



INFORMATIONS  
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITÉ DE L'ANSM

Roche

## Lettre aux professionnels de Santé

Boulogne-Billancourt, octobre 2015

### Zelboraf® (vemurafenib) et risque de potentialisation de la toxicité radio-induite

Information destinée aux oncologues, dermatologues, radiothérapeutes et aux pharmaciens hospitaliers et officinaux.

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

En accord avec l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), le laboratoire Roche souhaite vous communiquer une information de sécurité relative à l'utilisation de Zelboraf® (vemurafenib).

#### Résumé

- Des cas de lésions radio-induites sévères, dont certains d'évolution fatale, 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.
- En conséquence, Zelboraf® doit être utilisé avec prudence lorsqu'il est administré avant, pendant ou après une radiothérapie.

#### Informations complémentaires sur le problème de sécurité et les recommandations

Zelboraf® est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résectable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.

Une analyse des événements indésirables liés à la radiothérapie rapportés lors de l'utilisation du vemurafenib a conclu que la potentialisation de la toxicité radio-induite est un effet indésirable du vemurafenib. Cette conclusion est basée sur 20 cas\* de lésions radio-induites classées comme phénomène de rappel (n = 8 cas) et radiosensibilisation (n = 12 cas). La nature et la sévérité des événements ont été évaluées dans les 20 cas comme étant majorées par rapport à ce qui est attendu au regard de la tolérance tissulaire normale à la radiothérapie. L'incidence des lésions radio-induites observées dans les essais cliniques de phase III et de phase IV du vemurafenib était respectivement de 5,2 % et 6 % (IC : 1,71-11,74 ; 3,14-10,25). Dans la majorité des cas, les patients ont reçu une radiothérapie à une dose supérieure ou égale à 2 Gy/jour.

#### • Phénomène de rappel

Les 8 cas de phénomène de rappel ont montré une inflammation aiguë limitée à la zone précédemment irradiée, induite 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, 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) ; pour les réactions de rappel non cutanées, le délai a été de 26 et 28 jours pour le poumon et de 4 ans 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 la pneumopathie, et de 1 jour pour la cystite.

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

#### • Radiosensibilisation

Les 12 cas de radiosensibilisation ont montré une potentialisation de la réaction radio-induite, mise en évidence par une sévérité plus importante de la lésion radio-induite locale 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. A l'exception d'un cas, tous les patients avaient été traités 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.

Les informations sur le produit sont en cours d'actualisation afin de refléter le risque de potentialisation de la toxicité radio-induite.

#### Déclaration des effets indésirables

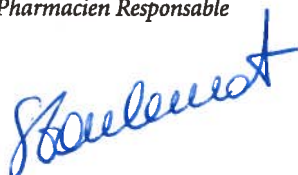
▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont ils dépendent géographiquement. Pour plus d'informations, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site internet de l'ANSM (<http://ansm.sante.fr>).

#### Information médicale

Pour toute question ou information complémentaire associées à l'utilisation de Zelboraf®, notre service d'Information Médicale et Pharmaceutique se tient à votre disposition au numéro suivant : 01.47.61.47.61

Nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, Cher Confrère, en l'assurance de toute notre considération.

Sylvie Goulemot  
Pharmacien Responsable



Dr Chadi Saba  
Directeur médical  
Hématologie/Dermatologie

