

COMMUNICATION IMPORTANTE

Adresse

Reinach, décembre 2015

Zelboraf® (vémurafénib), comprimés pelliculés 240 mg

Informations importantes concernant la sécurité

Potentialisation des effets toxiques de la radiothérapie associée à Zelboraf®

Docteur,

En accord avec Swissmedic, Roche Pharma (Suisse) SA souhaite vous faire part de nouvelles connaissances concernant la potentialisation de la radiotoxicité associée à Zelboraf. L'information professionnelle sur le médicament Zelboraf a été remaniée avec inclusion de ces nouvelles recommandations.

Résumé

- Des cas de lésions radio-induites sévères, dont certains d'évolution fatale (n = 3), ont été rapportés chez des patients traités par radiothérapie avant, pendant ou après un traitement par Zelboraf.
- La plupart des cas étaient de nature cutanée. Toutefois, certains cas impliquaient des organes internes.
- Zelboraf doit être utilisé avec prudence lorsqu'il est administré pendant ou après une radiothérapie.

Autres informations concernant le risque de sécurité:

Une analyse de sécurité des événements indésirables liés à la radiothérapie rapportés lors de l'utilisation du Zelboraf® a permis de conclure que la potentialisation de la toxicité d'une radiothérapie est une réaction médicamenteuse indésirable au Zelboraf. Cette conclusion est basée sur 20 cas* de lésions radio-induites classées comme phénomène de rappel ou *Radiation-Recall* (n = 8 cas) ou comme radiosensibilisation (n = 12 cas). La nature et la sévérité des événements ont été évaluées dans chacun des 20 cas comme étant supérieures à ce qui est attendu au regard de la tolérance tissulaire normale à la radiothérapie. L'incidence des lésions radio-induites observées dans des études cliniques phases III et IV avec Zelboraf était respectivement de 5,2% et 6% (IC: 1,71-11,74, 3,14-10,25). Dans la majorité des cas, les patients avaient reçu une radiothérapie à une dose supérieure ou égale à 2 Gy/jour.

* L'information sur l'exposition des patients ayant reçu à la fois Zelboraf et une radiothérapie n'est pas connue

- **Phénomène de rappel**

Les 8 cas de phénomène de rappel ont montré des inflammations aiguës limitées aux zones précédemment irradiées, induites par l'administration de Zelboraf au moins 7 jours après la fin de la radiothérapie. Cinq des 8 cas rapportés (62%) concernaient des événements de nature cutanée, les autres cas ayant affecté le poumon (n = 2) et la vessie (n = 1). Les réactions cutanées ont été de type érythème, hyperkératose ainsi que des lésions eczémateuses, vésiculaires et ulcératives. Chez les patients présentant des réactions cutanées, le délai moyen entre la fin de la radiothérapie et le début du traitement par Zelboraf a été de 31 jours (variant de 21 à 42 jours); pour les réactions de rappel non cutanées, le délai a été de 26 et 28 jours pour le poumon et de 1 460 jours pour la vessie. Le délai moyen entre l'administration de la dose initiale de Zelboraf et l'apparition d'une réaction cutanée de rappel a été de 12 jours (variant de 7 à 21 jours), de 24 jours pour l'apparition de la pneumopathie, et de 1 jour pour l'apparition de la cystite.

- **Radiosensibilisation**

Les 12 cas de radiosensibilisation ont montré une potentialisation de la réaction radio-induite, mise en évidence par une sévérité plus importante des lésions radio-induites locales que celle attendue. Parmi les 12 cas, 9 événements ont concerné la peau, 3 l'œsophage, 1 le foie et 1 le rectum. La nature de la radiosensibilisation cutanée est similaire à celle observée dans les réactions cutanées de rappel. À l'exception d'un cas, tous les patients avaient commencé le traitement par Zelboraf pendant la radiothérapie ou dans les 3 jours suivant la fin de la radiothérapie. Lorsque celui-ci a été rapporté, le délai d'apparition de la réaction après initiation de la radiothérapie ou du traitement par Zelboraf était compris entre 3 et 27 jours (moyenne = 10 jours, médiane = 8,5 jours).

Trois cas d'évolution fatale ont été rapportés: un cas a concerné un patient ayant développé une nécrose radique du foie 10 semaines après avoir reçu 20 Gy en exposition fractionnée sur le rachis thoracique alors qu'il était sous traitement par Zelboraf. Les deux autres cas ont concerné des patients ayant développé une œsophagite radique. Pour l'un d'eux, l'aggravation d'une œsophagite d'un grade 1 à un grade 4 a été rapportée 10 jours après le début du traitement par Zelboraf. Pour l'autre cas d'œsophagite d'évolution fatale, les informations sont limitées.

Zelboraf est indiqué en monothérapie ou en association à Cotellic® (cobimétinib) dans le traitement de patients souffrant de mélanome non résecable ou métastatique à gène BRAF porteur de la mutation V600.

En accord avec Swissmedic, Roche a actualisé les paragraphes «Posologie/Mode d'emploi», «Mises en garde et précautions», «Interactions» et «Effets indésirables» de l'information professionnelle et de l'information destinée aux patients de Zelboraf. **La version la plus récente de l'information sur le médicament sera toujours disponible sur le site web de Swissmedic à l'adresse www.swissmedicinfo.ch.**

Annonce d'effets indésirables

Pour **annoncer des effets indésirables liés aux médicaments (EI)**, Swissmedic recommande d'utiliser le portail d'annonce développé à cet effet. Les EI peuvent être directement enregistrés sur le portail de vigilance et d'annonce électronique (Electronic Vigilance System (ELViS)) ou en téléchargeant un fichier xml. Il est toutefois également possible, comme auparavant, d'envoyer le formulaire d'annonce correspondant au centre de pharmacovigilance. Ce formulaire est disponible sur le site internet de Swissmedic ou peut lui être commandé directement (tél. 058 462 02 23). (Vous trouverez toutes les informations nécessaires [surwww.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch) > Surveillance du marché > Pharmacovigilance >).

Si vous avez des questions ou si vous avez besoin d'informations supplémentaires concernant l'utilisation de Zelboraf, nous vous prions de vous adresser au Dr Annina Hafner, Medical Manager Dermatooncology (tél.: 061 715 42 89) ou au Dr Irina Häuselmann, Medical Science Liaison Dermatooncology (079 911 34 50).

Avec nos meilleures salutations,

Roche Pharma (Suisse) SA

Professeur Anja-Alexandra Dünne
Medical Director

Dr Annina Hafner
Medical Manager Dermatooncology