

致医务工作者的函 (DHPC)

苯达莫司汀：当用于未经批准的联合治疗或适应症而引起的死亡率增加。

亲爱的医务工作者，

根据该产品原研药最新的安全风险材料，汇宇制药股份有限公司通知您有关苯达莫司汀最新的重要安全信息。

概述

- 在最近的临床研究中观察到苯达莫司汀用于未经批准的联合用药（奥妥珠单抗和利妥昔单抗）或超适应症（滤泡性淋巴瘤，FL）用药可致死亡率增加。
- 致命毒性主要是由于（机会性）感染引起的，但也报告了一些致命的心脏、神经和呼吸系统毒性。

提醒处方者注意从上市后数据中产生的安全信息的重要方面：

- **严重和致命的感染：**使用苯达莫司汀后曾有患者发生严重并致命的感染，包括细菌（败血症、肺炎）和（机会性）感染，比如：耶氏肺孢子虫肺炎 (PJP)，水痘带状疱疹病毒 (VZV)，及巨细胞病毒感染 (CMV)。
- **乙型肝炎再激活：**在慢性乙型肝炎病毒携带者也曾发生此现象。某些病例最终导致病人罹患急性肝功能衰竭或死亡。
- **使用苯达莫司汀可能会引起术后至少 7-9 个月的长期淋巴细胞减少症(< 600/ μ l) 以及 CD-4 阳性 T 细胞（辅助性 t 细胞）计数(< 200/ μ l)，尤其是当苯达莫司汀与利妥昔单抗联用时。**
- **有淋巴细胞减少症以及 CD-4 阳性 T 细胞计数减少的患者使用苯达莫司汀更容易发生（机会性）感染。**
- **产品说明书已包含关于（机会性）感染的警告。**

安全问题的背景（见附件 A）

苯达莫司汀的适应症：

- 适用于在利妥昔单抗或含利妥昔单抗方案治疗过程中或者治疗后病情进展的惰性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤（NHL）。

不良反应报告：

呼吁医疗卫生工作者报告与本产品相关的可疑不良反应，本品的疑似不良反应以通过以下方式向我们报告。

药物警戒专线（ADR/AE）：0832-8808022

邮箱：phv@huiyupharma.com

官网：<https://www.huiyupharma.com/feedback.aspx?nid=9>

中国药物警戒负责人/日期：

2022.08.04

附件 A:

安全信息背景

具体而言，在 BRIGHT 研究中当苯达莫司汀联合利妥昔单抗联用与标准利妥昔单抗化治疗方案（利妥昔单抗加环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和强的松 (R-CHOP)，或利妥昔单抗加环磷酰胺、长春新碱和强的松 (R-CVP)）比较，用于惰性非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 或套细胞淋巴瘤 (MCL) 的一线治疗时，苯达莫司汀与死亡率增加和安全性欠佳有关。同样，在最近一项调查先前未治疗的滤泡性淋巴瘤疗效和安全性的临床试验中，苯达莫司汀与奥比妥珠单抗或利妥昔单抗的组合与高死亡率相关：奥比妥单抗-苯达莫司汀为 5.6% (19 名患者) 和利妥昔单抗-苯达莫司汀 4.4% (15 名患者)。而环磷酰胺-多柔比星-长春新碱-强的松 (CHOP)-利妥昔单抗、CHOP-奥比妥珠单抗、环磷酰胺-长春新碱-强的松 (CVP)-利妥昔单抗和 CVP-奥比妥珠单抗 (GALLIUM 研究) 为 1.6-2%。此外，在去年调查慢性淋巴性白血病 (CLL) 和惰性 NHL 治疗的临床研究中报道在超说明书联合使用苯达莫司汀-利妥昔单抗-idelalisib 时死亡率增加。

此外，最近对上市后数据的安全性分析显示，苯达莫司汀治疗后（机会性）感染的频率增加。该评价还强调了潜在的淋巴细胞减少症 (< 600/ μ l) 和低 CD4 阳性 T 细胞 (T 辅助细胞) 计数 (< 200/ μ l) 降低，尤其是当苯达莫司汀与利妥昔单抗联合使用时。

总体而言，在安全审查中被确定：245 例巨细胞病毒 (CMV) 感染 (5% 致死)，206 例水痘带状疱疹病毒 (VZV) 感染 (1% 致死率)，79 例耶氏肺孢子菌肺炎 (PJP) (42% 致死) 和 42 例乙型肝炎病毒 (HBV) 再激活 (18% 致命)。大多数情况是被评估为与苯达莫司汀治疗有因果关系，并且在停用苯达莫司汀和/或给予纠正药物后，相当一部分患者康复。此外，最近的数据表明，与以前的数据相比，(机会性) 感染的频率更高，与背景相比，感染率明显高于这个人群的发病率。在对历史苯达莫司汀的汇总分析中单药治疗试验 (n=564)，VZV、PJP 和 CMV 事件的频率为 4.1 % (范围 2-15%)、0.4% (范围 0-2%)；和 0.9% (范围 0-5%)，其中一个报告了由 CMV 重新激活引起的死亡。

感染的频率和结局似乎高度可变，并且取决于临床环境。高频率 (机会性) 感染可能与淋巴细胞减少和 CD-4 阳性 T 细胞数量 (T 辅助细胞) 计数减

少有关。使用苯达引起术后至少 7-9 个月的淋巴细胞减少症($< 600/\mu l$)以及 CD-4 阳性 T 细胞计数($< 200/\mu l$)减少的报告在患者中的占比并不小，尤其是当苯达与利妥昔单抗联用时。

在最近的临床研究中观察到当苯达莫司汀用于未经批准的联合用药和适应症时死亡率增加。致命毒性主要感染，但也报告了一些致命的心脏、神经和呼吸系统毒性。

因此，苯达的产品说明书已修订，包括（机会性）感染的警告也进行了更新。