

Een Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) is een schrijven dat naar de gezondheidszorgbeoefenaars wordt gezonden door de farmaceutische firma's, om hen te informeren over mogelijke risico's, opgetreden tijdens het gebruik van bepaalde geneesmiddelen, alsook over de maatregelen of de aanbevelingen om deze risico's te beperken. De bedoeling van dit soort communicatie is de gezondheidszorgbeoefenaars zo goed mogelijk te informeren om de gebruiksveiligheid te verbeteren in het kader van het correct gebruik van geneesmiddelen. Voor de verspreiding dienen de firma's hun voorstel voor de DHPC voor te leggen aan de bevoegde autoriteiten ter goedkeuring.

Deze DHPC's zijn specifiek bestemd voor artsen en apothekers. Aangezien de DHPC's wel toegankelijk zijn voor het publiek, verzoeken wij patiënten die naar aanleiding van het vernemen van deze informatie vragen hebben, hun arts of apotheker te raadplegen.

Brussel, postdatum

Informatie verstrekt onder het gezag van het FAGG

Rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars

Irinotecanhydrochloride – Aanbevelingen om een verlaagde startdosis te overwegen om het risico op irinotecan geïnduceerde neutropenie en diarree te verminderen bij patiënten met UGT1A1 *28 en *6 varianten

Geachte Gezondheidszorgbeoefenaar,

In overleg met het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG), wensen de betrokken vergunninghouders, vermeld in bijgevoegde tabel, u over het volgende te informeren en in het bijzonder over de aankomende herziening van de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) voor geneesmiddelen op basis van irinotecanhydrochloride (niet-liposomale vorm):

Samenvatting

- **Patiënten met verminderde UGT1A1-activiteit (bijv. homozygoot voor UGT1A1 *28 of *6 varianten, zoals bij het syndroom van Gilbert) lopen een verhoogd risico op ernstige neutropenie en diarree na behandeling met irinotecan. Dit risico neemt toe met het dosisniveau van irinotecan.**
- **Hoewel er geen precieze dosisverlaging van de startdosis is vastgesteld, dient een verlaagde startdosis irinotecan te worden overwogen voor patiënten die trage UGT1A1-metaboliseerders zijn, met name voor patiënten die doses >180 mg/m² krijgen toegediend of kwetsbare patiënten. Er dient bij deze patiëntengroep rekening te worden gehouden met toepasselijke klinische richtlijnen voor dosisaanbevelingen.**
- **De daaropvolgende doses kunnen worden verhoogd, op basis van de individuele tolerantie van de patiënt voor de behandeling.**
- **UGT1A1-genotypering kan worden gebruikt om patiënten met een verhoogd risico op ernstige neutropenie en diarree te identificeren, maar het klinische nut van genotypering vóór de behandeling is onzeker, aangezien UGT1A1-polymorfisme niet alle toxiciteit verklaart die wordt waargenomen bij behandeling met irinotecan.**

Algemene informatie met betrekking tot de veiligheid en aanbevelingen

Irinotecan is geïndiceerd bij de behandeling van patiënten met gevorderd colorectaal carcinoom:

- in combinatie met 5-fluorouracil en folinezuur bij patiënten zonder voorafgaande chemotherapie voor ziekte in een gevorderd stadium.
- als monotherapie bij patiënten bij wie een behandelingsschema, waarin 5-fluorouracil was opgenomen, faalde.

Irinotecan in combinatie met cetuximab is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met metastatische colorectale kanker met expressie van de epidermale groeifactorreceptor (EGFR) met wild-type KRAS-gen, die geen voorafgaande behandeling kregen voor gemetastaseerde ziekte of na falen van een irinotecan bevattende cytotoxische behandeling.

Irinotecan in combinatie met 5-fluorouracil, folinezuur en bevacizumab is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met gemetastaseerd carcinoom van het colon of het rectum.

Irinotecan in combinatie met capecitabine met of zonder bevacizumab is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom.

Uridinedifosfaatglucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) is betrokken bij de metabole inactivering van SN-38, de actieve metaboliet van irinotecan, naar inactief SN-38-glucuronide (SN-38G). Het UGT1A1-gen is uitermate polymorf, hetgeen resulteert in variabele metabole capaciteiten bij mensen. De best gekarakteriseerde genetische UGT1A1-varianten zijn UGT1A1*28 en UGT1A1*6. Deze varianten en andere aangeboren tekortkomingen in UGT1A1-expressie zijn geassocieerd met verminderde activiteit van dit enzym. Patiënten met verminderde UGT1A1-activiteit (bijv. homozygoot voor UGT1A1*28 of *6 varianten, zoals bij het syndroom van Gilbert) lopen een verhoogd risico op ernstige neutropenie en diarree na behandeling met irinotecan. Dit risico neemt toe met het dosisniveau van irinotecan.

