

Adresse

Reinach, août 2016

Informations importantes relatives à la sécurité d'Erivedge® (vismodégib), gélules à 150 mg:

Risque de soudure prématurée des cartilages de croissance épiphysaires lors de l'utilisation d'Erivedge® avant la fin de la maturation squelettique

Docteur,

En accord avec Swissmedic, Roche Pharma (Suisse) SA souhaite vous faire part des informations de sécurité concernant le risque de soudure prématurée des cartilages de croissance épiphysaires lors de l'utilisation d'Erivedge® (vismodégib) avant la fin de la maturation squelettique. Erivedge® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome basocellulaire avancé pour lequel la chirurgie ou la radiothérapie ne sont pas envisageables.

Erivedge® n'est pas autorisé pour une utilisation en pédiatrie.

Résumé

- Chez le rat, des troubles postnataux irréversibles de la croissance dentaire et une soudure prématurée des cartilages de croissance épiphysaires ont été observés après l'administration de vismodégib.¹

- Des cas de soudure prématurée des cartilages de croissance épiphysaires (cartilages de conjugaison), rapportés chez des patients pédiatriques traités par Erivedge® (deux cas dans le cadre d'un essai clinique et un cas dans le cadre d'une utilisation hors indication), confirment l'importance clinique de ce risque.
- L'utilisation d'Erivedge® avant la fin de la maturation squelettique peut entraîner une soudure des cartilages de croissance épiphysaires.

De plus amples informations sur ce risque sont indiquées ci-dessous dans le présent courrier.

Autres informations concernant le risque de sécurité

Récemment, trois cas de soudure prématurée des cartilages de croissance épiphysaires ont été déclarés chez des patients pédiatriques traités par Erivedge®, dont deux cas dans le cadre d'une *Investigator Initiated Study* (ISS) soutenue par Roche, visant à évaluer l'utilisation du vismodégib chez des patients pédiatriques atteints de médulloblastome², et un cas dans le cadre d'une utilisation hors indication³. Dans les trois cas, il s'agissait de patients atteints de médulloblastome, âgés d'environ 2, 5 et 7 ans au moment du début du traitement par Erivedge®. Tous les patients avaient terminé les radiothérapies et chimiothérapies avant l'administration d'Erivedge®. Au moment de la constatation de la soudure des cartilages de croissance épiphysaires, le patient âgé de 2 ans présentant une récurrence de la maladie avait été traité par Erivedge® pendant 4 mois. Chez les deux patients plus âgés qui avaient reçu Erivedge® en traitement d'entretien au cours d'un essai clinique, la durée du traitement était de 12 mois à ce moment-là. Dans 2 des 3 cas, la soudure des cartilages de croissance épiphysaires a semblé se poursuivre également après la fin du traitement.

Compte tenu de ces rapports, le recrutement de patients supplémentaires n'ayant pas atteint la maturation squelettique a été arrêté dans le cadre de l'*Investigator Initiated Study* (ISS), en accord avec la FDA.

Ces constatations confirment le risque identifié à partir de l'observation d'une soudure irréversible du cartilage de croissance fémoral chez le rat dans le cadre d'une étude de 26 semaines portant sur la toxicité chronique et la toxicocinétique avec des doses ≥ 50 mg/kg/jour (correspondant à 0,4 fois l' AUC_{0-24h} à l'état d'équilibre chez des patients).¹

¹ Étude BPL 07-1224 Roche: étude de 26 semaines portant sur la toxicité après gavage oral de GDC-0449 chez le rat avec phase de récupération de 8 semaines (A 26-Week Oral Gavage Toxicity Study with GDC-0449 in Rats with an 8-Week Recovery Period)

² Deux des trois patients avaient déjà été traités pendant 12 mois par le vismodégib dans le cadre de l'étude ML28353 (A Clinical and Molecular Risk-Directed Therapy for Newly Diagnosed Medulloblastoma – ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01878617).

³ Lucas, JT, Wright KD. Vismodegib and Physseal Closure in a Pediatric Patient. *Pediatr Blood Cancer*.2016; aucune information sur l'exposition de patients pédiatriques atteints de médulloblastome ayant reçu Erivedge® dans le cadre d'une utilisation hors indication n'est connue.

Recommandations à l'intention des professionnels de santé

Ces nouvelles connaissances confirment le risque d'une éventuelle soudure prématurée irréversible des cartilages de croissance épiphysaires lors de l'utilisation d'Erivedge® avant la fin de la maturation squelettique. En raison de ces résultats, Erivedge® ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents (< 18 ans).

La sécurité et l'efficacité chez les enfants et les adolescents n'ont pas été évaluées.

Erivedge® n'est pas autorisé pour une utilisation en pédiatrie.

Des informations complètes sur la prescription et les effets indésirables d'Erivedge® figurent dans l'information professionnelle actuelle.

La version actuelle de l'information professionnelle est disponible sur le site web de Swissmedic: www.swissmedicinfo.ch.

Annonce d'effets indésirables

Pour le signalement de tout effet indésirable (EI), Swissmedic recommande aux personnes concernées d'utiliser l'outil de déclaration d'effets indésirables développé à cet effet. L'utilisation de l'Electronique Vigilance System (ELViS) permet de faire la déclaration des EI. Toutes les informations nécessaire sont disponible sous www.swissmedic.ch > Surveillance du Marché > Pharmacovigilance.

Si vous avez des questions ou si vous avez besoin d'informations supplémentaires concernant l'utilisation d'Erivedge®, nous vous prions de vous adresser au Dr méd. Gernot Bäcker, Group Manager Drug Safety & Medical Information (tél.: 061 715 42 27).

Avec nos meilleures salutations,

Roche Pharma (Suisse) SA

Professeur Anja-Alexandra Dünne
Medical Director

Dr Gernot Bäcker
Group Manager Drug Safety & Medical
Information