

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.

## Informatie verstrekt onder het gezag van het FAGG

### Rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars

Donderdag 14 januari 2016,

### **Tarceva®(erlotinib): Eerstelijnsonderhoudsbehandeling indicatie nu beperkt tot de behandeling van patiënten met tumoren met een EGFR-activerende mutatie**

Geachte gezondheidszorgbeoefenaar,

In overleg met het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA: European Medicines Agency), en het federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (fagg), wenst Roche u graag te informeren over een belangrijke verandering in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van Tarceva® (erlotinib).

#### **Samenvatting**

- **Tarceva is, gebaseerd op de data van de IUNO studie, niet langer geïndiceerd als eerstelijnsonderhoudsbehandeling bij patiënten zonder een epidermale groeifactor receptor (EGFR) activerende mutatie. Deze IUNO studie leidde tot de conclusie dat de baten-risicoverhouding van Tarceva voor de onderhoudsbehandeling van patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) na 4 cycli van standaard platinum-bevattende eerstelijns chemotherapie bij wie de tumoren geen EGFR-activerende mutatie hebben, niet langer als gunstig beschouwd wordt.**
- **De indicatie werd herzien als volgt: "Tarceva is ook geïndiceerd voor het omzetten naar onderhoudsbehandeling ("switch maintenance") van patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC met EGFR-activerende mutaties en met stabiele ziekte na eerstelijns chemotherapie".**

#### **Bijkomende informatie**

De IUNO studie is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, fase 3-studie van eerstelijnsonderhoudsbehandeling met Tarceva versus Tarceva initiatie op het moment van progressie van de ziekte bij patiënten met gevorderde NSCLC bij wie de tumoren geen EGFR-activerende mutatie (exon 19 verwijdering of exon 21 L858R mutatie) hadden en die geen progressie hadden na 4 cycli van platinum-bevattende chemotherapie. Patiënten werden gerandomiseerd om een onderhoudsbehandeling met

Tarceva of placebo te ontvangen, gevolgd door respectievelijk chemotherapie / palliatieve zorg of Tarceva bij progressie van de ziekte.

De totale overleving (OS = overall survival) was niet superieur bij patiënten die een onderhoudsbehandeling met Tarceva ontvingen gevolgd door chemotherapie bij progressie, in vergelijking met patiënten die een onderhoudsbehandeling met placebo kregen gevolgd door Tarceva bij progressie (HR = 1,02, 95% CI, 0,85-1,22, p = 0,82). In de onderhoudsfase hadden patiënten die Tarceva ontvingen ook geen superieure progressievrije overleving (PFS = progression-free survival), vergeleken met patiënten die placebo kregen (HR = 0,94, 95% CI, 0,80-1,11, p = 0,48).

Op basis van de waargenomen resultaten in de IUNO studie is Tarceva niet langer geïndiceerd voor de onderhoudsbehandeling bij patiënten zonder EGFR-activerende mutatie. Bijgevolg is de eerstelijns onderhoudsbehandeling indicatie in rubriek 4.1 Therapeutische indicatie - niet-kleincellige longkanker in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product herzien, zoals aangegeven in de samenvatting hierboven.

Gewijzigd van:

*"Tarceva is ook geïndiceerd als monotherapie voor de onderhoudsbehandeling van patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC met stabiele ziekte na 4 cycli van standaard platinum-bevattende eerstelijns chemotherapie"*

Gewijzigd naar:

*"Tarceva is ook geïndiceerd voor het omzetten naar onderhoudsbehandeling ("**switch maintenance**") van patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC **met EGFR-activerende mutaties** en met stabiele ziekte na **eerstelijns chemotherapie**"*

De Samenvatting van de Kenmerken van het Product van Tarceva werd bijgewerkt om de wijzigingen in te voeren (zie bijlage voor de gewijzigde rubrieken van de SKP).