Homozygoot UGT1A1*28 komt voor met een frequentie van 8-20% in de Europese, Afrikaanse, Nabije Oosten en Latino bevolking. De *6 variant is in deze populaties bijna afwezig. In de Oost-Aziatische bevolking is de frequentie van *28/*28 ongeveer 1-4%, 3-8% voor *6/*28 en 2-6% voor *6/*6. In de Centraal- en Zuid-Aziatische bevolking is de frequentie van *28/*28 ongeveer 17%, 4% voor *6/*28 en 0,2% voor *6/*6.

In 2020 bleek uit een analyse¹ van alle studies naar het risico van neutropenie en diarree geassocieerd met irinotecan bij patiënten met UGT1A1*28 en UGT1A1*6 varianten dat bij UGT1A1*28 dragers de grootste effecten werden gezien bij homozygote patiënten: 4 van de 5 meta-analyses toonden een 2- tot 4-voudig verhoogd risico van graad ≥ 3 neutropenie in vergelijking met wild-type patiënten. In de 3 meta-analyses over UGT1A1*6 werd een gelijkaardig verhoogd risico op neutropenie waargenomen.

Voor UGT1A1*28 werd een 2- tot 6-voudig verhoogd risico van graad ≥ 3 diarree gezien in 4 van de 5 meta-analyses en de effecten leken groter bij patiënten die gemiddelde of hogere doses irinotecan toegediend kregen. In 3 meta-analyses die rapporteerden over UGT1A1*6 en ernstige diarree, hadden homozygoten

een 3- tot 4-voudig verhoogd risico vergeleken met wild-type patiënten.

Om het risico op irinotecan-geïnduceerde neutropenie en diarree te verminderen bij patiënten met UGT1A1*28 en 6* varianten, hoewel er geen precieze dosisverlaging van de startdosis is vastgesteld, dient een verlaagde startdosis irinotecan te worden overwogen voor patiënten die trage UGT1A1-metaboliseerders zijn, met name voor patiënten die doses >180 mg/m² krijgen toegediend of kwetsbare patiënten. Er dient bij deze patiëntengroep rekening te worden gehouden met toepasselijke klinische richtlijnen voor dosisaanbevelingen. De daaropvolgende doses kunnen worden verhoogd op basis van de individuele tolerantie van de patiënt voor de behandeling.

UGT1A1-genotypering kan worden gebruikt om patiënten met een verhoogd risico op ernstige neutropenie en diarree te identificeren, maar het klinische nut van genotypering vóór de behandeling is onzeker, aangezien UGT1A1-polymorfisme niet alle toxiciteit verklaart die wordt waargenomen bij behandeling met irinotecan.

Studies en meta-analyses waarin de werkzaamheidsresultaten per UGT1A1 genotype werden onderzocht zonder aanpassing van de startdosis irinotecan, hebben tegenstrijdige resultaten opgeleverd. Daarom is het momenteel niet mogelijk om definitieve conclusies te trekken over het effect van een verlaagde startdosis irinotecan op de werkzaamheid bij patiënten met een verlaagde UGT1A1-activiteit.

In de vorige SKP (Samenvatting van de Kenmerken van het Product) werd het verhoogde risico op irinotecan-geïnduceerde neutropenie bij patiënten met de UGT1A1*28 variant besproken terwijl er werd gesteld dat een verband tussen het UGT1A1 genotype en het optreden van irinotecan-geïnduceerde diarree niet was vastgesteld.

Deze rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars wordt verspreid om hen te informeren over het risico op irinotecan-geïnduceerde neutropenie ook bij patiënten met UGT1A1*6 variant en op het risico van diarree bij patiënten met zowel de UGT1A1*6 en *28 varianten. Er wordt tevens aangegeven hoe deze risico's tot een minimum kunnen worden beperkt (d.w.z. door een verlaging van de irinotecan dosis te overwegen alsook een genotypering uit te voeren om patiënten met een verhoogd risico op ernstige neutropenie en diarree te identificeren).

Er werd eerder over deze veiligheidskwestie nog niet rechtsreeks gecommuniceerd aan de gezondheidszorgbeoefenaars.

Overigens zij erop gewezen dat de wijzigingen die zullen worden aangebracht in de SKP van de geneesmiddelen die de werkzame stof irinotecanhydrochloride bevatten (niet-liposomale vorm), in bijlage II zijn opgenomen.

