

## DŮLEŽITÁ INFORMACE TÝKAJÍCÍ SE BEZPEČNOSTI

### **Hlášení šesti případů úmrtí souvisejících s rozvojem infekce po léčbě přípravkem MabCampath<sup>®</sup> (alemtuzumab), která následovala po indukční léčbě kombinací fludarabine+rituximab u pacientů s chronickou lymfocytární leukémií (CLL) B-buněk**

Vážená paní doktorko,  
Vážený pane doktore,

#### **Souhrn**

Společnosti Bayer Schering Pharma AG a Genzyme Europe BV Vás tímto chtějí informovat o šesti případech úmrtí spojených s rozvojem infekce, které byly hlášeny v klinické studii (CALGB10101)\*, ve které byli dříve neléčení pacienti se symptomatickou chronickou lymfocytární leukémií (CLL) B-buněk léčeni fludarabinem a rituximabem a následně potom alemtuzumabem pro konsolidaci remise.

**MabCampath<sup>®</sup> je schválen k léčbě pacientů s chronickou lymfocytární leukémií B-buněk (B-CLL), pro které není vhodná kombinovaná chemoterapie s fludarabinem, a mimo klinických studií by neměl být používán jako konsolidační léčba následující po indukční léčbě kombinací fludarabin + rituximab.**

Fludarabin, rituximab a MabCampath<sup>®</sup> jsou všechny známé svými imunosupresivními vlastnostmi a je možné, že fatální infekční komplikace, které se vyskytly v klinické studii, jsou výsledkem déletrvajícího období imunosuprese, vyplývajícího ze sekvencí podání těchto léků bez dostatečné doby pro zotavení a dalších faktorů specifických pro tuto studii.

Informace v tomto ‘Sdělení zdravotnickým pracovníkům’ byly schváleny vědeckým výborem Evropské lékové agentury, Výborem pro humánní léčivé přípravky (CHMP).

### **Podrobnější informace týkající se bezpečnosti**

Pět případů infekcí s fatálním výsledkem bylo hlášeno jako: virová meningitida, listeriová meningitida, legionelová pneumonie, cytomegalovirová (CMV) infekce a pneumonie způsobená *Pneumocystis jiroveci* (PCP). Všechny tyto případy byly zaznamenány u pacientů, kteří po indukční léčbě dosáhli úplné léčebné odpovědi (CR). Navíc byl u pacienta s částečnou léčebnou odpovědí (PR), navozenou indukční terapií, hlášen případ fatální lymfoproliferativní nemoci spojené s infekcí EBV. Společnost Bayer Schering Pharma AG a společnost Genzyme byly následně informovány o dalším úmrtí, tentokrát neinfekčního původu, způsobeném pravděpodobně s transfúzí spojenou reakcí štetu proti hostiteli (Transfusion Associated Graft Versus Host Disease – TAGVHD) u pacienta, kterému byly podány deriváty krve neošetřené radiačním zářením.

Výše uvedená úmrtí, zaznamenaná v rámci skupiny prvních 51 pacientů léčených všemi třemi léky (indukční terapie fludarabinem + rituximabem & konsolidační léčba alemtuzumabem), byla prezentována formou abstraktu v roce 2007 na každoročně pořádaném kongresu American Society of Hematology (ASH).

Indukční režim se v této studii skládal z fludarabinu v dávce 25 mg/m<sup>2</sup>, podávaného i.v. během 1-5 dne; rituximabu, podávaného v eskalovaných dávkách od 50 mg/m<sup>2</sup> 1. den, přes 325 mg/m<sup>2</sup> 3. den, po dávku 375 mg/m<sup>2</sup> 5. den (1 cyklus), a poté z dávky 375 mg/m<sup>2</sup> podávané i.v. 1. den 2-6 cyklu; aplikovaného každých 28 dní až do 6 cyklu. Přibližně čtyři měsíce po poslední dávce fludarabinu byla pacientům se stabilizovaným onemocněním nebo s onemocněním reagujícím na léčbu, podána konsolidační léčba alemtuzumabem v eskalovaných dávkách do 30 mg s.c. během 1, 2, a 3 dne 1. týdne léčby a dávky 30 mg, podávané třikrát týdně až do 6 týdne léčby.

