

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant le chlorhydrate de bendamustine, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Au vu des données disponibles issues d'essais cliniques concernant la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) chez les patients traités par la bendamustine en association avec d'autres substances, dont dans certains cas un lien temporel proche, et compte tenu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'il existe une possibilité raisonnable de relation causale entre la bendamustine et la LEMP. Le PRAC a conclu que l'information sur les produits contenant de la bendamustine devait être modifiée en conséquence.

Au vu du lien temporel, du mécanisme d'action plausible et de la sévérité de la LEMP, le PRAC a conclu qu'il fallait ajouter une mise en garde à la rubrique 4.4 du RCP. L'information sur les produits contenant du chlorhydrate de bendamustine doit être modifiée en conséquence.

Au vu des données disponibles issues de deux études cliniques concernant le cancer de la peau non-mélanome chez des patients dont le schéma thérapeutique contient de la bendamustine, dont dans certains cas un lien temporel proche, et compte tenu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'il existe une possibilité raisonnable de relation causale entre le chlorhydrate de bendamustine et le cancer de la peau non-mélanome. Le PRAC a conclu que l'information sur les produits contenant du chlorhydrate de bendamustine devait être modifiée en conséquence.

Mise à jour de la rubrique 4.4 du RCP visant à ajouter une mise en garde concernant la LEMP et le cancer de la peau non-mélanome. La notice est mise à jour en conséquence.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au chlorhydrate de bendamustine, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant le chlorhydrate de bendamustine demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisations de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant du chlorhydrate de bendamustine sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande aux États membres concernés et aux demandeurs/titulaires de l'autorisation de mise sur le marché de tenir dûment compte de cet avis du CMDh.

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national

Les modifications suivantes à apporter aux informations sur les médicaments contenant la substance active chlorhydrate de bendamustine sont recommandées (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé est barré) :

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.4

Une mise en garde doit être modifiée de la manière suivante :

Infections

Des cas d'infections graves et mortelles sont survenus avec le chlorhydrate de bendamustine, notamment des infections bactériennes (sepsis, pneumonie) et des infections opportunistes incluant la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PPJ), le virus de la varicelle-zona (VZV) et le cytomégalovirus (CMV). **Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés après l'utilisation de la bendamustine, particulièrement en association avec le rituximab ou l'obinutuzumab.** Le traitement par le chlorhydrate de bendamustine peut causer une lymphocytopenie prolongée (< 600/ μ L) et un faible taux de lymphocytes T CD4-positifs (lymphocytes T auxiliaires) (< 200/ μ L) pendant au moins 7 à 9 mois après l'arrêt du traitement. La lymphocytopenie et la déplétion des cellules T CD4-positifs sont plus prononcées lorsque la bendamustine est associée au rituximab. Les patients présentant une lymphopénie et un faible taux de lymphocytes T CD4-positifs après le traitement par le chlorhydrate de bendamustine sont plus prédisposés aux infections (opportunistes). En cas d'un faible taux de lymphocytes T CD4-positifs (< 200/ μ L), un traitement prophylactique de la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PPJ) doit être envisagé. Les signes et symptômes respiratoires de l'ensemble des patients doivent être surveillés pendant toute la durée du traitement. Conseiller aux patients de signaler rapidement tout nouveau signe d'infection, y compris la survenue de fièvre et de symptômes respiratoires. L'arrêt du traitement par le chlorhydrate de bendamustine doit être envisagé s'il existe des signes d'infections (opportunistes).

Envisager une LEMP dans le diagnostic différentiel chez les patients présentant de nouveaux signes ou symptômes neurologiques, cognitifs ou comportementaux, ou une aggravation de ces signes et symptômes. En cas de suspicion d'une LEMP, procéder à des évaluations appropriées du diagnostic et interrompre le traitement jusqu'à l'exclusion de la LEMP.

Une mise en garde doit être ajoutée de la manière suivante :

Cancer de la peau non-mélanome

Dans des études cliniques, une augmentation du risque de cancer de la peau non-mélanome (carcinome basocellulaire et cancer épidermoïde) a été observée chez les patients recevant des traitements contenant de la bendamustine. Il est recommandé de procéder à un examen périodique de la peau chez tous les patients, particulièrement chez ceux présentant des facteurs de risque pour le cancer de la peau.

Notice

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre [Nom du produit]

Avertissements et précautions

À tout moment pendant ou après votre traitement, adressez-vous immédiatement à votre médecin si vous remarquez, ou si quelqu'un remarque chez vous : une perte de mémoire, des difficultés à réfléchir, des difficultés à marcher ou une perte de la vision. Ces signes peuvent être

dus à une infection du cerveau très rare, mais très grave, qui peut être fatale (leucoencéphalopathie multifocale progressive ou LEMP).

Contactez votre médecin si vous remarquez des modifications suspectes de la peau, car il peut exister un risque accru de certains types de cancer de la peau (cancer de la peau non-mélanome) suite à l'utilisation de ce médicament.

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh :	Réunion du CMDh de septembre 2020
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	1er novembre 2020
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	31 décembre 2020