



Breda, 3 november 2022
Referentie: CP-353059

Belangrijke risico-informatie: Imbruvica (ibrutinib) – maatregelen vanwege verhoogd risico op ernstige cardiale voorvallen - aanbevelingen voor dosisaanpassingen

Geachte heer/mevrouw,

In overleg met het Europese geneesmiddelenagentschap (EMA), het College ter beoordeling van geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) wil Janssen-Cilag B.V. u informeren over nieuwe risicobeperkende maatregelen - waaronder aanbevelingen voor dosisaanpassingen - vanwege het verhoogde risico op ernstige cardiale voorvallen tijdens behandeling met Imbruvica (ibrutinib).

Samenvatting

- **Imbruvica verhoogt het risico op fatale en ernstige hartaritmieën en hartfalen.**
- **Patiënten met een gevorderde leeftijd, met een *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-performancesatus* ≥ 2 of met cardiale comorbiditeiten kunnen een groter risico hebben op cardiale voorvallen, waaronder plotselinge fatale cardiale voorvallen.**
- **Voordat met Imbruvica wordt begonnen, moet een klinische beoordeling van de cardiale voorgeschiedenis en de hartfunctie worden uitgevoerd.**
- **Bij patiënten met cardiale risicofactoren moeten de voordelen en risico's worden beoordeeld voordat gestart wordt met Imbruvica; een alternatieve behandeling kan worden overwogen bij deze patiënten.**
- **Patiënten dienen tijdens de behandeling nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen van achteruitgang van de hartfunctie en moeten worden behandeld als de hartfunctie achteruitgaat.**
- **De behandeling met Imbruvica moet worden onderbroken bij iedere nieuwe of verergerde graad 2 hartfalen of graad 3 hartaritmieën. De behandeling kan worden hervat met dosisaanpassingen beschreven in de tabel hieronder.**

Aanvullende informatie

Imbruvica is geïndiceerd:

- als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met gerecidiveerd of refractair mantelcellymfoom (MCL).
- als monotherapie of in combinatie met rituximab of obinutuzumab of venetoclax voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) die niet eerder zijn behandeld.
- als monotherapie of in combinatie met bendamustine en rituximab (BR) voor de behandeling van volwassen patiënten met CLL die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad.
- als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met Waldenströms macroglobulinemie (WM) die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad, of als eerstelijnsbehandeling bij patiënten voor wie chemo-immunotherapie niet geschikt is. Imbruvica is in combinatie met rituximab geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met WM.

Het totaal van gerandomiseerde klinische studies met ibrutinib toonde een bijna 5-maal hogere ongecorrigeerde incidentie van plotselinge hartdood, plotselinge dood of hartdood in de ibrutinib-arm (11 gevallen; 0,48%) dan in de vergelijkingsarm (2 gevallen; 0,10%). Na correctie voor blootstelling werd een 2-voudige toename van de incidentie (EAIR [*exposure adjusted incidence rate*], uitgedrukt als aantal patiënten met voorvallen gedeeld door het aantal patiënt-maanden met risico) van voorvallen van plotselinge hartdood, plotselinge dood of hartdood waargenomen in de ibrutinib-arm (0,0002) ten opzichte van de vergelijkingsarm (0,0001).

Op basis van een beoordeling van de beschikbare gegevens over de cardiotoxiciteit van Imbruvica zijn in de productinformatie de hierboven onder de samenvatting beschreven maatregelen opgenomen om het cardiale risico te minimaliseren. Patiënten met een gevorderde leeftijd, met een *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)-*performancestatus* ≥ 2 of met cardiale comorbiditeiten kunnen een groter risico hebben op voorvallen, waaronder plotselinge fatale cardiale voorvallen.

Voordat met Imbruvica wordt begonnen, dient een passende klinische beoordeling van de cardiale voorgeschiedenis en de hartfunctie te worden uitgevoerd. Patiënten dienen tijdens de behandeling nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen van klinische achteruitgang van de hartfunctie en te worden behandeld. Overweeg voor patiënten bij wie er zorgen zijn over het cardiovasculair functioneren verder onderzoek (bijv. ECG, echocardiogram), indien aangewezen.

