

Beerse, 3 novembre 2022

Réf. : CP-353058

Information transmise sous l'autorité de l'AFMPS et de la Direction de la Santé du Grand-Duché de Luxembourg

Communication directe aux professionnels de la santé

Imbruvica (ibrutinib) : nouvelles mesures de minimisation des risques, incluant des recommandations de modifications de dose, en raison du risque accru d'événements cardiaques graves

Cher Professionnel de la santé,

En accord avec l'Agence Européenne des médicaments (EMA : European Medicines Agency), l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) et la Direction de la Santé du Grand-Duché de Luxembourg, Janssen-Cilag NV souhaite vous informer des points suivants :

Résumé

- **Imbruvica augmente le risque d'arythmies cardiaques et d'insuffisance cardiaque graves et fatales.**
- **Les patients d'âge avancé, présentant un indice de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2 , ou des comorbidités cardiaques, peuvent présenter un risque accru d'événements cardiaques, y compris d'événements cardiaques soudains fatals.**
- **Une évaluation clinique des antécédents cardiaques et de la fonction cardiaque doit être effectuée avant l'instauration du traitement par l'Imbruvica.**
- **Chez les patients présentant des facteurs de risque d'événements cardiaques, la balance bénéfices – risques doit être évaluée attentivement avant d'instaurer un traitement par Imbruvica ; un traitement alternatif peut être envisagé.**
- **Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement afin de déceler les signes de détérioration clinique de la fonction cardiaque, et si cela se produit, de bénéficier d'une prise en charge clinique.**
- **Le traitement par l'Imbruvica doit être interrompu en cas de survenue ou d'aggravation d'une insuffisance cardiaque de grade 2 ou d'une arythmie cardiaque de grade 3. Le traitement peut être réinstauré selon les nouvelles recommandations de modification de la dose (détails ci-dessous).**

Informations générales sur la problématique de sécurité d'emploi

Imbruvica est indiqué :

- en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire.
- en monothérapie ou en association au rituximab, ou à l'obinutuzumab ou au vénétoclax pour le traitement des patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités.
- en monothérapie ou en association à la bendamustine et au rituximab (BR) pour le traitement de patients adultes atteints de LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur.
- en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de macroglobulinémie de Waldenström (MW) ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou comme traitement de première intention pour les patients pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée. Imbruvica en association avec le rituximab est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints de MW.

L'évaluation des données issues du pool d'essais cliniques randomisés (ECR) sur l'ibrutinib a montré une incidence brute presque 5 fois plus élevée de mort subite d'origine cardiaque, de mort subite ou de mort d'origine cardiaque dans le bras ibrutinib (11 cas ; 0,48 %) par rapport au bras de comparaison (2 cas ; 0,10 %). Un taux d'incidence ajusté pour l'exposition (TIAE, exprimé en nombre de patients ayant présenté des événements divisé par le nombre de patients-mois à risque) 2 fois plus élevé d'événements de mort subite d'origine cardiaque, de mort subite ou de mort d'origine cardiaque a été observé dans le bras ibrutinib (0,0002) par rapport au bras de comparaison (0,0001).

D'après l'évaluation des données disponibles sur la cardiotoxicité d'Imbruvica, des mesures supplémentaires visant à minimiser le risque cardiaque ont été incluses dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et la notice. Les patients d'âge avancé, présentant un indice de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2 , ou des comorbidités cardiaques, peuvent présenter un risque accru d'événements, y compris d'événements cardiaques soudains fatals.

Une évaluation clinique appropriée des antécédents cardiaques et de la fonction cardiaque doit être effectuée avant l'instauration du traitement par Imbruvica. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement afin de déceler tout signe de détérioration clinique de la fonction cardiaque et si cela se produit, de bénéficier d'une prise en charge clinique. Il y a lieu d'envisager une évaluation plus approfondie (par ex., ECG, échocardiogramme), comme indiqué pour les patients chez lesquels des préoccupations cardiovasculaires existent.

Pour les patients présentant des facteurs de risque importants d'événements cardiaques, Il y a lieu d'évaluer attentivement la balance bénéfices – risques avant d'initier un traitement par Imbruvica ; un traitement alternatif peut être envisagé.

La Section 4.4 du RCP a été mise à jour en conséquence et l'arrêt cardiaque a été ajouté comme étant un Effet Indésirable du Médicament dans la Section 4.8.

