



Belangrijke veiligheidsinformatie

**Zes infectiegerelateerde gevallen van overlijden gemeld na consolidatiebehandeling met MabCampath® (alemtuzumab) bij patiënten met B-Cel Chronische Lymfatische Leukemie (CLL) die een inductiebehandeling met fludarabine + rituximab hebben ondergaan**

Geachte Collega,

**Samenvatting**

In overleg met het wetenschappelijk Comité voor geneesmiddelen voor Humaan gebruik (CHMP) van het Europese geneesmiddelenagentschap (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) willen Bayer Schering Pharma AG en Genzyme Europe BV u op de hoogte brengen van zes infectiegerelateerde gevallen van overlijden die zijn gemeld in een studie (CALGB10101)\* waarin *de novo* symptomatische B-cel chronische lymfatische leukemie patiënten werden behandeld met fludarabine en rituximab, gevolgd door remissie consolidatietherapie met alemtuzumab.

MabCampath® is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met B-cel chronische lymfatische leukemie (B-CLL) bij wie fludarabine in combinatie met chemotherapie niet afdoende is. MabCampath® dient buiten studieverband niet gebruikt te worden als consolidatietherapie volgend op inductie met fludarabine + rituximab.

Van fludarabine, rituximab en MabCampath® is bekend dat ze immunosuppressieve eigenschappen hebben. Het is mogelijk dat de fatale infectiegerelateerde complicaties die in deze studie optraden, het gevolg zijn van een langdurige periode van immunosuppressie als gevolg van het na elkaar gebruiken van deze geneesmiddelen zonder voldoende tijd in acht te nemen voor herstel. Daarnaast spelen mogelijk andere factoren, die samenhangen met deze studie, een rol.

**Nadere informatie over dit veiligheidsprobleem**

Vijf infecties met fatale afloop zijn gemeld als: Virale meningitis, *Listeria* meningitis, *Legionella* pneumonie, cytomegalovirus (CMV) infectie en *Pneumocystis jiroveci* pneumonie (PCP), alle bij patiënten bij wie een complete respons (CR) werd bereikt na inductietherapie. Verder is er een melding van fatale afloop ten gevolge van een EBV-gerelateerde

11 februari 2008  
Onze ref. EG/03134

Bayer B.V.  
HealthCare  
Bayer Schering Pharma  
Regulatory Affairs  
Postbus 80  
NL-3640 AB Mijdrecht  
Energieweg 1  
NL-3641 RT Mijdrecht

Tel.: +31 297 280 666  
Fax: +31 297 280 420

[www.bayer.nl](http://www.bayer.nl)

KvK nr. 30048949  
Deutsche Bank AG,  
Amsterdam  
Rek. nr. 26.54.25.328



Onze ref. EG/03134

Pagina 2 van 3

lymfoproliferatieve aandoening bij een patiënt die een partiële respons (PR) bereikte na inductietherapie. Bayer Schering Pharma AG en Genzyme zijn geïnformeerd over een additioneel niet-infectiegerelateerd geval van overlijden waarvan verondersteld wordt dat het gerelateerd is aan transfusie geassocieerde *graft-versus-host disease* (TA-GVHD) bij een patiënt die niet-bestraald bloed had ontvangen.

De hierboven vermelde gevallen van overlijden zijn beschreven in een abstract over de eerste 51 patiënten die deze drie geneesmiddelen hebben ontvangen (inductie met fludarabine + rituximab & consolidatie met alemtuzumab). Dit abstract is in 2007 ingediend voor de jaarlijkse bijeenkomst van de American Society of Hematology (ASH).

Het inductieregime in deze studie bestond uit fludarabine 25 mg/m<sup>2</sup> i.v. op dag 1-5; rituximab escalatie van 50 mg/m<sup>2</sup> op dag 1 tot 325 mg/m<sup>2</sup> op dag 3, tot 375 mg/m<sup>2</sup> op dag 5 (cyclus 1) en daarna 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. op dag 1 van cycli 2-6; elke 28 dagen tot aan 6 cycli. Ongeveer vier maanden na de laatste dosis fludarabine hebben patiënten met stabiele of responderende ziekte consolidatietherapie met alemtuzumab ontvangen, geëscaleerd tot 30 mg s.c. op dag 1, 2 en 3 van week 1, en hierna 6 weken lang 30 mg drie maal per week.

