częstość zakażeń oportunistycznych** po leczeniu bendamustyną. We wspomnianej analizie podkreślono również ryzyko limfopenii (<600 komórek / µl) i obniżenie liczby limfocytów T CD4-dodatnich (<200 komórek / µl), w szczególności w przypadkach, gdy bendamustynę stosowano w połączeniu z rytuksymabem.

W ramach przeglądu danych dotyczących bezpieczeństwa zidentyfikowano 245 przypadków zakażenia wirusem cytomegalii (z czego 5% stanowiły przypadki zakończone zgonem), 206 przypadków zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca (z czego 1% stanowiły przypadki zakończone zgonem), 79 przypadków zapalenia płuc wywołanych przez *Pneumocystis jirovecii* (z czego 42% stanowiły przypadki zakończone zgonem) oraz 42 przypadki nawrotu wirusowego zapalenia wątroby typu B (z czego 18% stanowiły przypadki zakończone zgonem). Większość przypadków oceniono jako związane przyczynowo z leczeniem bendamustyną, a u większości pacjentów objawy ustąpiły po zaprzestaniu stosowania bendamustyny i (lub) rozpoczęciu odpowiedniego leczenia objawowego. Ponadto, ostatnie dane wskazują na wyższą częstość zakażeń oportunistycznych, w porównaniu do danych zebranych w poprzednich latach oraz znacznie wyższą w porównaniu do ogólnej częstości występowania w tej populacji.

W zbiorczej analizie danych historycznych z badań z zastosowaniem bendamustyny w monoterapii (n = 564), częstość zakażeń VZV, PJP i CMV wynosiła odpowiednio: 4,1% (zakres 2-15%), 0,4% (zakres 0-2%) i 0,9% (zakres 0-5%), z jednym odnotowanym zgonem spowodowanym reaktywacją zakażenia CMV.

Zarówno częstość jak i przebieg zakażeń wydaje się być bardzo zmienny i zależny od sytuacji klinicznej pacjenta. Wysoka częstość zakażeń oportunistycznych może być związana z limfopenią i małą liczbą limfocytów T CD4+ (komórek T pomocniczych). Limfopenię (<600 komórek/µl) i zmniejszoną liczbę limfocytów T CD4+ (komórek T pomocniczych) (<200 komórek/µl) przez co najmniej 7-9 miesięcy po zakończeniu leczenia bendamustyną zgłaszano u znacznej części pacjentów, w szczególności jeśli bendamustyna stosowana była w połączeniu z rytuksymabem.

W związku z powyższym Charakterystyki Produktów Leczniczych zostaną zweryfikowane i rozdział poświęcony ostrzeżeniom dotyczącym infekcji oportunistycznych zostanie uaktualniony.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Przypominamy i prosimy fachowych pracowników ochrony zdrowia, aby zgłaszali wszystkie informacje dotyczące podejrzewanych działań niepożądanych związanych z produktami leczniczymi zawierającymi substancję czynną chlorowodorek bendamustyny zgodnie z zasadami zgłaszania działań niepożądanych do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Biobójczych:

- faxem na nr: 22 49 21 309
- na adres e-mail: ndl@urpl.gov.pl

lub bezpośrednio do podmiotów odpowiedzialnych za właściwe produkty lecznicze (lista nazw handlowych oraz podmiotów odpowiedzialnych lub przedstawicieli podmiotów odpowiedzialnych w załączniku).

z upoważnienia Prezesa
WICEPREZES
ds. Wyrobów Medycznych
Sebastian Migdalski

ZAŁĄCZNIK

Lista produktów leczniczych oraz podmiotów odpowiedzialnych / przedstawicieli podmiotów odpowiedzialnych:

Nazwa handlowa	**Podmiot odpowiedzialny**	**Dane kontaktowe**
Levact®	Astellas Pharma GmbH (Niemcy)	Mundipharma Polska Sp. z o.o. ul. Kochanowskiego 45a, 01-864 Warszawa e-mail: medyczny@mundipharma.pl tel. 22 866 87 12 Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66, 80992 Monachium, Niemcy e-mail: bijwerkingen@astellas.com tel. 00 31 71 545 5991
Bendamustine Accord	Accord Healthcare Limited (Wielka Brytania)	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. ul. Taśmowa 7, 02-677 Warszawa e-mail: office@accord-healthcare.pl tel. 22 577 28 00
Bendamustine Actavis	Actavis Group PTC ehf. (Islandia)	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. ul. Emilii Plater 53 , 00-113 Warszawa Adres korespondencyjny: ul. Osmańska 12, 02-823 Warszawa e-mail: safety.poland@teva.pl tel. 601 146 411
Bendamustine Glenmark	Glenmark Pharmaceuticals (Republika Czeska)	Glenmark Pharmaceuticals Sp. z o. o. ul. Osmańska 14, 02-823 Warszawa e-mail: poland.receptionist@glenmarkpharma.com tel. 22 35 12 500 faks 22 35 12 501 http://www.glenmark-pharma.pl

Bendamustine Intas	Intas Pharmaceuticals Limited (Wielka Brytania)	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. ul. Taśmowa 7, 02-677 Warszawa e-mail: office@accord-healthcare.pl tel: 22 577 28 00
Bendamustine Kabi	Fresenius Kabi (Wielka Brytania)	Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o., Al. Jerozolimskie 134, 02-305 Warszawa, e-mail: 24h.polska@fresenius-kabi.com tel. 22 345 67 89
Bendamustine Sandoz	Sandoz GmbH (Austria)	Sandoz Polska Sp. z o.o. ul. Domaniewska 50C, 02-672 Warszawa e-mail: zdarzenia.niepozadane@novartis.com tel. 22 209 70 00
Bendamustine STADA	STADA Arzneimittel AG (Niemcy)	STADA Poland Sp. z o.o., Al. 3 Maja 6, 05-501 Piaseczno e-mail: karolina.kaczanowska@stada.com tel: 22 737 79 34
Bendamustine Zentiva	Zentiva k.s. (Republika Czeska)	Sanofi-Aventis Sp.z o.o. ul. Bonifraterska 17, 00-203 Warszawa tel. 22 280 00 00 faks 22 280 06 03 www.sanofi.pl