



## TÄRKEÄÄ TIETOA TURVALLISUUDESTA

**MabCampath® (alemtutsumabi) -hoidon jälkeen on raportoitu kuusi infektiin liittyvää kuolemaa kroonista lymfaattista B-soluleukemiaa (B-KLL) sairastavilla potilailla, jotka olivat saaneet induktiohoitona fludarabiinia ja rituksimabia.**

Hyvä terveydenhuollon ammattilainen

11.2.2008

### Yhteenveto

Tutkimuksessa CALGB10101\* on todettu kuusi infektiin liittyvää kuolemantapausta. Tutkimuksessa hoidettiin aiemmin hoitamattomia symptomaattista kroonista lymfaattista B-soluleukemiaa (B-KLL) sairastavia potilaita fludarabiinilla ja rituksimabilla, minkä jälkeen he saivat alemtutsumabia remission tukihoidona.

MabCampath® on hyväksytty hoidoksi kroonista lymfaattista B-soluleukemiaa (B-KLL) sairastaville, joille fludarabiiniyhdistelmäkemoterapia ei ole tarkoituksenmukainen. Sitä ei tule käyttää tukihoidona fludarabiini- ja rituksimabi-induktiohoidon jälkeen kliinisen tutkimuksen ulkopuolella.

Fludarabiinilla, rituksimabilla ja MabCampath®-valmisteella on tunnettuja immunosuppressiivisia ominaisuuksia, ja on mahdollista, että tässä tutkimuksessa kuolemaan johtaneeseen infektiin liittyvät komplikaatiot aiheutuivat pitkittyneestä immunosuppressiosta, joka oli tulosta näiden lääkkeiden peräkkäisestä käytöstä ilman riittävää toipumisaikaa, sekä muista tutkimukseen liittyvistä tekijöistä.

Euroopan lääkeviraston (EMA, *European Medicines Agency*) lääkevalmistekomitea (CHMP, *Committee for Medicinal Products for Human Use*) on hyväksynyt tässä kirjeessä olevan informaation.

Bayer Oy

PL 73  
02151 Espoo

Puh. 020 785 21  
[www.bayer.fi](http://www.bayer.fi)

Rekisteröity kotipaikka  
Keilaranta 12,  
02150 Espoo

Y-tunnus 0114271-3

## Lisätietoa turvallisuudesta

Viisi raportoitua kuolemaan johtanutta infektiota olivat viruksen aiheuttama aivokalvontulehdus, listerian aiheuttama aivokalvontulehdus, legionellan aiheuttama keuhkokuume, sytomegalovirusinfektio ja *Pneumocystis jirovecii*n aiheuttama keuhkokuume, jotka ilmaantuivat induktiohoidon jälkeen täydellisen vasteen (complete response eli CR) saaneille potilaille. Lisäksi raportoitiin yksi kuolemaan johtanut EBV-infektioon liittyvä lymfoproliferatiivinen sairaus potilaalla, joka oli saavuttanut osittaisen vasteen (partial response eli PR) induktiohoidon jälkeen. Bayer Schering Pharma AG:lle ja Genzymelle on sen jälkeen ilmoitettu yhdestä lisäkuolemasta, joka ei johtunut infektiosta vaan liittyi todennäköisesti potilaalle annettuun verensiirtoon verivalmisteilla, joita ei ollut säteilytetty (TAGVHD, *Transfusion Associated Graft Versus Host Disease*).

Yllä mainitut kuolemantapaukset esitettiin amerikkalaisen hematologiyhdistyksen (ASH) vuosikokouksessa 2007 abstraktissa, jossa kuvattiin tutkimuksen 51 ensimmäistä potilasta, jotka saivat kaikkia kolmea lääkettä (fludarabiinia ja rituksimabia induktiohoitona ja alemtutsumabia tukihoidona).

Tämän tutkimuksen induktiolääkitykseen sisältyi fludarabiini, 25 mg/m<sup>2</sup> laskimoon päivinä 1-5, rituksimabi, jonka annos oli 1. päivänä 50 mg/m<sup>2</sup>, 3. päivänä 325 mg/m<sup>2</sup>, 5. päivänä 375 mg/m<sup>2</sup> ja sen jälkeen syklien 2–6 ensimmäisenä päivänä 375 mg/m<sup>2</sup> laskimoon joka 28. päivä kuudenteen sykliin asti. Noin neljä kuukautta viimeisen fludarabiiniannoksen jälkeen niiden potilaiden, joiden sairaus oli vakaa tai reagoi hoitoon, oli määrä saada tukihoidona subkutaanisesti alemtutsumabia, jonka annos oli 30 mg ensimmäisellä viikolla päivinä 1, 2 ja 3 ja sen jälkeen 30 mg kolmesti viikossa kuuden viikon ajan.