De volledige teksten van de thans goedgekeurde SKP en bijsluiter zijn beschikbaar op de website [www.fagg.be](http://www.fagg.be), rubriek "BIJSLUITER en SKP van een geneesmiddel". Deze teksten kunnen ook op verzoek worden verkregen.

### **Melding van bijwerkingen**

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht de bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van Tarceva te melden aan de afdeling Vigilantie van het fagg. Het melden kan online gebeuren via [www.gelefiche.be](http://www.gelefiche.be) of via de "papieren gele fiche" beschikbaar via het Gecommentarieerd



Geneesmiddelenrepertorium en via de Folia Pharmacotherapeutica. De gele fiche kan worden verzonden per post naar het adres Fagg - Afdeling Vigilantie – Eurostation II - Victor Hortaplein 40/40 - 1060 Brussel, per fax op het nummer 02/528.40.01, of per e-mail naar: **adversedrugreactions@fagg.be**.

Bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van Tarceva kunnen ook worden gemeld aan de afdeling farmacovigilantie van Roche per post naar het adres N.V. Roche S.A., Dantestraat 75, 1070 Brussel, per telefoon op het nummer +32 (0) 2 525 82 99, per fax op het nummer +32 (0) 2 525 84 66, of per e-mail naar [brussels.drug\\_safety@roche.com](mailto:brussels.drug_safety@roche.com).

### **Vraag voor bijkomende informatie**

Indien u vragen hebt over het gebruik van Tarceva, gelieve met N.V. Roche S.A. contact op te nemen, via het telefoonnummer +32 (0) 2 525 82 99.

Met vriendelijke groet,

A handwritten signature in black ink, appearing to read "H. Warrinnier".

Dr. Hans Warrinnier

Medical Director

Bijlage: gewijzigde rubrieken van de SKP

## Bijlage

### SKP Tarceva gewijzigde rubrieken (CHMP opinion 17/12/2015)

#### 4.1 Therapeutische indicaties

##### Niet-kleincellige longkanker (NSCLC):

Tarceva is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) met EGFR-activerende mutaties.

Tarceva is ook geïndiceerd voor het omzetten naar onderhoudsbehandeling (“*switch maintenance*”) van patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC met EGFR-activerende mutaties en met stabiele ziekte na eerstelijns chemotherapie.

Tarceva is ook geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC na falen van ten minste één voorafgaand chemotherapie regime.

Wanneer Tarceva wordt voorgeschreven, dient men rekening te houden met factoren die geassocieerd zijn met een verlengde overleving.

Er is geen overlevingsvoordeel of ander klinisch relevant effect van de behandeling waargenomen bij patiënten met Epidermale Groeifactor Receptor (EGFR)-IHC negatieve tumoren (zie rubriek 5.1).

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Niet-kleincellige longkanker (Tarceva toegediend als monotherapie):

In een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek (BR.21; Tarceva toegediend als tweedelijns behandeling), waren uitslag (75%) en diarree (54%) de meest vaak gemelde bijwerkingen. De meeste meldingen hadden graad 1 / 2 ernst en waren zonder interventie onder controle te krijgen. Graad 3 / 4 uitslag en diarree kwamen voor bij respectievelijk 9% en 6% van de met Tarceva behandelde patiënten en beide bijwerkingen resulteerden in 1% van de gevallen met het stoppen van de studie. Dosisvermindering voor respectievelijk uitslag en diarree was nodig in 6% en 1% van de patiënten. In de studie BR.21 was de mediane tijd tot begin van de uitslag 8 dagen en de mediane tijd tot begin van de diarree was 12 dagen.

In het algemeen manifesteert huiduitslag zich als een milde of matig-ernstige erythemateuze en papulopustulaire uitslag, die kan optreden, of verergeren op plaatsen die zijn blootgesteld aan de zon. Voor patiënten die worden blootgesteld aan de zon, kan het raadzaam zijn om beschermende kleding te dragen en/of zonnebrandcrème (bijvoorbeeld mineralen-bevattende) te gebruiken.

