



# AMGEN

München, 19. September 2011

## **Wichtige sicherheitsrelevante Informationen für Angehörige der medizinischen Heilberufe zum Risiko der Krankheitsprogression zu einer akuten myeloischen Leukämie (AML) bei Patienten mit einem Myelodysplastischen Syndrom (MDS) unter Romiplostim (Nplate®)**

Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor,

### **Zusammenfassung**

- **Vorliegende Daten aus einer randomisierten klinischen Studie bei Patienten mit einer mit dem Myelodysplastischen Syndrom (MDS) assoziierten Thrombozytopenie zeigten unter Behandlung mit Romiplostim (Nplate®) im Vergleich zu Placebo einen Anstieg der Anzahl von Fällen mit Krankheitsprogression zu einer akuten myeloischen Leukämie (AML) und vorübergehenden Blastenanstiegen.**
- **Ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für Nplate® ist nur für die Behandlung einer mit chronischer immun-(idiopathischer) thrombozytopenischer Purpura (ITP) assoziierten Thrombozytopenie nachgewiesen. Nplate® darf nicht bei anderen Erkrankungen angewendet werden, die mit Thrombozytopenie einhergehen.**
- **Die Diagnose der ITP bei Erwachsenen und älteren Patienten sollte durch den Ausschluss von anderen mit Thrombozytopenie einhergehenden klinischen Entitäten bestätigt worden sein. Die Diagnose eines MDS muss ausgeschlossen sein.**
- **Eine Knochenmarkpunktion und -biopsie sollten in der Regel vor Beginn der Nplate-Behandlung und während der Dauer der Erkrankung und Behandlung durchgeführt werden, insbesondere bei Patienten über 60 Jahre und bei solchen mit systemischen Symptomen oder abnormen Zeichen, wie z. B. erhöhte periphere Blastenzellen.**

### **Weitere Informationen zu den Sicherheitsbedenken**

Romiplostim (Nplate®) ist für die Behandlung erwachsener, splenektomierter Patienten mit chronischer immun-(idiopathischer) thrombozytopenischer Purpura (ITP) indiziert, die gegenüber anderen Therapien refraktär sind (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) oder kann als Second-line-Therapie für erwachsene, nicht splenektomierte Patienten in Betracht gezogen werden, für die eine Operation kontraindiziert ist.



Wegen des erhöhten Risikos der Progression zu einer akuten myeloischen Leukämie (AML) empfahl das unabhängige „Data Monitoring Committee (DMC)“ einer randomisierten klinischen Studie mit Nplate<sup>®</sup> bei Patienten mit Myelodysplastischem Syndrom (MDS) und Thrombozytopenie am 18. Februar 2011, Nplate<sup>®</sup> bei allen Patienten abzusetzen.

In dieser Studie wiesen numerisch mehr Patienten im Nplate<sup>®</sup>-Arm eine Krankheitsprogression zu AML (Placebo 2, Nplate<sup>®</sup> 9) und eine Erhöhung der zirkulierenden Blasten >10 % (Placebo 3, Nplate<sup>®</sup> 25) auf. Die Randomisierung Nplate<sup>®</sup>:Placebo war 2:1. Bei den beobachteten MDS-Fällen mit Krankheitsprogression zu einer AML war für Patienten mit einer initialen MDS-Klassifikation RAEB-1 eine Krankheitsprogression zu AML wahrscheinlicher als für Patienten mit einem MDS geringeren Risikos.

In Anbetracht der vorliegenden Daten aus dieser Studie und in Übereinstimmung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur beachten Sie bitte, dass Nplate<sup>®</sup> außerhalb von klinischen Studien nicht zur Behandlung einer durch MDS bedingten Thrombozytopenie oder von Thrombozytopenie anderer Ursache als ITP angewendet werden darf. Ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für Nplate<sup>®</sup> ist nur für die Behandlung einer mit chronischer ITP assoziierten Thrombozytopenie nachgewiesen. Die Diagnose der ITP sollte durch den Ausschluss von anderen mit Thrombozytopenie einhergehenden klinischen Entitäten bestätigt worden sein. Die Diagnose eines MDS muss ausgeschlossen sein. Außerdem sollten in der Regel eine Knochenmarkpunktion und -biopsie vor Beginn der Nplate<sup>®</sup>-Behandlung durchgeführt worden sein, um ein MDS auszuschließen.

Die Fachinformation von Nplate<sup>®</sup> wurde bezüglich des erhöhten Risikos einer Progression zu AML bei Patienten mit MDS, die mit Nplate<sup>®</sup> behandelt werden, aktualisiert. Relevante Auszüge der aktualisierten Fachinformation und der Gebrauchsinformation sind diesem Schreiben beigelegt. Gerne stellen wir Ihnen auf Wunsch die vollständige Fachinformation zur Verfügung. Zusätzlich finden Sie die Informationen zum erhöhten Risiko einer Progression von MDS zu AML im aktualisierten Nplate<sup>®</sup>-Lehrmaterial für Ärzte.

Die Informationen in diesem Brief wurden von der Europäischen Arzneimittel-Agentur genehmigt und mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte abgestimmt.