En outre, le titulaire de l'AMM a ré évalué les données cliniques des patients ayant subi des événements cardiaques de grade ≥ 3 et a évalué si les toxicités sont réapparues chez les patients ayant diminué la dose d'IMBRUVICA par rapport aux patients n'ayant pas réduit la dose à la suite de ces toxicités. Les analyses indiquent une incidence plus faible de récurrence des événements cardiaques chez les patients ayant diminué la dose d'IMBRUVICA par rapport aux patients ne l'ayant pas réduite.

Sur la base de ces données, la Section 4.2 du RCP est en cours de mise à jour avec les nouvelles recommandations suivantes :

Le traitement par Imbruvica doit être interrompu lors de toute nouvelle apparition ou aggravation d'une insuffisance cardiaque de grade 2 ou d'une arythmie cardiaque de grade 3. Une fois que les symptômes de la toxicité sont revenus à un grade 1 ou à l'état initial (résolution), le traitement par Imbruvica peut être réinstauré à la dose recommandée, conformément au tableau ci-dessous :

Événements	Survenue de la toxicité	Modification de la dose après résolution pour le LCM	Modification de la dose après résolution pour la LLC/MW
Insuffisance cardiaque de grade 2	Première	Reprendre à 420 mg par jour	Reprendre à 280 mg par jour
	Deuxième	Reprendre à 280 mg par jour	Reprendre à 140 mg par jour
	Troisième	Arrêter Imbruvica	
Arythmies cardiaques de grade 3	Première	Reprendre à 420 mg par jour [†]	Reprendre à 280 mg par jour [†]
	Deuxième	Arrêter Imbruvica	
Insuffisance cardiaque de grade 3 ou 4	Première	Arrêter Imbruvica	
Arythmies cardiaques de grade 4			

† Évaluer la balance bénéfices – risques avant de réinstaurer le traitement.

Les modifications de la dose recommandées pour les événements non cardiaques (toxicité non hématologique de grade ≥ 3 , neutropénie de grade ≥ 3 avec infection ou fièvre, ou toxicités hématologiques de grade 4) restent principalement inchangées avec l'ajout de la note suivante en bas du tableau : « Lors de la reprise du traitement, il y a lieu de le réinstaurer à la même dose ou à la dose inférieure en fonction de l'évaluation de la balance bénéfices – risques. Si la toxicité survient à nouveau, réduire la dose quotidienne de 140 mg. »

Les textes complets du RCP et de la notice actuellement approuvés peuvent être consultés sur le site internet www.afmps.be, rubrique « chercher des informations sur un médicament autorisé ». Ces textes peuvent également être obtenus sur demande.

Notification des effets indésirables

Pour la Belgique :

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables ainsi que les éventuelles erreurs médicamenteuses liés à l'utilisation d'Imbruvica à la division Vigilance de l'AFMPS. La notification peut se faire de préférence en ligne via www.notifieruneffetindesirable.be, sinon à l'aide de la « fiche de notification en version papier » disponible sur demande à l'AFMPS ou imprimable à partir du site internet de l'AFMPS www.afmps.be.

La « fiche de notification en version papier » remplie peut être envoyée par la poste à l'adresse AFMPS – Division Vigilance – Avenue Galilée 5/03 – 1210 Bruxelles, par fax au numéro 02/528.40.01, ou encore par email à : adr@afmps.be.

Les effets indésirables ainsi que les éventuelles erreurs médicamenteuses liés à l'utilisation d'Imbruvica peuvent également être signalés à l'équipe en charge de l'information médicale via le numéro de téléphone 0800 93 377 (BE), 800 29 504 (LU) ou par e-mail à janssen@jacbe.jnj.com.

Pour le Grand-Duché de Luxembourg :

La notification peut se faire via :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.quichet.lu/pharmacovigilance.

Demande d'informations complémentaires

Si vous avez des questions ou souhaitez obtenir plus d'informations relatives à Imbruvica, n'hésitez pas à contacter l'équipe en charge de l'information médicale au numéro de téléphone 0800 93 377 (BE), 800 29 504 (LU) ou par e-mail à janssen@jacbe.jnj.com.

Nos salutations distinguées,



Luc Van Oevelen, MD
Medical Director Benelux
Janssen-Cilag NV