Melden van bijwerkingen

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht de bijwerkingen en ook mogelijke medicatiefouten geassocieerd met het gebruik van irinotecanhydrochloride te melden aan de afdeling Vigilantie van het FAGG. Het melden kan online gebeuren via www.eenbijwerkingmelden.be of anders via de “papierene gele fiche” die op verzoek verkrijgbaar is bij het FAGG of die kan worden afgedrukt op de website van het FAGG, www.fagg.be. De ingevulde gele fiche kan per post verzonden worden naar het adres FAGG – afdeling Vigilantie – Galileelaan 5/03 – 1210 Brussel, per fax op het nummer 02/528.40.01, of per mail naar: adr@fagg.be.

Bijwerkingen en ook mogelijke medicatiefouten, geassocieerd met het gebruik van irinotecanhydrochloride kunnen ook worden gemeld aan de afdeling Geneesmiddelenbewaking van de betrokken farmaceutische bedrijven (zie bijlage I).

Vraag voor bijkomende informatie

Voor nadere informatie of vragen over het gebruik van irinotecanhydrochloride kunt u contact opnemen met de afdeling Medische Informatie van de verantwoordelijke farmaceutische bedrijven, die in de tabel in bijlage I vermeld worden.

Informatie verstrekt onder het gezag van het FAGG in samenwerking met de houders van een Vergunning voor het in de Handel brengen.

Literatuurverwijzingen

1) Hulshof EC, Deenan MJ, Guchelaar H-J, et al. Pre- therapeutic UGT1A1 genotyping to reduce the risk of irinotecan-induced severe toxicity: ready for prime time. Eur J Cancer 2020;141:9-20.

Bijlage I

Lijst van betrokken vergunninghouders, betrokken producten en contactgegevens

Bijlage II

Wijzigingen in de SKP van de geneesmiddelen die de werkzame stof irinotecanhydrochloride bevatten (niet-liposomale vorm)

De volledige teksten van de thans goedgekeurde SKP en bijsluiters zijn beschikbaar op de website www.fagg.be, rubriek “Bijsluiters en SKP’s (Samenvattingen van de Kenmerken van het Product) van geneesmiddelen”. Deze teksten kunnen ook op verzoek worden verkregen.

Namens de betrokken vergunninghouders,

Dr. Bharati Shivalkar MD, PhD, FESC
Country Medical Director,
Pfizer NV/SA BeLux

Bijlage I: Lijst vergunninghouders, betrokken producten en contactgegevens

Vergunninghouders	Producten	Contact farmacovigilantie	<u>Contact voor Medische informatie</u>
Pfizer NV/SA Pleinlaan 17 1050 Bruxelles	Campto 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie	BEL.AEReporting@pfizer.com	Tel: +32 (0)2 554 62 11
Fresenius Kabi NV/SA Brandekensweg 9 2627 Schelle	Irinotecan Kabi 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie	Bene.vig@fresenius-kabi.com	Tel : +32 (0)3 880 73 00
Aurobindo NV/SA Avenue E. Demunter 5 box 8 1090 Bruxelles	Irinotecan AB 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie	RABelgium@aurobindo.com	Tel : +32 (0)2 475 35 40
Accord Healthcare BV Winthontlaan 200 3526KV Utrecht Pays-Bas	Irinotecan Accord 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie	belgium@accord-healthcare.com	Tel: +32 51 79 40 12
Mylan BV (Viatris) Terhulpesteenweg 6A 1560 Hoeilaart	Irinotecan Mylan 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie	Phv.belgium@viatris.com	Info.be@viatris.com

Bijlage II: Wijzigingen die zullen worden aangebracht in de SKP van de geneesmiddelen die de werkzame stof irinotecanhydrochloride bevatten (niet-liposomale vorm)

De volgende wijzigingen zullen worden aangebracht aan de SKP van de geneesmiddelen die de werkzame stof irinotecanhydrochloride bevatten (niet-liposomale vorm). De nieuwe tekst die dient te worden toegevoegd is "**onderstreept en vetgedrukt**". De huidige tekst die dient te worden geschrapt, is "doorgehaald".

- Rubriek 4.4

Patiënten met verminderde UGT1A1-activiteit

Patiënten die trage UGT1A1-metaboliseerders zijn, zoals patiënten met het syndroom van Gilbert (bijv. homozygoot voor UGT1A1*28 of *6 varianten) hebben na behandeling met irinotecan een verhoogd risico op ernstige neutropenie en diarree. Dit risico neemt toe met het dosisniveau van irinotecan.

