



Les autorités de santé de l'Union Européenne ont assorti la mise sur le marché du médicament NERLYNX® (neratinib) de certaines conditions. Le plan obligatoire de minimisation des risques en Belgique et au Luxembourg, dont cette information fait partie, est une mesure prise pour garantir une utilisation sûre et efficace du médicament Nerlynx® (neratinib) (RMA version 10/2023)

NERLYNX® 40mg, comprimés pelliculés (neratinib)

GUIDE À L'INTENTION DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

Ce matériel ne contient pas toutes les informations. Pour une information complète, lisez attentivement le RCP avant de prescrire Nerlynx® (neratinib). Le texte complet et actualisé de ce RCP est disponible sur le site www.afmps.be, rubrique « Chercher des informations sur un médicament autorisé »

**Ce guide fait partie du plan de gestion des risques de NERLYNX®.
En complément de ce guide, du matériel éducatif à l'intention des patients est également disponible :**

- Notice pour le patient
- Guide de traitement à l'intention du patient/soignant
- Journal de traitement du patient

NERLYNX® (neratinib) est indiqué dans le traitement adjuvant prolongé des patients adultes présentant un cancer du sein précoce à récepteurs hormonaux positifs caractérisé par une surexpression/amplification de HER2 et ayant terminé le traitement adjuvant à base de trastuzumab depuis moins d'un an.

Introduction et objectifs

- L'objectif de ce guide est de communiquer aux professionnels de santé des informations relatives au risque de diarrhée sévère et à la prise en charge de la diarrhée lors de la prescription de NERLYNX® (nératinib).
- L'objectif est de sensibiliser davantage les patients au risque d'effets indésirables, en particulier au risque de diarrhée, en donnant le matériel éducatif aux patients / soignants.
- L'objectif principal est de vous communiquer des informations à propos :
 - de la diarrhée ;
 - des patients à risque de diarrhée ;
 - de la prise en charge de la diarrhée : prévention, ajustements de la dose de NERLYNX®, changements de régime alimentaire ;
 - de la procédure de déclaration des effets indésirables.

INFORMATIONS RELATIVES AU RISQUE DE DIARRHÉE

Parmi les 1 660 patients traités par NERLYNX® en monothérapie sans administration prophylactique de loperamide (y compris l'étude ExteNET) :

- 94,6 % ont connu au moins un épisode de diarrhée ;
- 37,5 % ont déclaré une diarrhée de grade 3 et 0,2 % ont déclaré une diarrhée de grade 4 ;
- 14,4 % ont interrompu le NERLYNX® et 24,7 % ont connu une réduction de la dose ;
- 1,9 % ont été hospitalisés.

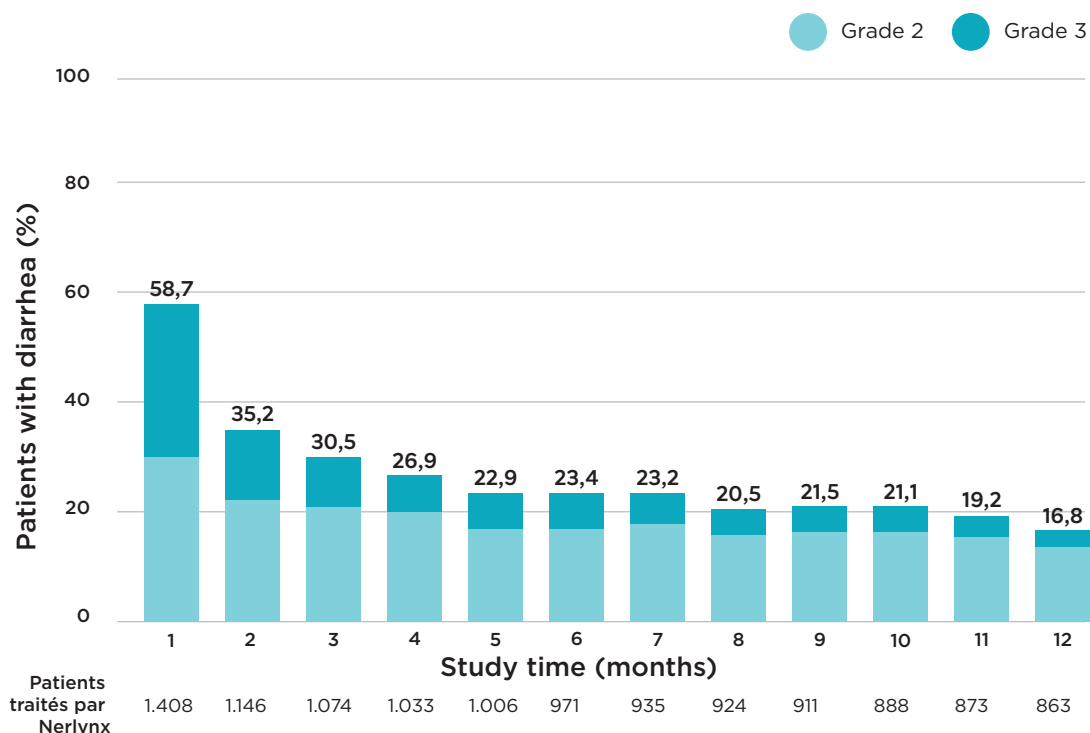
La diarrhée survenait généralement au cours du premier mois, avec 83,6 % des patients ayant rapporté cette toxicité pendant la première semaine (le délai médian de première survenue était de 2 jours).

