



24. August 2017

Levact® (Bendamustin)

Erhöhte Mortalität in aktuellen klinischen Studien mit Bendamustin beobachtet

Sehr geehrte Angehörige der Gesundheitsberufe,

in Übereinstimmung mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) informiert Sie Astellas über wichtige neue Sicherheitsinformationen bezüglich Levact® (Bendamustin; auch als Generikum verfügbar).

Zusammenfassung:

- In aktuellen klinischen Studien, bei denen Bendamustin **in nicht-zugelassenen Kombinationsbehandlungen oder außerhalb der zugelassenen Indikationen** eingesetzt wurde, wurde eine **erhöhte Mortalität** beobachtet. Tödliche Toxizitäten wurden hauptsächlich durch (opportunistische) Infektionen verursacht, es wurden aber auch einige tödliche kardiale, neurologische und respiratorische Toxizitäten berichtet.

Verordner werden an wichtige Aspekte des Sicherheitsprofils erinnert, die sich aus Daten nach der Zulassung ableiten lassen:

- Es sind **schwerwiegende und tödliche Infektionen** mit Bendamustin aufgetreten, einschließlich bakterieller (Sepsis, Pneumonie) und opportunistischer Infektionen wie z. B. *Pneumocystis jirovecii* (PJP)-, Varizella-Zoster-Virus (VZV)- und Cytomegalovirus (CMV)-Infektionen.
- Außerdem sind **Reaktivierungen von Hepatitis B** bei Patienten aufgetreten, die chronische Träger dieses Virus sind. Einige Fälle resultierten in akutem Leberversagen oder endeten tödlich.
- **Eine Behandlung mit Bendamustin kann zur Verlängerung einer Lymphozytopenie (< 600 Zellen/ μ l) oder zu niedrigen CD4-positiven T-Zellzahlen (T-Helferzellen) (< 200 Zellen/ μ l) führen. Dies kann mindestens 7-9 Monate nach Beendigung der Behandlung andauern und tritt vor allem auf, wenn Bendamustin mit Rituximab kombiniert wird. Patienten mit Lymphopenie und niedrigen CD4-positiven T-Zellzahlen nach der Behandlung mit Bendamustin sind anfälliger für (opportunistische) Infektionen.**
- Die Fachinformation wird überarbeitet und Warnhinweise bezüglich (opportunistischer) Infektionen werden aktualisiert.

Astellas Pharma GmbH

Georg-Brauchle-Ring 64-66, 80992 München, Postfach 50 01 66, 80971 München
Telefon (089) 4544-01, Telefax (089) 4544-1329, E-Mail: info@astellas.com, Internet: www.astellas.de

Deutsche Bank München
(BLZ 700 700 10) 460 004 500
SWIFT-address: DEUTDE33
IBAN DE95 7007 0010 0460 0045 00

Registergericht: München HRB 96767, USt-IdNr: DE129351926
Geschäftsführer: Nicolaas Jacobus Stander

Hintergrund der Sicherheitsbedenken

Bendamustin ist angezeigt bei:

- Primärtherapie bei chronischer lymphatischer Leukämie (Binet-Stadium B oder C) bei Patienten, bei denen eine Fludarabin-Kombinations-Chemotherapie ungeeignet ist.
- Monotherapie bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen bei Patienten mit Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung mit Rituximab oder mit einer Rituximab-haltigen Therapie.
- Primärtherapie bei multiplem Myelom (Stadium II nach Durie-Salmon mit Progression oder Stadium III) in Kombination mit Prednison, bei Patienten, die älter als 65 Jahre und nicht für eine autologe Stammzellen-Transplantation (HDT/ASCT) geeignet sind und die bereits bei Diagnosestellung eine klinische Neuropathie aufweisen, wodurch eine Behandlung mit Thalidomid oder Bortezomib ausgeschlossen ist.

In aktuellen klinischen Studien, bei denen Bendamustin in nicht-zugelassenen Kombinationsbehandlung oder außerhalb der zugelassenen Indikationen eingesetzt wurde, wurde eine **erhöhte Mortalität** beobachtet. Tödliche Toxizitäten waren hauptsächlich Infektionen, es wurden aber auch einige tödliche kardiale, neurologische und respiratorische Toxizitäten berichtet.

Bendamustin in Kombination mit Rituximab war beim Einsatz als Primärtherapie des indolenten Non-Hodgkin-Lymphoms (NHL) oder Mantelzelllymphoms (MCL) in der BRIGHT-Studie verglichen zu den Standard-Rituximab-Chemotherapie-Kombinationen (Rituximab plus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (R-CHOP) oder Rituximab plus Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison (R-CVP) mit einer erhöhten Mortalität und einem ungünstigen Sicherheitsprofil assoziiert.

