Prin adresa ANMDMR nr.15458E/26.10.2022, înregistrată la C.N.A.S. cu nr. P8541/03.11.2022 ne sunt aduse la cunoştinţă măsurile întreprinse de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România şi compania Johnson & Johnson România SRL, pentru înştiinţarea profesioniştilor din domeniul sănătăţii cu privire la ***noi măsuri de minimizare a riscurilor, inclusiv recomandări privind modificarea dozelor ca urmare a riscului crescut de evenimente cardiace pentru medicamentul IMBRUVICA (ibrutinib).***

Vă rugăm să dispuneţi toate măsurile necesare pentru informarea profesioniştilor din domeniul sănătăţii prin afişarea pe pagina electronică a casei de asigurări de sănătate în secţiunea "Informaţii pentru furnizori" a documentului "***Imbruvica (ibrutinib): noi măsuri de minimizare a riscurilor, inclusive recomandări privind modificarea dozelor ca urmare a riscului crescut de evenimente cardiace".***

+40213163497

# COMUNICARE DIRECTĂ CĂTRE PROFESIONIȘTII DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII

Octombrie 2022

## IMBRUVICA (ibrutinib): noi măsuri de minimizare a riscurilor, inclusiv recomandări privind modificarea dozelor ca urmare a riscului crescut de evenimente cardiace grave

Stimate profesionist din domeniul sănătății,

De comun acord cu Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) și Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR), compania Janssen-Cilag International NV dorește să vă informeze cu privire la următoarele:

*Rezumat*

- **Ibrutinib crește riscul de insuficiență cardiacă și aritmii cardiace de tip grav și letal**
- **Pacienții de vârstă înaintată, cu status de performanță ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, n. trad.: Grupul estic de cooperare în domeniul oncologiei) ≥2 sau cu comorbidități cardiace ar putea avea un risc mai mare de evenimente cardiace, inclusiv evenimente cardiace letale subite.**
- **Înainte de a iniția ibrutinib, trebuie efectuată o evaluare clinică adecvată a istoricului de afecțiuni cardiace și a funcției cardiace.**
- **Înainte de inițierea tratamentului cu Imbruvica, trebuie evaluate beneficiile și riscurile în cazul pacienților cu factori de risc pentru evenimente cardiace; pot fi luate în considerare alte opțiuni terapeutice.**
- **Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pe perioada tratamentului pentru a depista semnele de deteriorare a funcției cardiace, care trebuie gestionate din punct de vedere clinic.**
- **Tratamentul cu ibrutinib trebuie întrerupt în caz de orice aritmie cardiacă de grad 3 sau insuficiență cardiacă nou instalată sau agravată de grad 2. Tratamentul poate fi reluat conform noilor recomandări de modificare a dozelor (detalii mai jos).**

+40213163497

***Informații suplimentare referitoare la problema de siguranță***

Ibrutinib este indicat:

- în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom cu celule de manta (LCM) de tip recidivat sau refractar
- în monoterapie sau în asociere cu rituximab sau obinutuzumab sau venetoclax pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) anterior netratată
- în monoterapie sau în asociere cu bendamustină și rituximab (BR) pentru tratamentul pacienților adulți cu LLC care au primit cel puțin o terapie anterioară
- în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu macroglobulinemie Waldenström (MW) care au primit cel puțin o terapie anterioară sau cu tratament de primă linie în cazul pacienților nepotriviți pentru chimio-imunoterapie. Ibrutinib în asociere cu rituximab este indicat în tratamentul pacienților adulți cu MW.

Evaluarea datelor din setul de studii clinice randomizate (SCR) privind ibrutinib a demonstrat o incidență brută de aproximativ 5 ori mai mare a morții cardiace subite, a morții subite și a morții cardiace în brațul cu ibrutinib (11 cazuri; 0,48%) față de brațul comparator (2 cazuri; 0,10%). Atunci când s-a ajustat în funcție de expunere, s-a constatat o creștere de 2 ori a ratei de incidență (RIAE, exprimată ca număr de subiecți cu evenimente împărțit la pacient-luni la risc) de evenimente de moarte cardiacă subită, moarte subită și moarte cardiacă în brațul cu ibrutinib (0,0002) față de brațul comparator (0,0001).

Pe baza evaluării datelor disponibile cu privire la cardiotoxicitatea ibrutinib, au fost implementate măsuri suplimentare de minimizare a riscului cardiac în cadrul informațiilor despre produs. Pacienții de vârstă înaintată, cu status de performanță ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≥2 sau cu comorbidități cardiace ar putea avea un risc mai mare de evenimente, inclusiv evenimente cardiace letale subite.