La durée médiane d'un épisode unique de diarrhée, tous grades confondus, était de 2 jours.

La fréquence médiane de la diarrhée, tous grades confondus, était de 8 épisodes par patient, avec une durée cumulée médiane de 59 jours ; et la durée cumulée médiane de la diarrhée de grade 3 était de 5 jours.

La diarrhée peut être sévère et associée à une déshydratation.

Évolution de l'incidence et de la sévérité de la diarrhée avec le temps : grades 2 et 3 de l'essai ExteNET



Données adaptées d'après Chan A. et al. 2016 et l'EPAR du nératinib pour la population ExteNET sans traitement anti-diarrhéique prophylactique.

Il est important de noter que la survenue d'une diarrhée avec NERLYNX® ne semble pas avoir d'incidence sur les résultats cliniques : les patients ayant souffert d'une diarrhée au cours des 7 premiers jours de l'instauration du nératinib semblent avoir des courbes Kaplan-Meier iDFS sur 2 ans similaires à celles des patients n'ayant pas souffert de diarrhée au cours des 7 premiers jours.

La prise en charge globale de la diarrhée est basée sur son grade tel que mesuré par le NCI CTCAE version 4.0.

Grade 1

Augmentation < 4 selles par jour par rapport à l'état initial

légère augmentation des volumes de stomie par rapport à l'état initial

Grade 2

Augmentation de 4 à 6 du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial

augmentation modérée des volumes de stomie par rapport à l'état initial

Grade 3

Augmentation ≥ 7 selles par jour par rapport à l'état initial

incontinence ; hospitalisation requise ; augmentation sévère des volumes de stomie par rapport à l'état initial ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne (AVQ)

Grade 4

Mise en jeu du pronostic vital

Nécessitant une prise en charge en urgence

Tableau 1 : Gravité de la diarrhée (NCI CTCAE version 4.0)

POPULATION À RISQUE

Les patients à risque de diarrhée sont les patients qui présentent un quelconque facteur de diarrhée chronique ou intermittente, comme une maladie intestinale inflammatoire chronique active ou une affection gastro-intestinale aiguë récente avec de la diarrhée comme symptôme principal (p. ex., maladie de Crohn, colite ulcéraire, malabsorption, ou diarrhée de grade ≥ 2 pour quelque étiologie existant avant le traitement).

Les facteurs de risque aggravants incluent les traitements concomitants et autres prédispositions, notamment l'âge avancé et l'insuffisance rénale.

La seule caractéristique à l'inclusion à être significativement associée à la survenue de la diarrhée de hauts grades était l'origine ethnique. Les patients asiatiques étaient plus sujets à la diarrhée de hauts grades que les patients caucasiens. Par ailleurs, les patients d'autres origines ethniques étaient moins sujets à la diarrhée de hauts grades que les patients caucasiens.

GESTION DE LA DIARRHÉE

La gestion du risque de diarrhée sous traitement par NERLYNX® peut être assurée par :

1. un traitement prophylactique anti-diarrhéique ;
2. des ajustements de dose de NERLYNX® (selon la sévérité de la diarrhée) ;
3. des changements de régime alimentaire en cas de diarrhée.

1. Prophylaxie anti-diarrhéique

La prophylaxie anti-diarrhéique a permis de réduire l'incidence et la sévérité de la diarrhée chez les patients traités par NERLYNX®.