Hoewel er geen precieze dosisverlaging van de startdosis is vastgesteld, dient een verlaagde startdosis irinotecan te worden overwogen voor patiënten die trage UGT1A1-metaboliseerders zijn, met name voor patiënten die doses >180 mg/m² krijgen toegediend of kwetsbare patiënten. Er dient bij deze patiëntengroep rekening te worden gehouden met toepasselijke klinische richtlijnen voor dosisaanbevelingen. De daaropvolgende doses kunnen worden verhoogd, op basis van de individuele tolerantie van de patiënt voor de behandeling.

UGT1A1-genotypering kan worden gebruikt om patiënten met een verhoogd risico op ernstige neutropenie en diarree te identificeren, maar het klinische nut van genotypering vóór de behandeling is onzeker, aangezien UGT1A1-polymorfisme niet alle toxiciteit verklaart die wordt waargenomen bij behandeling met irinotecan (zie rubriek 5.2).

- Rubriek 5.1

Patiënten met verminderde UGT1A1-activiteit:

Uridine difosfaatglucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) speelt een rol bij de metabole deactivatie van SN-38, de actieve metabooliet van irinotecan, tot inactieve SN-38-glucuronide (SN-38G). Het UGT1A1-gen is uitermate polymorf, wat resulteert in variabele metabole capaciteiten bij mensen. Één specifieke variant van het UGT1A1-gen omvat een polymorfisme in de promotorregio, die men kent als de UGT1A1*28-variant. Deze variant en andere, aangeboren deficiënties van UGT1A1-expressie (zoals Crigler-Najjar-syndroom en het Gilbert-syndroom) gaan gepaard met verminderde activiteit van dit enzym. Uit gegevens van een meta-analyse blijkt dat mensen met het Crigler-Najjar-syndroom (type 1 en 2) of diegenen die homozygoot zijn voor het UGT1A1*28-allel (het Gilbert-syndroom) een groter risico lopen op hematologische toxiciteit (graad 3 en 4) na toediening van een matige of hoge dosis

($> 150 \text{ mg/m}^2$) irinotecan. Het was niet mogelijk een verband vast te stellen tussen UGT1A1-genotype en het optreden van diarree, geïnduceerd door irinotecan.

Patiënten van wie bekend is dat ze homozygoot zijn voor UGT1A1*28 moeten de startdosis irinotecan toegediend krijgen die normaal geïndiceerd is. Deze patiënten moeten echter worden opgevolgd voor hematologische toxiciteiten. Een lagere startdosis irinotecan moet worden overwogen voor patiënten die bij een vorige behandeling al een hematologische toxiciteit vertoonden. De exacte, lagere startdosis bij deze patiëntenpopulatie is niet vastgelegd en eventuele daaropvolgende dosisaanpassingen moeten worden gebaseerd op de verdraagbaarheid van de behandeling door de patiënt (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Er zijn momenteel onvoldoende gegevens om conclusies te trekken over de klinische utiliteit van UGT1A1-genotypering.

- Rubriek 5.2

Patiënten met verminderde UGT1A1-activiteit

Uridinedifosfaatglucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) is betrokken bij de metabole inactivering van SN-38, de actieve metaboliet van irinotecan, naar inactief SN-38-glucuronide (SN-38G). Het UGT1A1-gen is uitermate polymorf, hetgeen resulteert in variabele metabole capaciteiten bij mensen. De best gekarakteriseerde genetische UGT1A1-varianten zijn UGT1A1*28 en UGT1A1*6. Deze varianten en andere aangeboren tekortkomingen in UGT1A1-expressie (zoals het syndroom van Gilbert en het Crigler-Najjar-syndroom) zijn geassocieerd met verminderde activiteit van dit enzym.

Patiënten die trage UGT1A1-metaboliseerders zijn (bijv. homozygoot voor UGT1A1*28 of *6 varianten) hebben na toediening van irinotecan een verhoogd risico op ernstige bijwerkingen zoals neutropenie en diarree, als gevolg van SN-38-accumulatie. Volgens gegevens uit verschillende meta-analyses is het risico hoger voor patiënten die doses irinotecan $>180 \text{ mg/m}^2$ krijgen toegediend (zie rubriek 4.4).

UGT1A1-genotypering kan worden gebruikt om patiënten met een verhoogd risico op ernstige neutropenie en diarree te identificeren. Homozygoot UGT1A1*28 komt voor met een frequentie van 8-20% in de Europese, Afrikaanse, Nabije Oosten en Latino bevolking. De *6 variant is in deze populaties bijna afwezig. In de Oost-Aziatische bevolking is de frequentie van *28/*28 ongeveer 1-4%, 3-8% voor *6/*28 en 2-6% voor *6/*6. In de Centraal- en Zuid-Aziatische bevolking is de frequentie van *28/*28 ongeveer 17%, 4% voor *6/*28 en 0,2% voor *6/*6.