

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
CONCORDATA CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE
E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

Giugno 2017

Levact (bendamustina)

Incremento della mortalità osservata in recenti studi clinici con bendamustina

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore

In accordo con l'Agenzia Italiana del farmaco, Astellas vuole informarla in merito a nuove importanti informazioni sulla sicurezza riguardanti Levact (bendamustina) presente in commercio anche come farmaco equivalente).

Riassunto

• In recenti studi clinici è stato osservato **un incremento della mortalità** quando bendamustina è stata utilizzata **in trattamenti combinati non approvati o al di fuori delle indicazioni autorizzate**. Gli eventi tossici fatali registrati sono stati causati principalmente da infezioni (opportunistiche), ma si sono registrati anche eventi fatali per tossicità di tipo cardiaco, neurologico e tossicità respiratorie.

Si richiama l'attenzione dei medici prescrittori anche sugli importanti aspetti emersi sul profilo di sicurezza del farmaco provenienti dai dati post- marketing:

• **Infezioni fatali e gravi** si sono verificate nel trattamento con bendamustina, incluse infezioni batteriche (sepsi, pneumonia), e infezioni opportunistiche come *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PJP), virus varicella zoster (VZV) e infezioni da cytomegalovirus (CMV).

• Si è verificata anche **la riattivazione del virus dell'epatite B** in pazienti portatori cronici del virus. In alcuni casi ha portato ad un'insufficienza epatica acuta o a esito fatale.

• **I trattamenti con bendamustina possono causare una prolungata linfocitopenia (<600 cellule/ μ l) e una bassa conta di linfociti T CD4+ (cellule T-helper) (< 200 cellule/ μ l) che potrebbe persistere fino a 7-9 mesi dopo il completamento del trattamento**, in particolare quando bendamustina è in combinazione con rituximab. Pazienti con linfocitopenia e una bassa conta di linfociti T CD4+ dopo il trattamento con bendamustina sono più suscettibili di infezioni (opportunistiche).

• Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto è stato rivisto e sono state inserite le avvertenze in merito alle infezioni (opportunistiche).

Considerazioni sulle problematiche di sicurezza.

Bendamustina è indicata per:

• Trattamento di prima linea per la leucemia linfatica cronica (stadio Binet B o C) in pazienti per i quali la combinazione con la chemioterapia a base di fludarabina non è appropriata.

- Linfoma non-Hodgkin indolente come monoterapia in pazienti che hanno avuto una progressione di malattia durante o entro 6 mesi dal trattamento con rituximab o con un regime terapeutico contenente rituximab.
- Trattamento di prima linea del mieloma multiplo (stadio Durie – Salmon II con progressione o stadio III) in combinazione con prednisone in pazienti oltre i 65 anni di età che non sono eleggibili a trapianto autologo di cellule staminali e che presentano neuropatia clinica al momento della diagnosi che precluda l'uso di un trattamento contenente talidomide o bortezomib.

In recenti studi clinici, **l'aumento della mortalità** è stato osservato quando bendamustina è stata somministrata in trattamenti in combinazione non autorizzati o al di fuori delle indicazioni approvate. Gli eventi tossici fatali sono stati nella maggior parte dei casi infezioni, ma sono stati registrati anche alcuni eventi fatali per tossicità cardiaca, neurologica e sono stati riportate anche eventi tossici respiratori.

Nel dettaglio, bendamustina è stata associata ad un incremento della mortalità e ad un non favorevole profilo di sicurezza quando utilizzata in combinazione con rituximab- in confronto al regime chemioterapico standard con rituximab (rituximab con ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone (R-CHOP) o rituximab con ciclofosfamide, vincristina e prednisone (R-CVP)) – per il trattamento di prima linea per il linfoma non-Hodgkin indolente (NHL) o linfoma mantellare (MCL) nello studio BRIGHT.

