



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

Avril 2017

Lettre aux professionnels de santé

Bendamustine (Levact et son générique) : augmentation de la mortalité observée dans des études récentes

Information destinée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, aux médecins compétents en cancérologie et aux pharmaciens hospitaliers.

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

En accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de Santé (ANSM), les titulaires des autorisations de mise sur le marché du chlorhydrate de bendamustine, Levact - Astellas Pharma GmbH et de son générique – Accord Healthcare France souhaitent vous informer de nouvelles informations importantes en matière de sécurité.

Résumé

- **Une augmentation de la mortalité** a été observée au cours d'études cliniques récentes utilisant la bendamustine **en association non-approuvée ou dans des indications non approuvées**. Les cas de toxicité d'évolution fatale étaient essentiellement dus à des infections opportunistes mais également à des événements cardiaques, neurologiques et respiratoires.

Il est important de rappeler aux prescripteurs les informations suivantes concernant le profil de sécurité de la bendamustine, issues des données recueillies après sa commercialisation :

- **Des infections graves et fatales** ont été observées avec la bendamustine, y compris des infections bactériennes (septicémie, pneumonie), des infections opportunistes telles que la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PPJ), ainsi que les infections à virus varicelle-zona (VZV) et à cytomégalovirus (CMV).
- **Une réactivation de l'hépatite B** chez des patients porteurs chroniques de ce virus a également été observée. Certains cas ont évolué vers une insuffisance hépatique aiguë parfois avec une issue fatale.
- **Le traitement par bendamustine peut être à l'origine d'une lymphopénie prolongée (< 600 cellules/ μ L) et d'un faible taux de lymphocytes T CD4-positifs (lymphocytes T auxiliaires) (< 200 cellules/ μ L) qui peuvent persister pendant au moins 7 à 9 mois après la fin du traitement**, notamment lorsque la bendamustine est associée au rituximab. Les patients présentant une lymphopénie et un faible taux de lymphocytes T CD4-positifs après un traitement par bendamustine sont plus sensibles aux infections opportunistes.
- Le Résumé des Caractéristiques du Produit est en cours de modification et les mises en garde relatives aux infections (opportunistes) seront actualisées.

Informations complémentaires

La bendamustine est indiquée dans :

- Le traitement de première ligne de la leucémie lymphoïde chronique (stade Binet B ou C) des patients chez lesquels une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée.
- Le traitement en monothérapie du lymphome non hodgkinien indolent chez des patients chez lesquels il a progressé pendant ou dans les 6 mois qui suivent un traitement par rituximab seul ou en association.
- Le traitement de première ligne du myélome multiple (stade II en progression ou stade III de la classification de Durie-Salmon) en association avec la prednisone chez des patients de plus de 65 ans qui ne sont pas éligibles pour la greffe autologue de cellules souches et qui présentent une neuropathie au moment du diagnostic excluant l'utilisation de traitements comportant du thalidomide ou du bortezomib.

Dans des études cliniques récentes, **une augmentation de la mortalité** a été observée lorsque la bendamustine était utilisée en association non-approuvée ou dans des indications non approuvées. Les toxicités fatales étaient essentiellement infectieuses mais des événements cardiaques, neurologiques et respiratoires fatals ont également été rapportés.

Plus précisément, la bendamustine a été associée à une augmentation de la mortalité et un profil de sécurité défavorable lorsqu'elle était utilisée en association au rituximab – comparativement à une chimiothérapie standard comportant du rituximab (rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone (R-CHOP) ou rituximab plus cyclophosphamide, vincristine et prednisone (R-CVP)) – en traitement de première ligne dans le lymphome non hodgkinien (LNH) indolent ou le lymphome à cellules du manteau (LCM) dans l'étude BRIGHT. De même, dans une étude clinique récente évaluant l'efficacité et la tolérance dans le lymphome folliculaire non préalablement traité, l'association de bendamustine et d'obinutuzumab ou de bendamustine et de rituximab était associée à un taux élevé de décès : 5,6 % (19 patients) avec l'association obinutuzumab-

bendamustine et 4,4 % (15 patients) avec l'association rituximab-bendamustine, contre 1,6-2 % pour les associations cyclophosphamide-doxorubicine-vincristine-prednisone (CHOP)-rituximab, CHOP-obinutuzumab, cyclophosphamide-vincristine-prednisone (CVP)-rituximab et CVP-obinutuzumab (étude GALLIUM). En outre, une augmentation de la mortalité a été rapportée l'année dernière avec l'association non-approuvée bendamustine-rituximab-idelalisib utilisée dans les essais cliniques étudiant le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et du LNH indolent.