Il doit être demandé aux patients de commencer un traitement prophylactique par un médicament anti-diarrhéique dès la première dose de NERLYNX®.

Cette prophylaxie est recommandée pendant le premier ou les deux premiers mois de traitement par NERLYNX®, et doit être démarrée dès la première dose et continuée après si nécessaire.

En cas de survenue de diarrhée malgré cette prophylaxie anti-diarrhéique, un ajustement du traitement anti-diarrhéique, ou une interruption et/ou réduction de la dose de NERLYNX®, peuvent être nécessaires (voir Tableaux 1 et 2).

2. Ajustements de la dose de NERLYNX® en cas de diarrhée

Les recommandations d'ajustements, selon les critères communs de terminologie pour les effets indésirables CTCAE v4.0, de la dose de NERLYNX® dans un contexte de diarrhée sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Paliers de dose	Dose de NERLYNX®
Dose initiale recommandée	240 mg par jour (6 comprimés de 40 mg)
Première réduction de dose	200 mg par jour (5 comprimés de 40 mg)
Deuxième réduction de dose	160 mg par jour (4 comprimés de 40 mg)
Troisième réduction de dose	120 mg par jour (3 comprimés de 40 mg)

Tableau 2 : Ajustements de la dose de NERLYNX®

D'autres toxicités peuvent nécessiter une interruption et/ou une réduction de la dose de NERLYNX® (se reporter au RCP joint).