In maniera analoga, in recenti studi clinici sull'efficacia e la sicurezza in linfomi follicolari non precedentemente trattati, la combinazione di bendamustina con obinutuzumab o rituximab è associata ad un alto tasso di morti: 5,6% (19 pazienti) per obinutuzumab-bendamustina e 4,4% (15 pazienti) per rituximab-bendamustina vs 1,6-2% per ciclofosfamide-doxorubicina-vincristina-prednisone (CHOP)-rituximab, CHOP-obinutuzumab, ciclofosfamide-vincristina-prednisone (CVP)-rituximab e CVP-obinutuzumab (studio GALLIUM). Inoltre, è stato osservato nello scorso anno un aumento della mortalità nel corso degli studi clinici per il trattamento della leucemia linfatica cronica (LLC) e NHL indolente per la combinazione off-label di bendamustina-rituximab-idelalisib.

In aggiunta, un recente esame dei dati di sicurezza post-marketing ha evidenziato un **aumento della frequenza di infezioni opportunistiche** dopo trattamento con bendamustina. L'analisi ha anche evidenziato la potenziale linfocitopenia (< 600 cellule/ μ l) e una bassa conta di linfociti T CD4+ (T-helper cell) (< 200 cellule/ μ l), in particolare quando bendamustina era in combinazione con rituximab.

In generale, sono stati identificati nell'analisi del profilo di sicurezza 245 casi di infezioni da cytomegalovirus (CMV) (5% fatali), 206 casi di infezione da virus di varicella zoster (VZV) (1% fatali), 79 casi di polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PJP) (42% fatali) e 42 casi di riattivazione del virus dell'epatite B (HBV) (18% fatali). La maggior parte dei casi sono stati valutati come causalmente correlati al trattamento con bendamustina e sono stati osservati un numero sostanziale di miglioramenti dopo l'interruzione del trattamento con bendamustina e/o dopo la somministrazione di altri trattamenti correttivi. In aggiunta, dati recenti indicano frequenze più elevate di infezioni opportunistiche rispetto a quanto precedentemente noto e tassi significativamente più alti se confrontati con l'incidenza di base in queste popolazioni. In un'analisi aggregata di precedenti studi con bendamustina in monoterapia, (n =564), la frequenza di eventi dovuti a VZV, PJP e CMV è stata rispettivamente di 4.1% (range 2-15%), 0.4% (range 0-2%), e 0.9% (range 0-5%) con un caso di morte causata da riattivazione da CMV.

Sia la frequenza che gli esiti delle infezioni sembrano essere altamente variabili e dipendenti dal regime clinico. Elevate frequenze di infezioni (opportunistiche) potrebbero essere

collegate alla linfocitopenia e a bassa conta dei linfociti T CD4+ (cellule T-helper). In una porzione significativa di pazienti per almeno 7-9 mesi dopo la fine del trattamento con bendamustina sono state riportate linfocitopenie (< 600 cellule/ μ l) e bassa conta di linfociti T CD4+ (T-helper cell) (<200 cellule/ μ l) in particolare quando bendamustina è stata assunta in combinazione con rituximab. A seguito di quanto evidenziato è stato rivisto il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto sono state inserite le avvertenze sulle infezioni (opportunistiche).

Contatti per le segnalazioni

Gli operatori sanitari sono invitati a segnalare le sospette reazioni avverse associate a questo prodotto in accordo con il Sistema di segnalazione nazionale.

Tutte le sospette reazioni avverse associate a Levact devono essere segnalate a norma di legge in accordo con il Sistema di segnalazione al Responsabile di Farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza o, qualora operanti in strutture sanitarie private, tramite la Direzione sanitaria, al responsabile di farmacovigilanza della ASL competente per territorio, utilizzando l'apposita scheda cartacea (reperibile sul sito http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/tipo_filecb84.pdf) oppure compilando la scheda elettronica disponibile online (http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Scheda_elettronica_AIFA_operatore_sanitario_25.09.2013.doc).

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego. Le segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso. La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.