

April 2010
NL-DHPC-KGF/2010

De behandeling met palifermin (Kepivance) wordt beperkt tot patiënten die voorafgaand aan een autologe stamceltransplantatie als conditionering zowel radiotherapie als chemotherapie krijgen

Geachte zorgverlener,

In overleg met het wetenschappelijk Comité voor geneesmiddelen voor humaan gebruik (CHMP) van het Europese geneesmiddelenagentschap (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) treft u hierbij informatie aan over de volgende belangrijke wijziging om de indicatie voor palifermin te beperken en de daaruit voortvloeiende wijzigingen in de productinformatie.

Samenvatting

- Palifermin mag **niet** worden gebruikt bij patiënten die voorafgaand aan een autologe stamceltransplantatie alleen worden behandeld met myeloablatieve chemotherapie als conditionering.
- Bij gebruik bij patiënten die werden behandeld met alleen chemotherapie als conditionering, was palifermin in vergelijking met placebo onvoldoende werkzaam en gaf het vaker ernstige bijwerkingen.
- De indicatie voor palifermin is als volgt beperkt: palifermin is geïndiceerd voor het verlagen van de incidentie, duur en ernst van orale mucositis bij patiënten met hematologische maligniteiten die behandeld worden met myeloablatieve **radiochemotherapie** welke is geassocieerd met een hoge incidentie van ernstige mucositis en waarvoor autologe hematopoëtische stamcelondersteuning nodig is.

Nadere informatie over de beperking van de therapeutische indicatie

Palifermin (Kepivance) had aanvankelijk een handelsvergunning voor het verlagen van de incidentie, duur en ernst van orale mucositis bij patiënten met hematologische maligniteiten die behandeld worden met myeloablatieve therapie welke is geassocieerd met een hoge incidentie van ernstige mucositis en waarvoor autologe stamceltransplantatie nodig is.

Om de, ten tijde van de vergunningverlening van palifermin gerezen, resterende vragen met betrekking tot het juiste doseringsschema te beantwoorden, voerde de houder van de handelsvergunning op verzoek van het CHMP een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek uit met 281 patiënten met multipel myeloom, waarin de werkzaamheid van palifermin 60 µg/kg/dag werd beoordeeld. Palifermin werd voor en na conditionering met 200 mg/m² melfalan (pre-/post-CT) toegediend; alleen vóór de chemotherapeutische conditionering (pre-CT) of placebo werd toegediend.

De twee actieve groepen met palifermin lieten in vergelijking met placebo geen therapeutische meerwaarde zien wat betreft het verlagen van de incidentie of de duur van ernstige orale mucositis (incidentie van orale mucositis: 57,9% placebo; 68,7% pre-/post-CT; 51,4% pre-CT). Bovendien stelden de onderzoekers vast dat de met palifermin behandelde patiënten meer ernstige bijwerkingen en behandelingsgerelateerde bijwerkingen ondervonden dan de patiënten in de placebogroep. Op grond van deze onderzoeksresultaten heeft het gebruik van palifermin een negatieve baten-risicobalans bij patiënten die voorafgaand aan een autologe stamceltransplantatie worden behandeld met alleen myeloablatieve chemotherapie als conditionering (zie de bijlage voor de wijzigingen in de samenvatting van de productkenmerken).

In de productinformatie zijn ook bijwerkingen opgenomen die bij de met palifermin behandelde patiënten vaker voorkwamen dan bij de patiënten die placebo kregen. Perifeer oedeem valt nu onder de zeer vaak voorkomende ($\geq 1/10$) bijwerkingen. Orale paresthesie, oedeem van de oogleden en gezwollen lippen vallen nu onder de vaak voorkomende ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$) bijwerkingen.

Naar aanleiding van dit onderzoek is eveneens de rubriek 'dosering' van de productinformatie geactualiseerd. In de pre-/post-CT-groep bedroeg de duur tussen de laatste pre-CT-dosis van palifermin en de eerste post-CT-dosis vier dagen. Dit is in lijn met het doseringsschema aanbevolen ten tijde van de verlening van de handelsvergunning. Er wordt geconcludeerd dat dit interval suboptimaal is geweest en heeft bijgedragen aan de ontoereikende werkzaamheid van het geneesmiddel in dit onderzoek. Het aanbevolen doseringsschema is daarom gewijzigd. De eerste dosis van de post-myeloablatieve behandeling moet nu worden toegediend na, maar op dezelfde dag als de hematopoëtische stamcelinfusie en **meer dan** vier dagen na de laatste toediening van palifermin.

Op basis van deze bevindingen is de SPC herzien en opnieuw (Europees) vastgesteld, zie bijlage.

Het melden van bijwerkingen

Voor het snel onderkennen van bijwerkingen zijn spontane meldingen van groot belang. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij de Stichting Lareb. U kunt daarvoor gebruik maken van het meldingsformulier dat u op internet kunt vinden (<http://www.lareb.nl>) of als bijlage in het Farmacotherapeutisch Kompas.

Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij de registratiehouder van het product via DrugSafety@biovitrum.com. Biovitrum is verantwoordelijk voor het doorgeven van dergelijke meldingen aan de nationale gezondheidsinstanties.

Contactinformatie

Indien u nog vragen hebt of meer informatie wenst, kunt u contact opnemen met uw lokale Biovitrum-vertegenwoordiger of u kunt per e-mail direct contact opnemen met de afdeling 'medische informatie' van Biovitrum (medical.info@biovitrum.com). U kunt ook bellen met onze medische informatiedienst via **00800-38658721** (gratis Europees nummer).

Als uw telefoonaanbieder het gratis Europese telefoonnummer niet ondersteunt, kunt u naargelang uw voorkeurstaal ook de volgende telefoonnummers gebruiken:

Engels: +41 61 564 13 28
Duits: +41 61 564 13 29
Frans: +41 61 564 13 30

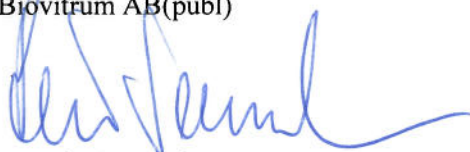
Italiaans: +41 61 564 13 31

Spaans: +41 61 564 13 32

NB: de bovenstaande +41-nummers (Zwitserland) zijn geen gratis nummers.

Lokale Biovitrum-vertegenwoordiger:
SWEDISH ORPHAN INTERNATIONAL (UK) LTD.
1 Fordham House Court
Fordham House Estate
Newmarket Road, Fordham
Cambridge CB7 5LL
VERENIGD KONINKRIJK
Tel.: +44-1638722380
E-mail: Mail.uk@swedishorphan.com

Met Vriendelijke Groet
Biovitrum AB(publ)



Dr Rein Seensalu
Chief Medical Officer

Bijlage
De tekst van de herziene productinformatie (met gemarkeerde wijzigingen)