

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE
3ème RESUME DU RAPPORT DE SYNTHESE PERIODIQUE
Période du 17/02/2011 au 16/05/2011

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. Il est à noter que VANDÉTANIB a obtenu de la FDA, le 6 avril 2011, son autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis, dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde non résécable, localement avancé ou métastatique. Ce résumé du troisième rapport périodique de synthèse couvre la période du 17 février 2011 au 16 mai 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, 34 patients ont pu bénéficier de ce médicament en France.

Au cours de la période couverte par ce rapport, 12 nouveaux patients (8 hommes et 4 femmes), d'âge moyen 51 ans (23 – 66 ans) ont obtenu une ATU nominative, dont :

- sept patients présentant un cancer médullaire de la thyroïde de forme sporadique,
- quatre patients présentant un cancer médullaire de la thyroïde de forme héréditaire,
- un patient présentant un cancer médullaire de la thyroïde de forme non documentée.

Ces 12 patients présentaient une localisation secondaire locale (8 patients), hépatique (6 patients), pulmonaire (4 patients), osseuse (7 patients), médiastinale (6 patients), cérébrale (1 patient) et ganglionnaire cervicale (8 patients).

Deux arrêts de traitement ont été notifiés 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, quatre déclarations initiales d'effets indésirables ont été rapportées au service de Pharmacovigilance du Laboratoire AstraZeneca, dont trois cas graves:

- Un cas non grave de **diarrhées** reliées, selon le prescripteur, au Vandetanib chez un patient âgé de 54 ans, quatre mois après l'introduction du traitement. Vandetanib a été continué et un traitement antidiarrhéique a été instauré.

- Un cas grave de **diarrhées** et d'**hypertension artérielle**, associées à une **folliculite** chez un patient âgé de 63 ans. Dossier en cours d'instruction.

- Un cas grave concernant 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 et d'hypertension artérielle contrôlée par irbésartan et moxonidine et présentant une clairance de la créatinine comprise entre 50 et 60 mL/min. Altération de la clairance de la créatinine à 30 mL/min deux jours après l'introduction du Vandetanib. Celui-ci a été arrêté et un traitement par antivitamin K et digoxine a été instauré. L'évolution du patient a été marquée par une amélioration de l'ACFA et de l'érythrose. Le prescripteur a considéré que l'hypertension artérielle, l'ACFA et l'érythrose étaient reliées à la prise du Vandetanib mais que le lien de causalité entre la survenue de l'insuffisance rénale et la prise du Vandetanib n'était pas évaluable.

- Un cas grave de **photosensibilisation** chez un patient âgé de 66 ans, traité par Vandetanib à la posologie de 300 mg par jour. Vandetanib a été temporairement arrêté. Le patient a reçu des traitements locaux ainsi qu'un traitement antihistaminique, malgré la persistance d'un net érythème avec desquamation sèche. Dix-huit jours plus tard, Vandetanib a été réintroduit à la dose de 200 mg par jour avec prescription d'un écran solaire. Le prescripteur a relié la survenue de cette réaction de

photosensibilisation à la prise du Vandetanib. Il s'agit du deuxième cas de photosensibilisation déclarée dans le cadre de ce suivi des ATU (Effet indésirable connu cf RCP).

Par ailleurs, la mise à jour d'une observation de vascularite cérébrale chez un patient âgé de 55 ans décrite dans le précédent rapport a été reçue par le Laboratoire Astra Zeneca : le diagnostic de **syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (SVCR)** a été retenu.

Il est à noter qu'un Syndrome de Leucoencéphalopathie Postérieure Réversible (PRES) comportant un syndrome d'œdème vasogénique subcortical diagnostiqué par IRM cérébrale, a été observé de façon peu fréquente chez les patients traités par Vandetanib en association à une chimiothérapie ou chez des enfants atteints de tumeur cérébrale et recevant Vandetanib en monothérapie. Ce syndrome doit être envisagé chez tout patient présentant l'un des troubles suivants : convulsions, céphalées, troubles visuels, confusion ou altération des fonctions mentales. Il est important également de noter qu'un recouvrement dans la présentation clinico-radiologique, entre le SVCR et le PRES a été décrit dans la littérature. Le PRES comporte très souvent un SVCR. Cependant, le SVCR ne comporte un PRES que dans une minorité de cas. Les étiologies sont, pour la plupart, communes aux deux syndromes. (*Ducros A. Le syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible. Revue neurologique. 2010;166:365-376*).

Conclusion

A la date du 16 mai 2011, sept déclarations d'effets indésirables ont, au total, été rapportées sous Vandetanib depuis sa mise à disposition en ATU. Durant la même période, il n'y a pas eu de signal particulier au cours des essais cliniques.

De ce fait, il n'y a pas de modification du profil de sécurité d'emploi du Vandetanib.