

03.11.2022

NO DHPC 01/2022

Imbruvica (ibrutinib): Nye risikominimeringstiltak, inkludert doseendringsanbefalinger, grunnet den økte risikoen for alvorlige hjertehendelser

Kjære helsepersonell,

I samråd med Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) og Statens legemiddelverk, ønsker Janssen-Cilag International NV å informere om følgende:

Sammendrag

- **Ibrutinib øker risikoen for fatale og alvorlige hjertearytmier og hjertesvikt.**
- **Pasienter med høy alder, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-funksjonsstatus ≥ 2 eller samtidig hjertesykdom kan ha høyere risiko for hjertehendelser, inkludert plutselige, dødelige hjertehendelser.**
- **Før oppstart med ibrutinib skal det tas opp hjerteanamnese og foretas en klinisk undersøkelse av hjertefunksjon.**
- **Hos pasienter med risikofaktorer for hjertehendelser skal nytte-/risikoforholdet vurderes før oppstart av behandling med Imbruvica. Alternativ behandling kan vurderes.**
- **Pasienter skal under behandling overvåkes nøye for tegn på forverring av hjertefunksjon, og behandles hvis dette oppstår.**
- **Behandling med Ibrutinib skal stoppes ved eventuell ny eller forverret hjertesvikt grad 2 eller hjertearytmi grad 3. Behandling kan gjenopptas i henhold til nye doseendringsanbefalinger (detaljer nedenfor).**

Bakgrunn for sikkerhetsproblemet

Ibrutinib er indisert:

- som monoterapi til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær mantelcellelymfom (MCL).
- som monoterapi eller i kombinasjon med rituksimab eller obinutuzumab eller venetoklaks til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).
- som monoterapi eller i kombinasjon med bendamustin og rituksimab (BR) til behandling av voksne pasienter med KLL som har fått minst én tidligere behandling.

- som monoterapi til behandling av voksne pasienter med Waldenströms makroglobulinemi (WM) som har fått minst én tidligere behandling, eller som førstelinjebehandling hos pasienter som ikke er egnet for kjemoimmunterapi. Ibrutinib i kombinasjon med rituksimab er indisert til behandling av voksne pasienter med WM.

Gjennomgang av samlede data fra de randomiserte kliniske studiene (RCT) av ibrutinib viste nesten 5 ganger høyere total forekomst av plutselig hjertedød, plutselig død eller hjertedød i ibrutinibgruppen (11 tilfeller, 0,48 %) i forhold til kontrollgruppen (2 tilfeller, 0,10 %). Justert for eksponering ble det observert 2 ganger økning i insidensenraten (EAIR, uttrykt som antall forsøkspersoner med hendelser dividert med pasientmåneder med risiko) av hendelser med plutselig hjertedød, plutselig død eller hjertedød i ibrutinibgruppen (0,0002) i forhold til kontrollgruppen (0,0001).

Basert på en gjennomgang av tilgjengelige data om kardiotoxisiteten til ibrutinib, er ytterligere tiltak for å minimere hjertorisikoen tatt inn i produktinformasjonen. Pasienter med høy alder, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-funksjonsstatus ≥ 2 eller samtidig hjertesykdom kan ha høyere risiko for hjertehendelser, inkludert plutselige, fatale hjertehendelser.

Relevant klinisk utredning av hjerteanamnese og hjertefunksjon skal gjøres før oppstart med Imbruvica. Pasienter skal overvåkes nøye under behandling for tegn på klinisk forverring av hjertefunksjon, og behandles hvis dette oppstår. Ytterligere utredning (f.eks. EKG, ekkokardiogram) bør vurderes, som indisert for pasienter med kardiovaskulær risiko.

Hos pasienter med relevante risikofaktorer for hjertehendelser skal nytte/risikoforholdet vurderes nøye før oppstart av behandling med Imbruvica. Alternative behandlinger kan vurderes.

Punkt 4.4 i preparatomtalen har blitt oppdatert i henhold til dette, og hjertestans har blitt lagt til som en bivirkning i punkt 4.8 i preparatomtalen – se www.felleskatalogen.no/medisin.

I tillegg har innehaver av markedsføringstillatelsen gjennomgått kliniske data for pasienter som fikk hjertehendelser av grad ≥ 3 , og vurdert om toksisitetene kom tilbake hos pasienter som fikk redusert Imbruvica-dosen i forhold til pasienter som ikke fikk dosen redusert etter disse toksisitetene. Analyser indikerer en lavere insidens av residiv av hjertehendelser hos pasienter som fikk redusert Imbruvica-dosen sammenlignet med pasienter som ikke fikk redusert Imbruvica-dosen.

På bakgrunn av dette blir punkt 4.2 i EU-preparatomtalen oppdatert med nye anbefalinger som følger:

Behandling med Imbruvica skal stoppes ved eventuell ny eller forverret hjertesvikt grad 2 eller hjertearytmi grad 3. Når symptomene på toksisitet er redusert til grad 1 eller baseline (opphørt), gjenopptas behandling med Imbruvica med anbefalt dose i henhold til tabellen nedenfor:



Hendelser	Forekomst av toksisitet	MCL doseendring etter bedring	KLL/WM doseendring etter bedring
Hjertesvikt grad 2	Første	Gjenoppta med 420 mg daglig	Gjenoppta med 280 mg daglig
	Andre	Gjenoppta med 280 mg daglig	Gjenoppta med 140 mg daglig
	Tredje	Seponer Imbruvica	
Hjertearytmi grad 3	Første	Gjenoppta med 420 mg daglig [†]	Gjenoppta med 280 mg daglig [†]
	Andre	Seponer Imbruvica	
Hjertesvikt grad 3 eller 4 Hjertearytmi grad 4	Første	Seponer Imbruvica	

[†] Vurder nytte-risiko før behandling gjenopptas.

Anbefalte doseendringer ved ikke-kardiale hendelser (ikke-hematologisk toksisitet grad ≥ 3 , nøytropeni grad ≥ 3 med infeksjon eller feber, eller hematologisk toksisitet grad 4) er i hovedsak ikke endret, med tillegg av følgende fotnote i tabellen: "Når behandling gjenopptas, gjenoppta med samme eller lavere dose basert på nytte-risikovurdering. Dersom toksisiteten kommer tilbake, reduser døgndosen med 140 mg".

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

Janssens kontaktinformasjon

Hvis du har spørsmål vennligst kontakt Janssens kundesenter, MICS (Medical Information and Customer Service). E-post: jacno@its.jnj.com eller telefon: 24 12 65 00 (sentralbord – spør etter "medisinsk informasjon"). SMS: 5944 1558.

Med vennlig hilsen,
Janssen-Cilag AS

Sverrir Valgardsson
Medical Affairs Lead

CP-349332