De plus, une analyse récente des données de tolérance recueillies après la commercialisation a mis en évidence un signal de sécurité avec l'**augmentation de la fréquence des infections opportunistes** après un traitement par la bendamustine. La revue de ces données a également mis en évidence le risque de lymphopénie (< 600 cellules/ μ L) et de diminution du taux de lymphocytes T CD4-positifs (lymphocytes T auxiliaires) (< 200 cellules/ μ L), notamment lorsque la bendamustine a été associée au rituximab.

Un total de 245 cas d'infection à cytomégalovirus (CMV) (5 % d'issue fatale), 206 cas d'infection à virus varicelle-zona (VZV) (1 % d'issue fatale), 79 cas d'infection à *Pneumocystis jirovecii* (PPJ) (42 % d'issue fatale) et 42 cas de réactivation d'un virus de l'hépatite B (VHB) (18 % d'issue fatale) ont été identifiés dans la revue des données de tolérance. La majorité des cas a été évaluée comme ayant un lien de causalité avec le traitement par bendamustine et un nombre important de cas était résolu après l'arrêt de la bendamustine et/ou l'administration d'un traitement curatif. De plus, les données récentes suggèrent une fréquence plus élevée d'infections opportunistes par rapport aux données précédemment disponibles, ainsi que des taux significativement supérieurs à l'incidence généralement observée dans cette population. Dans une analyse combinée des données des anciennes études cliniques évaluant la bendamustine en monothérapie (n = 564 patients), la fréquence des infections à VZV, des PPJ et des infections à CMV était respectivement de 4,1 % (intervalle 2-15 %), 0,4 % (intervalle 0-2 %) et 0,9 % (intervalle 0-5 %) avec un décès rapporté, dû à une réactivation de CMV.

La fréquence et l'évolution des infections semblent hautement variables et dépendantes du contexte clinique. La fréquence élevée des infections (opportunistes) peut être liée à la lymphopénie et au faible taux de lymphocytes T CD4-positifs (lymphocytes T auxiliaires). Une lymphopénie (< 600 cellules/ μ L) et un faible taux de lymphocytes T CD4-positifs (lymphocytes T auxiliaires) (< 200 cellules/ μ L) pendant au moins 7 à 9 mois après la fin du traitement par bendamustine ont été décrits chez un nombre significatif de patients, en particulier lorsque la bendamustine est associée au rituximab.

Par conséquent, le Résumé des Caractéristiques du Produit est en cours de modification et les mises en garde relatives aux infections opportunistes seront actualisées.

Déclaration des effets indésirables

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont ils dépendent géographiquement. Pour plus d'information, consulter la rubrique "Déclarer un effet indésirable" sur le site internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>.

Les suspicions d'effets indésirables rapportés avec la bendamustine peuvent également être déclarées aux laboratoires exploitants listés dans le tableau ci-dessous, par courrier, courriel ou télécopie.

Information médicale

Pour toute question ou demande d'information médicale complémentaire concernant la prescription et l'utilisation des spécialités contenant de la bendamustine, contactez les laboratoires mentionnés dans le tableau ci-dessous.

Liste des spécialités contenant de la bendamustine disponibles sur le marché français

| Dénomination | Exploitants de l'Autorisation de Mise sur le Marché |
|--|--|
| LEVACT 2,5 mg/mL, poudre pour solution à diluer pour perfusion | Laboratoire Mundipharma 7-11 quai André Citroën / 75015 Paris infomed@mundipharma.fr Tel : 01.40.65.29.29 / Fax : 01.40.65.29.30 |
| BENDAMUSTINE ACCORD 2,5 mg/mL, poudre pour solution à diluer pour perfusion | ACCORD HEALTHCARE FRANCE SAS 45 rue du faubourg de Roubaix, 59000 Lille infofrance@accord-healthcare.com Tel : 03.20.40.17.70 / Fax : 03.59.62.02.83 |

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : <http://ansm.sante.fr>