Täydellisen vasteen (CR) saavuttaneilla potilailla havaitun toksisuuden vuoksi kliinistä tutkimusta muutettiin niin, että MabCampath<sup>®</sup>-tukihoido rajattiin osittaisen vasteen (PR) saavuttaneisiin potilaisiin, ja että infektiota ja muita toksisia vaikutuksia seurattiin tarkasti. Abstraktin laatijoiden johtopäätöksenä oli, että MabCampath<sup>®</sup>-valmistetta ei voi turvallisesti antaa tukihoidona potilaille, jotka ovat saavuttaneet täydellisen vasteen induktiokemoimmunoterapian jälkeen. MabCampath<sup>®</sup>-tukihoidoa ei tule myöskään antaa muutoin kuin kliinisissä tutkimuksissa niille potilaille, jotka ovat saavuttaneet osittaisen vasteen fludarabiini- ja rituksimabi-induktion jälkeen, koska vakava infektion aiheuttama sairastuminen ja kuolema on mahdollista.

MabCampath<sup>®</sup>-tukihoidon käyttöä KLL:n hoidossa selvitetään parhaillaan. CALGB10101-tutkimusasetelman vuoksi ei ollut mahdollista suoraan arvioida hoidossa käytettyjen valmisteiden suhteellista osuutta asiaan (alemtutsumabi mukaan lukien). Fludarabiinilla, rituksimabilla ja MabCampath<sup>®</sup>-valmisteella on kaikilla tunnettuja immunosuppressiivisia ominaisuuksia, ja on mahdollista, että tässä tutkimuksessa ilmaantuneet infektiioon liittyvät komplikaatiot aiheutuivat pitkittyneestä immunosuppressiosta, johtuen lääkkeiden peräkkäisestä käytöstä ilman riittävää toipumisaikaa. Riskiin on saattanut myös vaikuttaa induktiohoidon lääkeyhdistelmä ja/tai annos tai käytettyjen valmisteiden antovälit.

Amerikkalaisen hematologiyhdistyksen (ASH) kokouksessa esitetyssä abstraktissa kuvatussa tutkimussuunnitelmassa MabCampath<sup>®</sup>-valmistetta käytetään tukihoidona, jota ei ole hyväksytty käyttöaiheeksi MabCampath<sup>®</sup>-valmisteen nykyisessä EU-valmisteyhteenvedossa. MabCampath<sup>®</sup>-valmisteen hyödyt ja riskit eivät muutu, jos sitä käytetään käyttöaiheen mukaisesti hoidettaessa B-KLL:ää sairastavia potilaita, joille fludarabiiniyhdistelmäkemoterapia ei ole tarkoituksenmukainen. MabCampath<sup>®</sup>-valmistetta ei tule käyttää tukihoidona.

## **Lisätietoa suosituksesta terveydenhuollon ammattilaisille**

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on arvioinut tätä turvallisuuskysymystä ja päättänyt, että koska se liittyy lääkkeen hyväksytystä käytöstä poikkeavaan tilanteeseen, valmistetietoja ei ole tarpeen muuttaa.

## **Raportointipyyntö**

Pyydämme ilmoittamaan haittavaikutuksista joko Lääkelaitokseen ([www.laakelaitos.fi](http://www.laakelaitos.fi), mieluiten sähköisesti) tai Bayer Oy:n lääketurvaosastolle ([drugsafety.soy@bayer.fi](mailto:drugsafety.soy@bayer.fi)).

## **Yhteystiedot**

Lisätietoja tarvittaessa antaa Bayer Oy:n Lääketieteellinen johtaja Christer Strömberg 020 785 8436 ([christer.stromberg@bayer.fi](mailto:christer.stromberg@bayer.fi)).

CALGB10101-tutkimukseen liittyvä abstrakti on saatavilla osoitteessa <http://www.hematology.org>.

\* Viite: Lin TS, Donohue KA, Lucas MS, Byrd JC, Bengtson EM, Peterson BL, Larson RA (Cancer and Leukemia Group B USA). 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 Nov; 110(11): 232a-233a [Abstract 755]

Ystävällisin terveisin

Bayer Oy  
Lääketieteellinen osasto



Christer Strömberg, LKT, Dos.  
Lääketieteellinen johtaja