

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE
4ème RESUME DU RAPPORT DE SYNTHESE PERIODIQUE
Période du 17/05/2011 au 16/08/2011

Introduction

Vandétanib 100 mg, comprimés fait l'objet actuellement d'une mise à disposition précoce en France dans le cadre d'Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) Nominatives encadrées par un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations. Il est développé par le laboratoire AstraZeneca dans le traitement du cancer médullaire métastatique de la thyroïde. Le 06 avril 2011, CAPRELSA® (vandétanib), comprimés pelliculés, a obtenu aux Etats-Unis une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde symptomatique ou progressif, localement avancé ou métastatique.

Ce résumé du quatrième rapport périodique de synthèse couvre la période du 17 mai 2011 au 16 août 2011.

Données recueillies dans le cadre des ATU nominatives protocolisées

Depuis le 18 août 2010, date de mise à disposition du Vandétanib en ATU nominative, 47 patients ont été traités par ce médicament en France.

Au cours de la période couverte par ce rapport, 14 nouveaux patients (8 hommes et 6 femmes), d'âge moyen 58 ans (26 – 84 ans) ont obtenu une ATU nominative, dont :

- onze patients présentant un cancer médullaire de la thyroïde de forme sporadique,
- trois patients présentant un cancer médullaire de la thyroïde de forme non documentée.

Ces patients présentaient une localisation secondaire osseuse (7 patients), pulmonaire (7 patients), hépatique (6 patients), médiastinale (5 patients), ganglionnaire cervicale (5 patients), locale (1), ganglionnaire sous-claviculaire (1 patient) et ganglionnaire sans autre précision (1 patient).

Trois fiches d'arrêt de traitement ont été reçues par le laboratoire au cours de la période couverte par ce rapport.

Données de pharmacovigilance recueillies sur la période couverte par ce rapport

Au cours de la période couverte par ce rapport, dix déclarations initiales d'effets indésirables ont été rapportées au service de Pharmacovigilance du Laboratoire AstraZeneca, dont six cas graves :

CAS GRAVES : (n = 6)

- Deux cas d'**allongement du QTc à 495 ms** :

- chez une patiente âgée de 45 ans, deux mois après le début du Vandétanib à 300 mg/jour. La posologie du Vandétanib a été diminuée à 200 mg/jour. Le prescripteur a estimé que l'allongement du QTc était relié à la prise du Vandétanib.

- chez un patient âgé de 46 ans, trois mois après le début du Vandétanib à 300 mg/jour. La posologie du Vandétanib a été diminuée à 200 mg/jour. Le prescripteur a estimé que l'allongement du QTc était relié à la prise du Vandétanib.

- Un cas de décès chez un patient âgé de 26 ans, considéré par le médecin prescripteur comme relié à la progression de la maladie. Ce patient présentait des lésions métastatiques pulmonaires, hépatiques et osseuses. En raison de l'insuffisance hépatique, Vandétanib avait été instauré à 100 mg/jour et ultérieurement à 300 mg/jour puis arrêté suite à la découverte d'une progression hépatique de la maladie. Ce patient est décédé douze jours après l'instauration du Vandétanib.

- Un cas de **diarrhées** et de **douleurs abdominales** reliées, selon le prescripteur, au Vandétanib chez un patient âgé de 55 ans. Ces événements se sont améliorés alors que Vandétanib a été continué.

- Un cas de **rupture d'anévrisme** chez une patiente âgée de 71 ans, cinq mois après le début du traitement par Vandétanib à 100 mg/jour pendant un mois puis à 200 mg/jour pendant quatre mois. Vandétanib a été arrêté dans le doute. Le prescripteur a considéré que le lien de causalité entre la survenue de la rupture d'anévrisme et la prise du Vandétanib n'était pas évaluable.

- Un cas d'**asthénie** et de **vertiges** (événements graves) associés à un **rash**, une **hyporexie** et des **nausées** (événements non graves) chez une patiente âgée de 54 ans, aux antécédents de syndrome dépressif, d'hypertension artérielle et d'hypothyroïdie. Vandétanib a été arrêté pendant 10 jours. Le rash et les vertiges se sont améliorés alors que l'asthénie, l'hyporexie et les nausées ont persisté. Le prescripteur a établi que le

rash et les nausées étaient reliés à la prise du Vandétanib alors que le lien de causalité entre la survenue de l'asthénie, de l'hyporexie et des vertiges et la prise du Vandétanib n'était pas évaluable.