Bijwerkingen die frequenter voorkwamen ( $\geq 3\%$ ) bij met Tarceva behandelde patiënten dan in de placebogroep in de cruciale studie BR.21 en bij ten minste 10% van de patiënten in de Tarceva groep worden gerangschikt volgens de National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) graad in Tabel 1.

De volgende termen worden gebruikt om de bijwerkingen in te delen op basis van frequentie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) inclusief geïsoleerde gevallen.

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1: Zeer vaak voorkomende bijwerkingen in studie BR.21

NCI-CTC Graad	Erlotinib N=485			Placebo N=242		
	Alle graden	3	4	Alle graden	3	4
MedDRA Term	%	%	%	%	%	%
Totaal aantal patiënten met enige bijwerking	99	40	22	96	36	22
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>						
Infectie*	24	4	0	15	2	0
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>						
Anorexie	52	8	1	38	5	<1
<i>Oogaandoeningen</i>						
Keratoconjunctivitis sicca	12	0	0	3	0	0
Conjunctivitis	12	<1	0	2	<1	0
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>						
Dyspneu	41	17	11	35	15	11
Hoest	33	4	0	29	2	0
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>						
Diarree**	54	6	<1	18	<1	0
Misselijkheid	33	3	0	24	2	0
Braken	23	2	<1	19	2	0
Stomatitis	17	<1	0	3	0	0
Buikpijn	11	2	<1	7	1	<1
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>						
Uitslag***	75	8	<1	17	0	0
Pruritus	13	<1	0	5	0	0
Droge huid	12	0	0	4	0	0
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>						
Vermoeidheid	52	14	4	45	16	4

\* Ernstige infecties, al dan niet met neutropenie, omvatten pneumonie, sepsis en cellulitis.

\*\* Kan leiden tot dehydratatie, hypokaliëmie en nierfalen.

\*\*\* Uitslag omvat acneiforme dermatitis.

In twee andere dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase III-onderzoeken BO18192 (SATURN) en BO25460 (IUNO) werd Tarceva toegediend als onderhoudsbehandeling na eerstelijns chemotherapie. Deze onderzoeken werden uitgevoerd in totaal 1532 patiënten met gevorderde, terugkerende of gemetastaseerde NSCLC na eerstelijns standaard op platinum gebaseerde chemotherapie; er werden geen nieuwe veiligheidssignalen gevonden.

De meest vaak voorkomende bijwerkingen die werden gezien bij patiënten die behandeld werden met Tarceva in de onderzoeken BO18192 en BO25460 waren uitslag en diarree (zie Tabel 2). In geen van

beide onderzoeken werd graad 4 uitslag of diarree gezien. Uitslag en diarree resulteerden bij respectievelijk 1% en <1% van de patiënten in staken van de behandeling met Tarceva in onderzoek BO18192, terwijl er geen patiënten staakten door uitslag en diarree in BO25460. Aanpassen van de dosering (onderbreken of verlagen) als gevolg van uitslag en diarree was nodig bij respectievelijk 8,3% en 3% van de patiënten in onderzoek BO18192, en bij respectievelijk 5,6% en 2,8% van de patiënten in onderzoek BO25460.

Tabel 2: Vaakst voorkomende bijwerkingen in onderzoeken BO18192 (SATURN) en BO25460 (IUNO)

	BO18192 (SATURN)*		BO25460 (IUNO)*	
	Tarceva n = 433	Placebo n = 445	Tarceva n = 322	Placebo n = 319
	%	%	%	%
<i>Uitslag, alle graden</i>	49,2	5,8	39,4	10,0
Graad 3	6,0	0	5,0	1,6
<i>Diarree, alle graden</i>	20,3	4,5	24,2	4,4
Graad 3	1,8	0	2,5	0,3

\* Populatie veiligheidsanalyse

In een open-label, gerandomiseerde fase III-studie, ML20650, uitgevoerd bij 154 patiënten, werd bij 75 patiënten de veiligheid beoordeeld van Tarceva als eerstelijns therapie voor patiënten met NSCLC met EGFR-activerende mutaties. Er werden geen nieuwe veiligheidssignalen gezien bij deze patiënten.