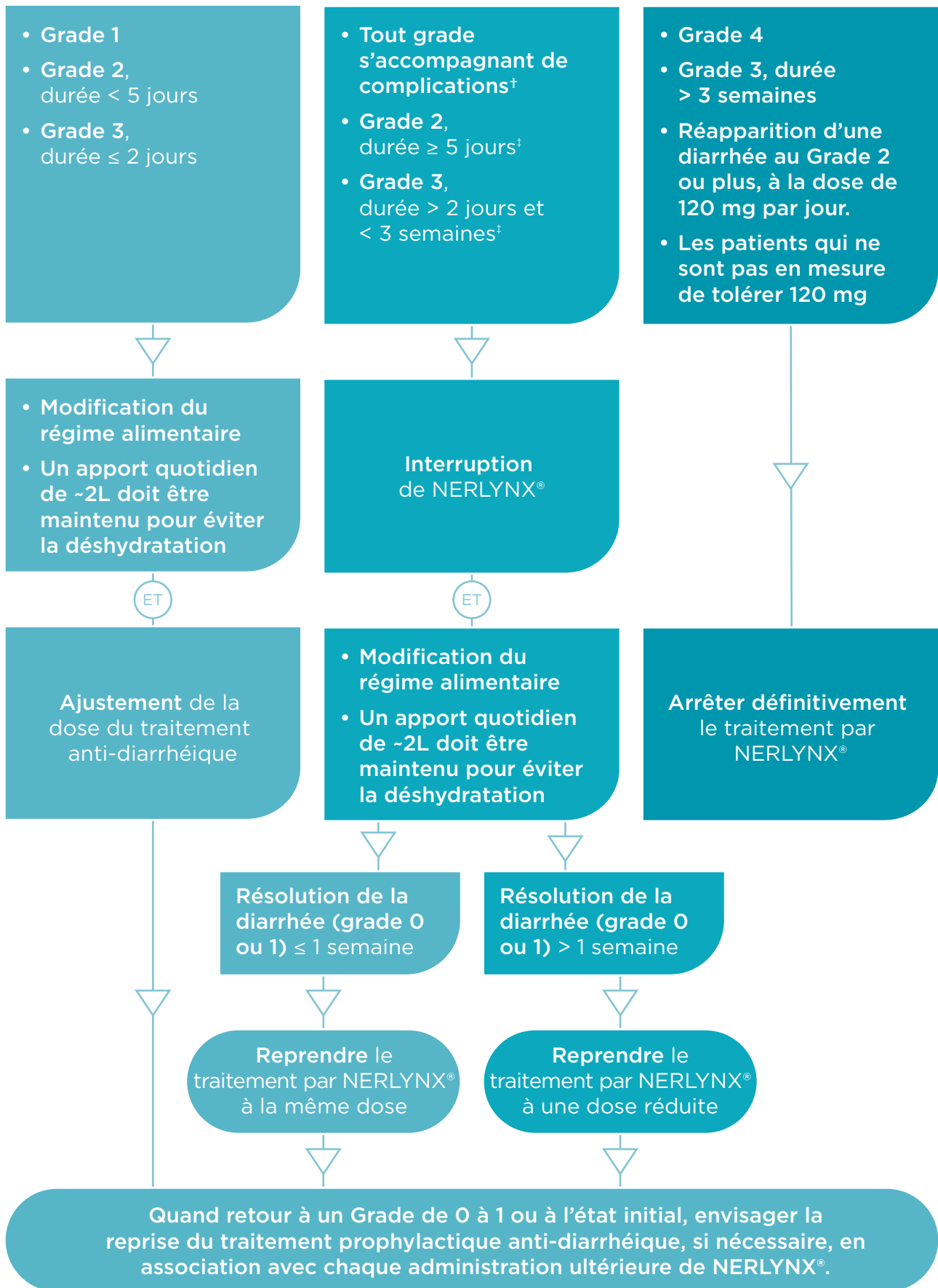


Tableau 3 : ajustements de la dose de NERLYNX® selon la sévérité de la diarrhée

[†] Parmi les complications, on retrouve notamment : la déshydratation, la fièvre, l'hypotension, l'insuffisance rénale et la neutropénie de grade 3 ou 4.

[‡] Malgré l'administration d'un traitement médicamenteux optimal.

3. Changements de régime alimentaire en cas de diarrhée

En cas de diarrhée, les patients doivent être informés des recommandations suivantes :

CHOSSES À FAIRE :

- Faire des repas légers.
- Fractionner les repas.
- Il est conseillé de boire 2 litres de liquide par jour, tels que de l'eau, boissons sportives, bouillon, thé sans caféine/théine peu infusé, boissons non alcoolisées sans caféine, jus de fruit sans pulpe, et gélatine.
- Choisir des aliments faciles à digérer (régime sans résidus), par exemple les bananes, le riz, la compote de pomme et le pain grillé.

CHOSSES À ÉVITER :

- Médicaments tels que les laxatifs ou les laxatifs émoullissants.
- La consommation de caféine, d'alcool, de produits laitiers, d'aliments gras, de fibres, de jus d'orange, de jus de pamplemousse, de jus de grenade, de jus de pruneaux et d'aliments épicés.

Autres informations importantes

En complément de ce guide, du matériel éducatif à l'intention des patients est également disponible, à fournir aux patients lors de la prescription initiale du traitement par NERLYNX®.

Il comprend une notice d'information patient, un « Guide de traitement à l'intention du patient/soignant » et le document « Journal de traitement du patient ». Ces documents ont pour objectif de sensibiliser davantage les patients au risque d'effets indésirables, en particulier au risque de diarrhée, et d'encourager les patients à consulter un professionnel de santé en cas de survenue de tels effets indésirables.

Il doit être demandé aux patients de remplir leur carnet de suivi chaque jour, et de l'apporter avec eux à chaque consultation d'un professionnel de santé, afin de faciliter la prise en charge de la diarrhée.

NOTIFICATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

Belgique :

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables ainsi que les éventuelles erreurs médicamenteuses liés à l'utilisation de Nerlynx® (neratinib) à la division Vigilance de l'AFMPS.

La notification peut se faire de préférence en ligne via www.notifieruneffetindesirable.be, sinon à l'aide de la « fiche jaune papier » disponible sur demande à l'AFMPS ou imprimable à partir du site internet de l'AFMPS www.afmps.be. La « fiche jaune papier » remplie peut être envoyée par la poste à l'adresse AFMPS – Division Vigilance – Avenue Galilée 5/03 – 1210 Bruxelles, par fax au numéro 02/528.40.01, ou encore par email à : adr@afmps.be.

Les effets indésirables liés à l'utilisation de Nerlynx® (neratinib) peuvent également être notifiés au service de Pharmacovigilance de Pierre Fabre Benelux par tél. au 0471/513331 ou par e-mail à vigilance.benelux@pierre-fabre.com

Luxembourg :

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré à :
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie
et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

Pierre Fabre Oncologie
45, Place Abel Gance
92100 Boulogne
France

Delegation of Power :
Pierre Fabre Benelux
Rue Henri-Joseph Genessee 1
1070 Brussel
Belgique
E-mail : infomed.benelux@pierre-fabre.com