CAS NON GRAVES : (n = 4)

- Un cas de **phosphènes intermittents** reliés, selon le prescripteur, au Vandétanib chez une patiente âgée de 23 ans, aux antécédents de migraine, deux mois après l'introduction du traitement. Vandétanib a été continué.
- Un cas d'**hypertension artérielle** chez un patient âgé de 57 ans traité par Vandétanib à 300 mg/jour. Un traitement par IEC a été introduit. Le prescripteur a considéré que l'hypertension artérielle était probablement reliée à la prise du Vandétanib.
- Un cas d'**amaigrissement progressif** (perte de 18 kg) malgré une prise en charge diététique chez une patiente traitée par Vandétanib à 300 mg/jour. Vandétanib a été temporairement arrêté pendant six jours et réintroduit à 200 mg/jour. Le prescripteur a considéré que l'amaigrissement progressif était relié à la prise du Vandétanib.
- Un cas de **diarrhées** et d'**acné** reliés, selon le prescripteur, au Vandétanib chez un patient âgé de 62 ans.

MISES A JOUR DES DECLARATIONS PRECEDENTES :

Deux mises à jour ont été reçues par le Laboratoire AstraZeneca au cours de la période couverte par ce rapport :

- La première concernait la résolution de **diarrhées** non graves reliées, selon le prescripteur, au Vandétanib chez un patient âgé de 54 ans, ces diarrhées étant survenues quatre mois après l'introduction du Vandétanib. Vandétanib avait été continué et un traitement anti-diarrhéique instauré.
- La deuxième concernait la survenue d'une **hypertension artérielle**, d'une **insuffisance rénale**, d'une **arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA)**, associées à une **érythrose au niveau du visage, des mains et des pieds** chez un patient âgé de 68 ans, aux antécédents médicaux d'hyperthyroïdie, d'hypercalcémie et d'hypertension artérielle contrôlée par irbésartan et moxonidine et présentant une clairance de la créatinine comprise entre 50 et 60 mL/min. Vandétanib a été arrêté et un traitement par antivitamine K et digoxine a été instauré. L'évolution du patient a été marquée par la résolution de l'hypertension artérielle, une amélioration de l'ACFA et de l'érythrose et une persistance de l'insuffisance rénale. Vandétanib a été par la suite réintroduit à raison de 100 mg/jour pendant seize jours puis à une dose de 200 mg/jour. Le prescripteur a établi que l'ACFA et l'érythrose étaient reliées à la prise du Vandétanib. Il a estimé que le lien de causalité entre la survenue de l'insuffisance rénale et l'hypertension artérielle et la prise du Vandétanib n'était pas évaluable. Il a également considéré que l'hyperthyroïdie ainsi que l'hypercalcémie étaient des facteurs confondants dans la survenue de l'hypertension artérielle. La mise à jour concernait la résolution de l'hypertension artérielle, la réintroduction du Vandétanib ainsi que le lien de causalité non évaluable entre la survenue de l'hypertension artérielle et la prise du Vandétanib.

AUTRE

Un médecin a rapporté des événements indésirables considérés comme non reliés à la prise du Vandétanib. Il s'agit d'un patient âgé de 61 ans ayant présenté des **vertiges** deux mois après le début du Vandétanib à 300 mg/jour. Vandétanib a été temporairement arrêté pendant trois jours et réintroduit à 200 mg/jour puis à 300 mg/jour. Des métastases choroïdiennes bilatérales ont été diagnostiquées, probablement anciennes et liées au cancer médullaire de la thyroïde. Le prescripteur a estimé que les métastases choroïdiennes pouvaient être une cause possible de survenue des vertiges. Vandétanib a par la suite été arrêté chez ce patient suite à la survenue d'une **progression tumorale et métastatique**.

Conclusion

A la date du 16 août 2011, 17 observations comprenant 30 effets indésirables (18 graves et 12 non graves) ont, au total, été rapportées sous Vandétanib depuis sa mise à disposition en ATU. Durant la même période, il n'y a pas eu de signal particulier nouveau au cours des essais cliniques. De ce fait, le rapport bénéfice-risque est toujours favorable. Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations est en cours d'actualisation.