De meest voorkomende bijwerkingen bij patiënten die in studie ML20650 met Tarceva werden behandeld, waren uitslag en diarree (respectievelijk 80% en 57% voor elke graad). De meeste waren graad 1/2 in ernst en te behandelen zonder interventie. Graad 3 uitslag en diarree kwam voor bij respectievelijk 9% en 4% van de patiënten. Er werd geen graad 4 uitslag of diarree gezien. Zowel uitslag als diarree resulteerde bij 1% van de patiënten tot het staken van de behandeling. Aanpassen van de dosering (onderbreken of verlagen) als gevolg van uitslag of diarree was nodig bij respectievelijk 11% en 7% van de patiënten.

## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

### Klinische werkzaamheid

#### - Onderhoudsbehandeling van NSCLC na eerstelijns chemotherapie (Tarceva toegediend als monotherapie):

De werkzaamheid en veiligheid van Tarceva als onderhoudsbehandeling na eerstelijns chemotherapie voor NSCLC werden onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie (BO18192, SATURN). Deze studie werd uitgevoerd bij 889 patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker zonder progressie na 4 cycli van op platinum gebaseerde chemotherapie doublet. Patiënten waren 1:1 gerandomiseerd naar Tarceva 150 mg of placebo oraal eenmaal daags tot progressie van de ziekte. Het primaire eindpunt van de studie omvat progressievrije overleving (PFS) bij alle patiënten. De demografische en ziektekenmerken bij aanvang van de studie waren goed verdeeld over de twee behandelarmen. Patiënten met ECOG PS>1, significante hepatische of renale co-morbiditeiten waren niet geïncludeerd in de studie.

In dit onderzoek liet de totale populatie een voordeel zien in het primaire PFS eindpunt (HR = 0,71;  $p < 0,0001$ ) en het secundaire totale overlevings- (OS-) eindpunt (HR = 0,81;  $p = 0,0088$ ). Het grootste

voordeel werd echter waargenomen in een voorgedefinieerde verkennende analyse in patiënten met EGFR-activerende mutaties ( $n = 49$ ) waarin een substantieel PFS-voordeel werd aangetoond ( $HR = 0,10$ ; 95% BI; 0,04 tot 0,25;  $p < 0.0001$ ) en een OS HR van 0,83 (95% BI; 0,34 tot 2,02). Van de placebopatiënten in de EGFR mutatie-positieve subgroep kreeg 67% tweedelijns- of meerderelijns behandeling met EGFR-TKI's.

Het BO25460 (IUNO) onderzoek werd uitgevoerd in 643 patiënten met gevorderde NSCLC van wie de tumor geen EGFR-activerende mutatie bevatte (exon 19 deletie of exon 21 L858R- mutatie) en die geen ziekteprogressie hadden na 4 cycli van platinumgebaseerde chemotherapie.

Het doel van het onderzoek was om de totale overleving van eerstelijns onderhoudsbehandeling met erlotinib te vergelijken met erlotinib toegediend ten tijde van ziekteprogressie. Het onderzoek bereikte het primaire eindpunt niet. OS van Tarceva in eerstelijns onderhoudsbehandeling was niet superieur aan Tarceva als tweedelijns behandeling in patiënten van wie de tumor geen EGFR-activerende mutatie bevatte ( $HR = 1,02$ ; 95% BI; 0,85 tot 1,22;  $p=0,82$ ). Het secundaire eindpunt van PFS liet geen verschil zien tussen Tarceva en placebo in onderhoudsbehandeling ( $HR = 0,94$ ; 95 % BI; 0,80 tot 1,11;  $p = 0,48$ ).

Gebaseerd op de gegevens uit het BO25460 (IUNO) onderzoek wordt gebruik van Tarceva niet aanbevolen in eerstelijns onderhoudsbehandeling in patiënten zonder een EGFR-activerende mutatie.