In ähnlicher Weise war in einer aktuellen klinischen Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit bei bisher unbehandelten follikulären Lymphomen die Kombination von Bendamustin mit Obinutuzumab oder Rituximab mit einer hohen Rate an Todesfällen verbunden: 5,6 % (19 Patienten) bei Obinutuzumab plus Bendamustin und 4,4 % (15 Patienten) bei Rituximab plus Bendamustin vs. 1,6 - 2 % für Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (CHOP)-Rituximab, CHOP-Obinutuzumab, Cyclophosphamid-Vincristin-Prednison (CVP)-Rituximab und CVP-Obinutuzumab (GALLIUM-Studie).

Des Weiteren wurde letztes Jahr eine erhöhte Mortalität in klinischen Studien bei chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) und indolentem NHL berichtet, in denen die nicht zugelassene Kombination von Bendamustin-Rituximab-Idelalisib eingesetzt wurde.

Zusätzlich zeigte sich bei einer aktuellen Sicherheitsanalyse von Daten nach der Zulassung ein Hinweis auf ein **erhöhtes Auftreten von opportunistischen Infektionen** nach Behandlung mit Bendamustin. Diese Analyse unterstreicht auch die Möglichkeit einer Lymphozytopenie (< 600 Zellen/ μ l) und niedriger CD4-positiver T-Zellzahlen (T-Helferzellen) (< 200 Zellen/ μ l), vor allem wenn Bendamustin mit Rituximab kombiniert wurde.

Insgesamt wurden in dieser Sicherheitsanalyse 245 Fälle von Cytomegalovirus (CMV)–Infektionen (davon 5 % tödlich), 206 Fälle von Varizella-Zoster-Virus (VZV)-Infektionen (1 % tödlich), 79 Fälle von *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonien (PJP) (42 % tödlich) und 42 Fälle von Hepatitis B Virus (HBV)-Reaktivierungen (18 % tödlich) identifiziert. Die Mehrzahl dieser Fälle wurde als kausal zusammenhängend mit einer Bendamustin-Behandlung eingeschätzt. Eine beträchtliche Anzahl der Patienten erholte sich, nachdem Bendamustin abgesetzt und/oder eine korrigierende Medikation verabreicht wurde.

Zusätzlich lassen aktuelle Daten im Vergleich zu älteren Daten ein erhöhtes Auftreten opportunistischer Infektionen vermuten sowie signifikant höhere Raten, verglichen mit der üblichen Inzidenz in dieser Population. In einer gepoolten Analyse historischer Bendamustin-Monotherapiestudien (n=564) lag die Häufigkeit von VZV, PJP und CMV bei 4,1 % (Bereich 2-15 %), 0,4 % (Bereich 0-2 %) und 0,9 % (Bereich 0-5 %). Ein berichteter Todesfall wurde durch eine CMV-Reaktivierung verursacht.

Sowohl die Häufigkeit als auch die Folgen von Infektionen scheinen hochvariabel und abhängig vom klinischen Setting zu sein. Das vermehrte Auftreten von (opportunistischen) Infektionen könnte mit Lymphozytopenien und niedrigen CD4-positiven T-Zellzahlen (T-Helferzellen) in Zusammenhang stehen. Lymphozytopenien (< 600 Zellen/ μ l) und niedrige CD4-positiv T-Zellzahlen (T-Helferzellen) (< 200 Zellen/ μ l), die mindestens 7-9 Monate nach Beendigung einer Behandlung mit Bendamustin andauern, wurden bei einem signifikanten Anteil von Patienten berichtet, vor allem wenn Bendamustin mit Rituximab kombiniert wurde.

Als Konsequenz wird die Fachinformation überarbeitet und Warnhinweise bezüglich (opportunistischer) Infektionen werden aktualisiert.

Meldung von Nebenwirkungen

Bitte melden Sie alle Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen im Hinblick auf Levact® an die Astellas Pharma GmbH, Fax-Nr.: 089/4544 1329, E-Mail: de-pharmacovigilance@astellas.com oder

an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, elektronisch über das Internet:

<http://www.bfarm.de>>Pharmakovigilanz>Formulare, Tel.: 0228 207-30, Fax: 0228 207-5207.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. Ralph Nies, MBA
European Qualified Person for
Pharmacovigilance (EU-QPPV)



Prof. Dr. Caspar Franzen
Direktor Medizinische Abteilung