

São Paulo, outubro de 2017

CARTA AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Prezado(a) Profissional de Saúde,

A Janssen, por meio deste comunicado, gostaria de informa-lo(a) sobre uma frequência aumentada de mortalidade para o medicamento **Ribomustin™** (bendamustina), quando utilizado em tratamentos não-aprovados.

Resumo:

- Em estudos clínicos recentes uma frequência aumentada de mortalidade foi observada quando a bendamustina foi utilizada em combinações de tratamento não aprovadas ou fora da indicação aprovada.
- As toxicidades fatais ocorreram, principalmente, por infecções oportunistas, mas toxicidades cardíacas, neurológicas e respiratórias fatais também foram reportadas.

Ressaltamos informações importantes do perfil de segurança aos médicos prescritores obtidas no período pós-comercialização:

- Infecções graves e fatais ocorreram durante o tratamento com bendamustina, incluindo infecções bacterianas (sepsis, pneumonia) e infecções oportunistas como pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PPC), vírus varicela-zoster (VVZ) e citomegalovírus (CMV).
- Reativação de hepatite B em pacientes portadores crônicos do vírus também foram reportados. Alguns desses casos resultaram em falência hepática ou tiveram um desfecho fatal.
- O tratamento com bendamustina pode causar linfocitopenia prolongada (<600 células/ μ L) e baixa contagem (< 200 células/ μ L) de células T CD4+ (linfócito T auxiliar) que podem persistir por, pelo menos, 7-9 meses após a conclusão do tratamento, especialmente quando a bendamustina é utilizada com rituximabe.
- Pacientes com linfopenia e baixa contagem de células T CD4+ após tratamento com bendamustina são mais suscetíveis a infecções oportunistas.
- A bula do produto encontra-se em revisão e advertências relacionadas a infecção serão atualizadas.

Informações adicionais da preocupação de segurança:

No Brasil, Ribomustin™ é indicado para:

- tratamento de pacientes com leucemia linfocítica crônica (estadio B ou C de Binet) que não receberam terapia anterior e não são elegíveis para terapia à base de fludarabina.

Em estudos clínicos recentes uma frequência aumentada de mortalidade foi observada quando a bendamustina foi utilizada em combinações de tratamento não aprovadas ou fora da indicação aprovada. As toxicidades fatais ocorreram, principalmente, por infecções oportunistas, mas toxicidades cardíacas, neurológicas e respiratórias fatais também foram reportadas.

Em detalhes, a bendamustina foi associada a uma mortalidade aumentada e a um perfil de segurança desfavorável quando utilizada em associação com rituximabe - comparada à quimioterapia padrão com rituximabe (rituximabe + ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona (R-CHOP) ou rituximabe + ciclofosfamida, vincristina e prednisona (R-CVP)) - para tratamento de linfoma não-Hodgkin (LNH) indolente em primeira linha ou linfoma de célula do manto no estudo BRIGTH¹. De forma similar, em um estudo clínico recente, investigando a eficácia e a segurança em linfoma folicular não tratado previamente, a combinação de bendamustina com obinutuzumabe ou rituximabe foi associada a uma maior incidência de óbitos: 5,6% (19 pacientes) para obinutuzumabe-bendamustina e 4,4% (15 pacientes) para rituximabe-bendamustina vs. 1,6-2% para ciclofosfamida-doxorrubicina-vincristina-prednisona (CHOP)-rituximabe, CHOP-obinutuzumabe, ciclofosfamida-vincristina-prednisona (CVP)-rituximabe e CVP-obinutuzumabe (estudo GALLIUM)². Além disso, em estudos clínicos investigando o tratamento de leucemia linfocítica crônica (LLC) e LNH indolente, maior mortalidade foi reportada para a combinação *off-label* de bendamustina-rituximabe-idelalisibe no ano passado.

Adicionalmente, uma análise recente de segurança de dados pós-comercialização demonstrou um sinal de maior frequência de infecções oportunistas após tratamento com bendamustina.

1) Flinn IW et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGTH study. *Blood*. 2014 May 8; 123(19):2944-52.

2) Robert EM et al. 6 Obinutuzumab-Based Induction and Maintenance Prolongs Progression-Free Survival (PFS) in Patients with Previously Untreated Follicular Lymphoma: Primary Results of the Randomized Phase 3 GALLIUM Study. *Blood* 2016 128:6.

A revisão também ressaltou o potencial de linfocitopenia (<600 células/ μ L) e baixa contagem (< 200 células/ μ L) de células T CD4+ (linfócito T auxiliar), especialmente quando a bendamustina foi combinada com rituximabe.

No geral, 245 casos de infecção por citomegalovírus (5% fatais), 206 casos de infecção por vírus varicela-zoster (1% fatal), 79 casos de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (42% fatais) e 42 casos de reativação do vírus da hepatite B (18% fatais) foram identificados na revisão de segurança. A maioria desses casos foi avaliada como causalmente relacionada ao tratamento com bendamustina e houve um número substancial de recuperação após interrupção do tratamento e/ou administração de medicação corretiva. Adicionalmente, dados recentes sugerem maior frequência de infecções oportunistas em comparação a dados anteriores, e incidências significativamente maiores comparadas à incidência basal nessa população. Em uma análise agrupada de estudos clínicos de bendamustina como monoterapia (n=564), a frequência de eventos de VVZ, PPc e CMV foi de 4,1% (amplitude: 2-15%); 0,4% (amplitude: 0-2%) e 0,9% (amplitude 0-5%), respectivamente, com um óbito reportado por reativação de CMV.

Tanto a frequência como o desfecho das infecções parecem ser altamente variáveis e dependentes do contexto clínico. Maiores frequências de infecções oportunistas podem estar relacionadas a linfocitopenia e baixa contagem de células T CD4+ (linfócito T auxiliar). Linfocitopenia (<600 células/ μ L) e baixa contagem (< 200 células/ μ L) de células T CD4+ (linfócito T auxiliar) por, pelo menos, 7-9 meses após a conclusão do tratamento com bendamustina, foram reportadas em uma parcela significativa de pacientes, especialmente quando a bendamustina é utilizada com rituximabe. Consequentemente, a bula do medicamento encontra-se em revisão e advertências relacionadas a infecções oportunistas estão sendo atualizadas.

Informamos que o medicamento **Ribomustin™** ainda não se encontra comercialmente disponível no Brasil.

Colocamo-nos à disposição para qualquer informação adicional por meio de nosso Serviço de Informações Científicas (INFOC), pelo telefone 0800 701 3017 ou e-mail infoc@janbr.jnj.com.

Atenciosamente,
Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.