Înainte de a iniția tratamentul cu Imbruvica, trebuie efectuată o evaluare clinică adecvată a funcției și antecedentelor de tip cardiac. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pe perioada tratamentului pentru a depista semnele de deteriorare a funcției cardiace, care trebuie gestionate din punct de vedere clinic. Se va lua în considerare completarea investigațiilor (de exemplu, ECG, ecografie cardiacă), în funcție de recomandări, la pacienții la care există suspiciuni de afecțiuni cardiovasculare.

În cazul pacienților cu factori de risc semnificativi pentru evenimente cardiace, evaluați cu atenție balanța riscuri/beneficii înainte de inițierea tratamentului cu IMBRUVICA; pot fi luate în considerare alte opțiuni terapeutice.

Secțiunea 4.4 din cadrul Rezumatului Caracteristicilor Produsului (RCP) a fost actualizată în consecință, iar stopul cardiac a fost adăugat ca reacție adversă în Secțiunea 4.8 din RCP – vezi https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220824156747/anx_156747_ro.pdf .

În plus, Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață (DAPP) a revizuit datele clinice pentru pacienții care au dezvoltat evenimente cardiace de grad 3+ și a evaluat dacă toxicitățile au

+40213163497

recidivat la pacienții cărora li s-a redus doza de IMBRUVICA față de pacienții cărora nu li s-a redus doza după aceste toxicități. Analizele au indicat o incidență mai mică a recurenței evenimentelor cardiace la pacienții care au redus doza de IMBRUVICA comparativ cu cei care nu au redus doza de IMBRUVICA.

Prin urmare, secțiunea 4.2 a RCP a fost actualizată cu noile recomandări după cum urmează:

Terapia cu Imbruvica trebuie întreruptă în caz de orice insuficiență cardiacă nou instalată sau agravată de grad 2 sau orice aritmie cardiacă de grad 3. După ce simptomele de toxicitate s-au remis până la gradul 1 sau valoarea inițială (recuperare), reluați terapia cu Imbruvica în doza recomandată conform tabelului de mai jos:

| **Evenimente** | **Apariția toxicității** | **Modificarea dozei în LCM după recuperare** | **Modificarea dozei în LLC/MW după recuperare** |
|---|---|---|---|
| Insuficiență cardiacă de grad 2 | Prima | Se reia administrarea cu doza de 420 mg, zilnic | Se reia administrarea cu doza de 280 mg, zilnic |
| | A doua | Se reia administrarea cu doza de 280 mg, zilnic | Se reia administrarea cu doza de 140 mg, zilnic |
| | A treia | se întrerupe tratamentul cu Imbruvica | |
| Aritmii cardiace de grad 3 | Prima | Se reia administrarea cu doza de 420 mg, zilnic† | Se reia administrarea cu doza de 280 mg, zilnic† |
| | A doua | Se întrerupe tratamentul cu Imbruvica | |
| Insuficiență cardiacă de grad 3 sau 4<br>Aritmii cardiace de grad 4 | Prima | Se întrerupe tratamentul cu Imbruvica | |

† Evaluați raportul risc-beneficiu înainte de a relua tratamentul.

Modificările recomandate ale dozelor în caz de evenimente non-cardiace (toxicitate non-hematologică de grad ≥3, neutropenie de grad ≥3 cu infecție sau febră sau toxicități hematologice de grad 4) rămân în mare parte neschimbate, adăugându-se doar următoarea notă de subsol în tabel: „La reluarea tratamentului, reîncepeți administrarea aceleiași doze sau dozei mai reduse pe baza evaluării raportului beneficiu-risc. Dacă toxicitatea reapare, reduceți doza zilnică cu 140 mg".

***Apel la raportarea reacțiilor adverse***

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat mai jos:

+40213163497

**Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România**
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucureşti 011478- RO
Fax: +40 213 163 497
tel: + 40 21 317 11 02
e-mail: adr@anm.ro
Raportare online: https://adr.anm.ro/
Website: www.anm.ro

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață, la următoarele date de contact:

**Johnson & Johnson România SRL**
Str. Tipografilor nr. 11-15, Clădirea S-Park
Corpul B3, Etaj 3, Camera 1, Corpul B4, Etaj 3 si Corp LB, Etaj 3
Sector 1
013714 Bucureşti, România
Telefon: +40 21 207 1800
Fax: +40 21 207 1811
e-mail: safetyjc-romania@its.jnj.com

Cu stimă,

**Cristian Benza,**
Director Medical Affairs
Johnson & Johnson România SRL