



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

Lettre aux professionnels de santé

09 janvier 2024

Adagrasib: Risque potentiel d'effets indésirables cutanés sévères

Information destinée aux médecins et pharmaciens qui participent au programme d'accès compassionnel avec adagrasib en France ainsi qu'aux investigateurs d'essais cliniques menés en France

Cher Professionnel de santé,

En accord avec l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), Mirati Therapeutics, Inc. (Mirati) souhaite vous informer d'un risque potentiel d'effets indésirables cutanés sévères avec l'adagrasib.

Résumé

- **Une nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) fatale a été rapportée chez une femme de 67 ans traitée par adagrasib pour un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) dans le cadre du programme compassionnel en France. Une analyse a permis d'identifier quatre autres cas de réactions cutanées graves et un cas non grave de "toxicité cutanée" liée à une utilisation de l'adagrasib seul ou en association. Des investigations complémentaires sont en cours pour évaluer ce signal et prendre les mesures appropriées.**
- **Tous les professionnels de santé doivent conseiller aux patients de consulter un médecin en cas de symptômes de toxicité cutanée, notamment:**
 - Une douleur cutanée généralisée
 - Une éruption cutanée qui s'étend rapidement
 - Des bulles cutanées et/ou de grandes zones de peau qui se décollent
 - Une inflammation puis des érosions hémorragiques sur les muqueuses, y compris la bouche, le nez, les yeux, l'anus et les zones génitales.
- **Le traitement par adagrasib doit être immédiatement interrompu en cas de suspicion de syndrome de Stevens-Johnson (SJS) ou de Lyell ou de lésions bulleuses et le patient doit être adressé en urgence à un dermatologue.**
- **Le traitement doit être définitivement arrêté si le diagnostic de SJS ou de Lyell est confirmé.**

Informations générales

Krazati (adagrasib) bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) octroyée aux Etats-Unis par la FDA en procédure accélérée le 12 décembre 2022 chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules avancé porteurs de la mutation KRAS G12C après au moins une ligne de traitement antérieur (<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-adagrasib-kras-g12c-mutated-nsclc>).

Le 9 novembre 2023, le Comité européen des médicaments à usage humain (CHMP) a émis un avis positif pour une autorisation de mise sur le marché conditionnelle de Krazati dans cette même indication (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Krazati>). L'avis de la Commission européenne est en attente.

Actuellement, l'adagrasib est disponible en France dans le cadre d'un programme d'accès compassionnel (AAC) (<https://ansm.sante.fr/table-acces-derogatoire/adagrasib-200-mg-comprime>).

Ce cas index est celui d'une femme de 67 ans atteinte d'un CPNPC et précédemment traitée par pembrolizumab, qui a présenté une éruption maculopapuleuse ascendante, initialement des membres inférieurs, 15 jours après le début du traitement par adagrasib. L'atteinte de 45 à 50 % de la surface corporelle a augmenté jusqu'à 90 %, avec une atteinte des muqueuses buccales, vaginales et une conjonctive. Une biopsie cutanée s'est révélée compatible avec un syndrome de Lyell. Environ quatre jours plus tard, la patiente a développé une congestion bronchique et a subi une bronchoscopie, qui était compatible avec une infection. L'état respiratoire de la patiente s'est détérioré et elle est décédée d'une nécrolyse épidermique toxique avec syndrome de dysfonctionnement d'organes multiples environ deux semaines plus tard. Les autres médicaments de cette patiente comprenaient un traitement à l'amoxicilline arrêté 3 semaines avant le début du tableau clinique et la pravastatine démarrée 15 jours avant en remplacement de l'atorvastatine.

A ce jour, un lien de causalité entre la survenue de la nécrolyse épidermique toxique et l'adagrasib ne peut être exclu. Des investigations complémentaires sont en cours pour évaluer ce signal et prendre les mesures appropriées.

Déclaration des effets indésirables

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

Pour plus d'information sur les médicaments, consultez ansm.sante.fr ou base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr.



Cordialement,
Alan Sandler, MD
Chief Medical Officer

DocuSigned by:
Alan Sandler
Signer Name: Alan Sandler
Signing Reason: I approve this document
Signing Time: 09-Jan-2024 | 2:58:48 PM PST
C9714EECEA934410B053CA4ECCC2CEB2

Susan Welsh, MD
Chief Safety Officer

DocuSigned by:
Susan Welsh
Signer Name: Susan Welsh
Signing Reason: I approve this document
Signing Time: 09-Jan-2024 | 11:13:59 AM PST
7EF7AE147A60499A97EB5D4786E11DD5