Beoordeel bij patiënten met relevante risicofactoren voor cardiale voorvallen de verhouding tussen voordelen en risico's zorgvuldig voordat de behandeling met Imbruvica wordt ingesteld; alternatieve behandeling kan worden overwogen.

Rubriek 4.4 van de SmPC is dienovereenkomstig aangepast en in rubriek 4.8 van de SmPC is hartstilstand als bijwerking toegevoegd.

De vergunninghouder bekeek ook klinische gegevens van patiënten met graad 3+ cardiale voorvallen en beoordeelde of toxiciteiten opnieuw optraden bij patiënten die de dosis Imbruvica verlaagden versus patiënten die de dosis niet verlaagden na het optreden van die toxiciteiten. Analyses wijzen op een lagere incidentie van herhaling van cardiale voorvallen bij patiënten bij wie de dosis Imbruvica was verlaagd, in vergelijking met degenen bij wie de dosis Imbruvica niet werd verlaagd. Op basis daarvan is rubriek 4.2 van de EU-SmPC bijgewerkt met de volgende nieuwe aanbevelingen:

De behandeling met Imbruvica dient te worden onderbroken bij iedere nieuwe of verergerde graad 2 hartfalen of graad 3 hartaritmieën. Hervat de behandeling met Imbruvica nadat de symptomen van de toxiciteit zijn afgenomen tot graad 1 of tot aan het beginniveau (herstel) met de in onderstaande tabel aanbevolen dosis.

Tabel: Aanbevolen dosisaanpassingen bij herstart van Imbruvica na gevallen van hartfalen of hartaritmieën

Voorval	Aantal keer optreden van toxiciteit	Aanpassing van de dosis bij MCL na herstel	Aanpassing van de dosis bij CLL/WM na herstel
Graad 2 hartfalen	Eerste	begin opnieuw met 420 mg per dag	begin opnieuw met 280 mg per dag
	Tweede	begin opnieuw met 280 mg per dag	begin opnieuw met 140 mg per dag
	Derde	stop met IMBRUVICA	
Graad 3 hartaritmieën	Eerste	begin opnieuw met 420 mg per dag [†]	begin opnieuw met 280 mg per dag [†]
	Tweede	stop met IMBRUVICA	
Graad 3 of 4 hartfalen Graad 4 hartaritmieën	Eerste	stop met IMBRUVICA	

[†] Evalueer de voordelen en risico's voordat de behandeling wordt hervat.

Graad 1 *Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated*

Graad 2 *Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental Activities of Daily Living (ADL)*

Graad 3 *Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL*

Graad 4 *Life-threatening consequences; urgent intervention indicated*

Zie voor meer informatie:

https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf

Aanbevolen dosisaanpassingen voor niet-cardiale voorvallen (niet-hematologische toxiciteit van graad ≥ 3 , neutropenie van graad ≥ 3 met infectie of koorts, of hematologische toxiciteit van graad 4) blijven grotendeels ongewijzigd met de toevoeging van de volgende voetnoot in de tabel: 'Bij hervatting van de behandeling, begin opnieuw met dezelfde of een lagere dosis op basis van een voordelen/risico-evaluatie. Verlaag de dagelijkse dosis met 140 mg als de toxiciteit opnieuw optreedt'.

Melden van bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen de voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Bijwerkingen Centrum Lareb; website www.lareb.nl.

Contactinformatie

Indien u vragen heeft of meer informatie wenst met betrekking tot Imbruvica, kunt u contact opnemen met het Janssen medische-informatieteam, te bereiken via telefoonnummer 0800-242 42 42, of via janssen@jacnl.jnj.com.

Met vriendelijke groet,

Janssen-Cilag B.V.

NB: Deze DHPC is verstuurd aan de volgende zorgverleners: hematologen (inclusief i.o.), oncologen (inclusief i.o.), Oncologie verpleegkundigen, cardiologen (inclusief i.o.) en ziekenhuisapothekers (inclusief i.o.).