



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Novembre 2022

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

Information destinée aux spécialistes en hématologie, aux médecins compétents en maladies du sang, aux oncologues, aux cardiologues, aux pharmaciens hospitaliers et aux pharmaciens officinaux.

Madame, Monsieur,

En accord avec l'Agence européenne des médicaments et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), Janssen-Cilag International N.V. souhaite vous informer de ce qui suit :

Résumé

- **L'ibrutinib augmente le risque d'arythmie cardiaque et d'insuffisance cardiaque grave et fatale.**
- **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 fatals de survenue brutale.**
- **Aucun traitement par ibrutinib ne doit être initié sans évaluation clinique des antécédents cardiaques et de la fonction cardiaque du patient.**
- **Pour les patients présentant des facteurs de risque d'événements cardiaques, le rapport bénéfice/risque doit être évalué avant d'instaurer un traitement par Imbruvica ; un traitement alternatif peut être envisagé.**
- **Le traitement doit s'accompagner d'une surveillance étroite des patients afin de déceler tout signe de détérioration de la fonction cardiaque et prendre en charge les patients concernés.**
- **L'ibrutinib 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. Il peut ensuite être réinstauré une fois la dose modifiée (selon recommandations ci-dessous).**

Informations complémentaires

L'ibrutinib 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 de patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traitée
- 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 immunochimiothérapie n'est pas appropriée. L'ibrutinib 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 comparateur (2 cas ; 0,10 %). Un taux d'incidence ajusté pour l'exposition (TIAE, exprimé en nombre de patients ayant présenté un événement divisé par les 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 comparateur (0,0001).

Sur la base de l'évaluation des données disponibles sur la cardiotoxicité de l'ibrutinib, des mesures supplémentaires visant à réduire le risque cardiaque ont été ajoutées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit :

- 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 fatals de survenue brutale
- 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 détecter tout signe de détérioration clinique de la fonction cardiaque et, le cas échéant, bénéficier d'une prise en charge clinique. Une évaluation plus approfondie (par ex., ECG, échocardiogramme) doit être envisagée selon ce qui est indiqué pour les patients pour lesquels des préoccupations cardiovasculaires existent
- Pour les patients présentant des facteurs de risque significatifs d'événements cardiaques, le rapport bénéfice/risque doit être évalué attentivement avant d'initier un traitement par Imbruvica ; un traitement alternatif peut être envisagé.

La rubrique 4.4 du RCP (résumé des caractéristiques du produit) a été mise à jour en conséquence et l'arrêt cardiaque a été ajouté en tant qu'effet indésirable dans la rubrique 4.8 – voir [RCP Imbruvica](#).

En outre, le titulaire de l'AMM a examiné les données cliniques des patients ayant présenté des événements cardiaques de grade ≥ 3 afin d'évaluer la réapparition éventuelle de toxicités chez les patients qui ont diminué la dose d'Imbruvica en comparant ces données avec celles des patients qui n'ont pas réduit la dose : les analyses indiquent une incidence plus faible de récurrence des événements cardiaques chez les patients qui ont diminué la dose d'Imbruvica par rapport à ceux qui ne l'ont pas réduite.

Sur la base de ces données, la rubrique 4.2 du RCP est en train d'être 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 le rapport bénéfice/risque 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, réinstaurer à la même dose ou à la dose inférieure en fonction de l'évaluation du rapport bénéfice/risque. Si la toxicité survient à nouveau, réduire la dose quotidienne de 140 mg. »

Déclaration des effets indésirables

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur signalement.social-sante.gouv.fr.

Pour plus d'information sur les médicaments, consultez ansm.sante.fr ou base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr.



Information médicale

Pour toute question ou information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec Janssen : N° Vert : 0800 25 50 75. Depuis les DROM-COM et l'étranger : +33 (0) 1 55 00 40 03.

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : ansm.sante.fr

Jonathan
Pentel

Digitally signed by Jonathan Pentel
DN: cn=Jonathan Pentel, o=Janssen France,
ou, email=jpentel@its.jnj.com, c=US
Reason: I attest to the accuracy and integrity of
this document.
Date: 2022.10.27 17:57:22 +02'00'

Dr Jonathan PENTEL
Directeur Affaires Médicales

Armelle
SANTELLI

Signature numérique de Armelle SANTELLI
DN : c=UG, o=JNJ, ou=Subscribers,
0.9.2342.19200300.100.1.1=19021594, cn=Armelle
SANTELLI
Motif : I attest to the accuracy and integrity of this
document.
Date : 2022.10.27 19:42:11 +02'00'
Version d'Adobe Acrobat : 2020.013.20064

Armelle SANTELLI
Pharmacien Responsable