**Bitte senden Sie Ihre Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen an:**


Amgen GmbH  
Abteilung für Arzneimittelsicherheit  
Hanauer Straße 1  
80922 München

Fax: 0800-26436-51  
Tel.: 0800-26436-58  
E-Mail: [eudemicalsafety@amgen.com](mailto:eudemicalsafety@amgen.com)

Sollten Sie Fragen haben oder **weitere Informationen bezüglich der Anwendung von Nplate<sup>®</sup>** benötigen, wenden Sie sich bitte unter obiger Adresse an die Abteilung für Medizinische Information der Amgen GmbH oder telefonisch an **Tel. 0800-26436-44**.

Mit freundlichen Grüßen  
Amgen GmbH

ppa.

  
Prof. Dr. Winand Lange  
Medizinischer Direktor

i.V.

  
Karin Gabriel  
Leiterin Arzneimittelsicherheit



Im Interesse der gezielten Information über die erfolgten Änderungen haben wir die geänderten Passagen der Fachinformation und der Gebrauchsinformation von Nplate® (Romiplostim) im Auszug beigefügt. Selbstverständlich erhalten Sie von uns auf Anfrage gerne auch die vollständigen Texte.

**Auszüge der relevanten Passagen der geänderten Fachinformation für Nplate® (Romiplostim) für die „Wichtigen sicherheitsrelevanten Informationen für Angehörige der medizinischen Heilberufe zum Risiko der Krankheitsprogression zu einer akuten myeloischen Leukämie (AML) bei Patienten mit einem Myelodysplastischen Syndrom (MDS) unter Romiplostim (Nplate®)“**

Auszug aus dem Abschnitt 4.4 der Fachinformation

Progression vorbestehender Myelodysplastischer Syndrome (MDS)

Ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für Romiplostim ist nur für die Behandlung einer mit chronischer ITP assoziierten Thrombozytopenie nachgewiesen. Romiplostim darf nicht bei anderen Erkrankungen angewendet werden, die mit Thrombozytopenie einhergehen.

Die Diagnose der ITP bei Erwachsenen und älteren Patienten sollte durch den Ausschluss von anderen mit Thrombozytopenie einhergehenden klinischen Entitäten bestätigt worden sein. Insbesondere muss die Diagnose eines MDS ausgeschlossen sein. Eine Knochenmarkpunktion und -biopsie sollte in der Regel während der Dauer der Erkrankung und Behandlung durchgeführt worden sein, insbesondere bei Patienten über 60 Jahre und bei solchen mit systemischen Symptomen oder abnormen Zeichen, wie z. B. erhöhte periphere Blastenzellen.

In klinischen Studien zur Behandlung von MDS-Patienten mit Romiplostim wurden Fälle von vorübergehenden Blastenanstiegen beobachtet und es wurden Fälle einer Krankheitsprogression von MDS zu AML berichtet. Vorliegende Daten aus einer randomisierten Studie zeigten im Romiplostim-Arm zahlenmäßig mehr Patienten mit einer Krankheitsprogression zu AML (Placebo 2/72, Romiplostim 9/147) und einer Erhöhung der zirkulierenden Blasten auf mehr als 10 % (Placebo 3/72, Romiplostim 25/147). Bei den beobachteten MDS-Fällen mit Krankheitsprogression zu einer AML war für Patienten mit einer initialen MDS-Klassifikation RAEB-1 eine Krankheitsprogression zu AML wahrscheinlicher als für Patienten mit einem MDS geringeren Risikos.

Außerhalb von klinischen Studien darf Romiplostim nicht zur Behandlung einer durch MDS bedingten Thrombozytopenie oder zur Behandlung einer Thrombozytopenie anderer Ursachen als ITP angewendet werden.



## Auszug aus dem Abschnitt 4.8 der Fachinformation

### Progression vorbestehender Myelodysplastischer Syndrome (MDS)

Vorliegende Daten aus einer randomisierten klinischen Studie bei Patienten mit Myelodysplastischen Syndromen (MDS) zeigten einen numerischen Anstieg von Fällen einer Krankheitsprogression von MDS zu AML sowie vorübergehende Blastenanstiege bei Patienten, die mit Romiplostim behandelt wurden, im Vergleich zu Placebo. Bei den beobachteten MDS-Fällen mit Krankheitsprogression zu einer AML war für Patienten mit einer initialen MDS-Klassifikation RAEB-1 eine Krankheitsprogression zu AML wahrscheinlicher als für Patienten mit einem MDS geringeren Risikos (siehe Abschnitt 4.4). Das Gesamtüberleben und das AML-freie Überleben waren vergleichbar mit Placebo. Über Todesfälle infolge von Blutungen wurde vermehrt im Placebo-Arm berichtet. Unter Romiplostim-Behandlung wurde eine Verringerung des Risikos für klinisch signifikante Blutungen und Thrombozytentransfusionen beobachtet.

## Auszug aus Kapitel 2 der Gebrauchsinformation

### Verschlechterung von Blutkrebserkrankungen

Ihr Arzt wird möglicherweise beschließen, eine Knochenmarkbiopsie vorzunehmen, sofern entschieden wird, dass dies zur Sicherung der Diagnose einer ITP und zum Ausschluss einer anderen Erkrankung, wie z. B. dem Myelodysplastischen Syndrom (MDS), notwendig ist. Wenn Sie unter MDS leiden und Nplate erhalten, könnte sich Ihre Blastenzellanzahl erhöhen und der Status Ihres MDS könnte sich so verschlechtern, dass sich daraus eine akute myeloische Leukämie entwickelt.