Gezien de toxiciteit bij patiënten met een CR, is de klinische studie aangepast waarbij MabCampath<sup>®</sup> consolidatietherapie werd beperkt tot patiënten met een PR, met nauwkeurige controle op infecties en andere bijwerkingen. De auteurs concluderen dat MabCampath<sup>®</sup> niet veilig gebruikt kan worden als consolidatietherapie bij patiënten met een CR na inductie-chemotherapie. De toediening van MabCampath<sup>®</sup> consolidatie voor patiënten met een PR na fludarabine + rituximab inductie zou volgens de auteurs niet buiten klinisch onderzoek moeten worden toegepast vanwege bezorgdheid over mogelijk ernstige infectiegerelateerde morbiditeit en mortaliteit.

Het gebruik van MabCampath<sup>®</sup> consolidatie bij CLL is een toepassing die nog in onderzoek is. Bovendien liet de opzet van studie CALGB10101 geen directe beoordeling toe van de relatieve bijdrage van de afzonderlijke middelen in dit regime (inclusief alemtuzumab). Van fludarabine, rituximab en MabCampath<sup>®</sup> is bekend dat ze immunosuppressieve eigenschappen hebben. Het is mogelijk dat de infectiegerelateerde complicaties die in deze studie optraden, het gevolg zijn van een langdurige periode van immunosuppressie als gevolg van het na elkaar toedienen van deze geneesmiddelen zonder voldoende tijd voor herstel. Daarnaast kan het risico op deze infectiegerelateerde complicaties ook zijn beïnvloed door het inductieregime en/of de dosis of het doseringsschema van de gebruikte middelen.

In het protocol zoals beschreven in het ASH-abstract wordt MabCampath<sup>®</sup> toegepast als consolidatietherapie, waarvoor het niet is geregistreerd volgens de vigerende Samenvatting van de Productkenmerken (SPC) voor MabCampath<sup>®</sup>. Het *benefit/risk* profiel



Onze ref. EG/03134

Pagina 3 van 3

van MabCampath® is onveranderd wanneer het wordt gebruikt, zoals geïndiceerd, voor de behandeling van patiënten met B-cel chronische lymfatische leukemie (B-CLL) bij wie fludarabine in combinatie met chemotherapie niet afdoende is. MabCampath® dient niet te worden gebruikt als consolidatietherapie buiten studieverband.

### **Nadere informatie over aanbevelingen richting deskundigen in de gezondheidszorg**

De CHMP heeft deze veiligheidskwestie beoordeeld en besloten dat er op dit moment geen reden is om de productinformatie aan te passen, omdat dit veiligheidsprobleem gerelateerd is aan off-label gebruik.

### **Het melden van bijwerkingen**

Voor het snel onderkennen van bijwerkingen blijven spontane meldingen van groot belang. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij de vergunninghouder en Stichting Lareb. De lokale vertegenwoordiger van de houder van de handelsvergunning van het product is Bayer B.V. (afdeling Drug Safety, tel.: 0297-280230). Voor meldingen aan de Stichting Lareb kunt u gebruik maken van het meldingsformulier dat u op het internet kunt vinden (<http://www.lareb.nl>) of als bijlage in het Farmacotherapeutisch Kompas.

### **Vragen**

Indien u vragen heeft of meer informatie wenst, kunt u contact opnemen met de heer Sean de Jong, arts, Medical Science Physician Hematology, tel.: 0297-280435.

Hoogachtend,  
Bayer B.V.  
Bayer Schering Pharma

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'H.L. Moesker'.

H.L. Moesker, arts  
Medisch Directeur

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'A.J.H. Vis'.

ing. A.J.H. Vis  
Business Unit Manager Oncology

Het CALGB10101-abstract is beschikbaar op de website van de ASH (<http://www.hematology.org>).

\* Lin TS, Donohue KA, Lucas MS, et al. Consolidation therapy with subcutaneous (SC) alemtuzumab results in severe infectious toxicity in previously untreated CLL patients who achieve a complete response (CR) after fludarabine and rituximab (FR) induction therapy: interim safety analysis of the CALGB study 10101. Blood 2007; 110: Abstract 755.