Na základě nežádoucích účinků pozorovaných u pacientů s CR byl protokol klinické studie pozměněn a konsolidační léčba přípravkem MabCampath<sup>®</sup> byla vyhrazena pro pacienty s PR, kteří byli pečlivě sledováni pro výskyt infekcí a jiných nežádoucích účinků. Autoři studie dospěli k názoru, že přípravek MabCampath<sup>®</sup> nemůže být bezpečně podáván pacientům v konsolidaci, u kterých došlo k CR po indukční léčbě chemoterapií, a že podávání přípravku MabCampath v konsolidaci následující po indukční léčbě fludarabinu + rituximabu u pacientů s PR, by nemělo být prováděno nad rámec klinické studie, z důvodu rizika vzniku infekcí, vedoucích k závažné morbiditě a mortalitě.

Možnost podávání přípravku MabCampath<sup>®</sup> v konsolidaci u pacientů s CLL se stále aktivně zkoumá. Navíc, design studie CALGB10100 neumožnil přímé zhodnocení relativního podílu účinku jakéhokoli z léků podávaných v tomto režimu (včetně alemtuzumabu). Imunosupresivní účinek fludarabinu, rituximabu a přípravku MabCampath<sup>®</sup> je znám a je pravděpodobné, že infekce, které se v této studii objevily, jsou výsledkem dlouhotrvajícího období imunosuprese, ke kterému došlo v důsledku sekvenční léčby těmito léky (tzn. interval mezi indukční a konsolidační léčbou) a nedostatečného období rekonvalescence. Riziko může být ovlivněno také indukčním režimem a/nebo velikostí dávky nebo dávkovacím schématem, ve kterém jsou léky podávány.

Protokol studie uvedený ve zmíněném abstraktu uveřejněném na ASH popisuje podávání přípravku MabCampath v konsolidační léčbě, což je indikace neschválená v současně platném evropském SPC pro přípravek MabCampath®. **Poměr prospěch/riziko přípravku MabCampath® zůstává nezměněn v případě jeho použití schváleným způsobem, to je k léčbě pacientů s B-CLL, pro které je nevhodná chemoterapie kombinací fludarabinu. Přípravek MabCampath® by neměl být používán v konsolidační léčbě nad rámec klinických studií.**

### **Další doporučení zdravotnickým pracovníkům**

Výbor CHMP zhodnotil otázku bezpečnosti a došel k závěru, že vzhledem k tomu, že hodnocené otázky bezpečnosti se týkaly způsobu použití, který není uveden ve schválených informacích o přípravku (tzv. off label use), není v současné době nutná žádná změna informací o tomto přípravku.

### **Výzva ke spolupráci**

Můžete se posílet na monitorování bezpečnosti přípravku MabCampath® a hlásit nežádoucí účinky na adresu: Bayer s.r.o., Bayer Schering Pharma, Šafaříkova 17, 120 00 Praha 2, Tel: 271 703 661, Fax: 271 730 657.

Hlase prosím podezření na nežádoucí účinky u pacientů léčených přípravky s alemtuzumabem. Stejně tak prosím hlase i podezření na závažné a neočekávané nežádoucí účinky ostatních léčivých přípravků. Hlášení zasílejte SÚKL na formuláři CIOMS – Hlášení podezření na nežádoucí účinek léčiva, formulář je ke stažení na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz) v oddíle Rychlé odkazy. Adresa pro zaslání: Šrobárova 48, 100 41, Praha 10, nebo faxem na číslo 272185222. K hlášení můžete také využít interaktivní webový formulář, který je k dispozici na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz) (volba Rychlé odkazy).

### **Kontaktní údaje**

Pokud byste potřebovali jakékoliv další informace, obraťte se, prosím, na společnost Bayer s.r.o., Bayer Schering Pharma, Šafaříkova 17, 120 00 Praha 2, tel: 271 703 661, E-mail: [info@bayerscheringpharma.cz](mailto:info@bayerscheringpharma.cz), web: <http://www.bayerscheringpharma.cz>

Abstrakt studie CALGB10101 je dostupný na webových stránkách ASH (<http://www.hematology.org>).

\* Odkaz: "Lin TS, Donahue KA, Lucas MS, et al. Consolidation therapy with subcutaneous (SC) alemtuzumab results in severe infections toxicity in previously untreated CLL patients who achieve a complete response (CR) after fludarabine and rituximab (FR) induction therapy. Blood 2007;110:232a, abstract number 755"