

**Renseignements importants en matière d'innocuité approuvés par Santé Canada
concernant ZELBORAF® (vémurafénib)**



Date : Le 7 avril 2014

À l'attention des professionnels de la santé

Objet : Association de ZELBORAF® (vémurafénib) à une hépatopathie d'origine médicamenteuse

Hoffmann-La Roche Limitée (Roche Canada), en collaboration avec Santé Canada, aimerait vous faire part de nouveaux renseignements importants en matière d'innocuité concernant le risque d'hépatopathie d'origine médicamenteuse signalé avec l'emploi de ZELBORAF.

ZELBORAF est indiqué en monothérapie dans le traitement du mélanome non résecable ou métastatique à mutation BRAF V600. La détection de la mutation BRAF V600 nécessite un test validé.

- Une hépatopathie d'origine médicamenteuse, incluant des cas de lésions hépatiques graves, a été signalée avec l'emploi de ZELBORAF.
- La monographie de ZELBORAF sera mise à jour afin d'inclure les renseignements pertinents relatifs au risque d'hépatopathie d'origine médicamenteuse. Les médecins doivent discuter avec leurs patients de l'information actuellement disponible, ainsi que des bienfaits et des risques associés à l'emploi de ZELBORAF.
- On rappelle aux prescripteurs d'évaluer les taux de transaminases, de phosphatase alcaline et de bilirubine avant l'instauration du traitement par ZELBORAF, puis tous les mois pendant le traitement ou selon le besoin clinique. Les lésions hépatiques doivent être prises en charge par une réduction de la dose, une interruption temporaire ou l'arrêt du traitement par ZELBORAF.

Selon l'analyse effectuée par Roche des manifestations indésirables de nature hépatique signalées avec l'emploi de ZELBORAF, il y a eu, en date du 26 septembre 2013, 63 cas d'hépatopathie d'origine médicamenteuse sur 20 000 patients traités par ZELBORAF (estimation). L'hépatopathie d'origine médicamenteuse était déterminée d'après des critères biochimiques cliniques établis par un groupe d'experts internationaux¹, en vertu duquel une hépatopathie d'origine médicamenteuse est définie par l'un ou l'autre des résultats suivants :

- Un taux d'alanine-aminotransférase (ALT) au moins cinq fois supérieur à la limite supérieure de la normale (LSN);
- Un taux de phosphatases alcalines au moins deux fois supérieur à la LSN (particulièrement en présence de hausses de la concentration de 5'-nucléotidase ou de gamma glutamyl-transpeptidase, en l'absence de pathologie osseuse connue à l'origine de la hausse du taux de phosphatases alcalines);
- Un taux d'ALT au moins trois fois supérieur à la LSN et une hausse simultanée de la

concentration de bilirubine excédant le double de la LSN.

Aucun décès n'a été signalé parmi les 63 cas de lésions hépatiques. Il y a eu deux cas graves (d'après l'indice de gravité de l'hépatopathie d'origine médicamenteuse établi par le même groupe d'experts), tous deux signalés comme étant une insuffisance hépatique. Dans l'un des cas, l'issue a été rapportée comme étant complètement résolue après l'arrêt du traitement par ZELBORAF, tandis que dans l'autre cas, l'issue des lésions n'est toujours pas connue.

La monographie de ZELBORAF sera mise à jour par Roche Canada, en collaboration avec Santé Canada, pour inclure les renseignements pertinents relatifs aux risques d'hépatopathie d'origine médicamenteuse. Une fois ces mises à jour effectuées, la monographie sera disponible sur le site Web de Santé Canada (<http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/language-langage.do?lang=fra&url=t.search.recherche>) et sur le site Web de Roche Canada http://rochecanada.com/PMS_Fr/Zelboraf/Zelboraf_PM_F.pdf

La gestion des réactions indésirables liées à un produit de santé commercialisé dépend de leur déclaration par les professionnels de la santé et les consommateurs. Les taux de déclaration calculés à partir des réactions indésirables signalées de façon spontanée après la commercialisation des produits de santé sous-estiment généralement les risques associés aux traitements par ces produits de santé. Tout cas de lésion hépatique ou toute autre réaction indésirable grave ou imprévue chez les patients recevant ZELBORAF doivent être signalés à Roche Canada ou à Santé Canada.

Hoffmann-La Roche Limitée
Service de Pharmacovigilance
7070 Mississauga Road
Mississauga (Ontario) L5N 5M8
Téléphone sans frais : 1-888-762-4388
Télécopieur : 905-542-5864
Courriel : Mississauga.drug_safety@roche.com

Pour faire corriger votre adresse postale ou numéro de télécopieur, veuillez communiquer avec Hoffmann-La Roche Limitée.

Vous pouvez signaler toute réaction indésirable soupçonnée associée à l'utilisation des produits de santé à Santé Canada comme suit :

- En composant, sans frais, le 1-866-234-2345; ou
- En consultant la page de [Déclaration des réactions indésirables](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php) du site Web de MedEffet^{MC} Canada (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur.

Pour toute autre question au sujet des produits de santé en lien avec cette communication, veuillez communiquer avec Santé Canada :

Direction des produits de santé commercialisés
Courriel : MHPD_DPSC@hc-sc.gc.ca
Téléphone : 613-954-6522
Télécopieur : 613-952-7738

Pour toute question ou demande de renseignements supplémentaires concernant l'utilisation de ZELBORAF, veuillez communiquer avec le service d'Information sur les médicaments de Hoffmann-La Roche Limitée, au 1-888-762-4388, du lundi au vendredi, de 8 h 30 à 16 h 30 (HNE).

Original signé par



Lorenzo Biondi
Vice-président, Affaires médicales et réglementaires
Hoffmann-La Roche Limitée

Référence : 1. GP Aithal, PB Watkins, RJ Andrade, D Larrey *et al.* Case Definition and Phenotype Standardization in Drug-Induced Liver Injury. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89(6):806-15.