

Datum: 14. 12. 2022

## Neposredno obvestilo za zdravstvene delavce

### Caprelsa (vandetanib): omejitev indikacije

Spoštovani,

v dogovoru z Evropsko agencijo za zdravila (EMA) in Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) vas družba Sanofi obvešča o naslednjem:

#### *Povzetek*

- **Vandetanib se ne sme dajati bolnikom, za katere stanje mutacije RET ni znano ali pa je negativno (RET - *rearranged during transfection*/ prerazporejen med transfekcijo).**
- **Omejitev indikacije temelji na podatkih iz randomizirane študije D4500C00058 in opazovalne študije OBS14778, ki kažeta nezadostno delovanje vandetaniba pri bolnikih brez ugotovljene mutacije RET.**
- **Pred uvedbo zdravljenja z vandetanibom je treba z validiranim testom potrditi prisotnost mutacije RET.**
- **Za bolnike, pri katerih zdravljenje že poteka in za katere ostaja stanje RET neznano ali je negativno, se zdravstvenim delavcem priporoča prekinitev zdravljenja, upošteva svojo presojo o bolnikovem kliničnem odzivu in najboljšem možnem zdravljenju.**

#### *Dodatne informacije*

V letu 2012 je bilo za vandetanib izdano pogojno dovoljenje za promet za zdravljenje agresivnega in simptomatskega medularnega raka ščitnice (MTC - *medullary thyroid cancer*) pri bolnikih z neresektabilno lokalno napredovalo ali metastatsko boleznijo. Indikacija je temeljila na randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji D4200C00058 (znana kot študija 58) [1].

V študiji 58 so pri vseh sporadičnih bolnikih, katerih DNA je bila na voljo (297/298), izvajali preskušanje za mutacijo RET, in sicer z uporabo verižne reakcije s polimerazo (PCR - *polymerase chain reaction*), ki je temeljila na metodi pomnoževanja in refrakcije (ARMS - *amplification refractory mutation system*) za določitev mutacije M918T ter z neposrednim določanjem zaporedja DNA za mutacije v eksonih 10, 11, 13, 14, 15 in 16 (mesto mutacije M918T). Stanje mutacije RET je bilo pozitivno pri 187 bolnikih (56,5%), neznano pri 138 (41,1%) in negativno pri 8 bolnikih (2,4%), vključujoč dva bolnika iz skupine, ki je prejela vandetanib. Zaradi zelo omejenega števila bolnikov brez mutacije RET, ni bilo mogoče oceniti

povezave med stanjem mutacije RET in kliničnim izidom. V času odobritve pogojnega dovoljenja za promet je bila v SmPC v poglavje 4.1 dodana naslednja informacija: “Pri bolnikih, za katere status mutacije RET ni znan ali pa je negativen (*rearranged during transfection – prerazporejen med transfekcijo*), je pred vsako posamezno odločitvijo glede zdravljenja treba upoštevati morebitno manjšo korist zdravljenja”.

Za boljšo določitev razmerja med koristjo in tveganjem pri bolnikih z negativnim stanjem mutacije RET, je družba Sanofi izvedla opazovalno študijo D4200C00104 (OBS14778) za oceno vandetaniba pri bolnikih z negativnim in pozitivnim stanjem mutacije RET s simptomatskim, agresivnim, sporadičnim, neresektabilnim in lokalno napredovalim/metastatskim MTC. Z uporabo najnovejših metodologij je ponovno analizirala stanje mutacije RET v študiji 58.

#### Ponovna analiza stanja mutacije RET v študiji 58

Ponovno analizo so izvedli na vzorcih 79 bolnikov, pri katerih je bilo stanje mutacije RET »neznano«. Ponovna analiza je bila izvedena s prilagojenim Taqman testom za določanje genotipa mutacije RET M918T, kjer je bilo na voljo dovolj vzorca, je bilo opravljeno tudi sekvenciranje s tehnologijo Illumina, z namenom odkritja katerekoli druge mutacije RET. Od 79 bolnikov z neznanim stanjem mutacije RET jih je 69 imelo zadosten vzorec tkiva za ponovno analizo. Večina bolnikov je bila prerazvrščenih kot mutacija RET (52/69), medtem ko pri 17/69 bolnikih mutacije RET niso odkrili. Bolniki, ki so bili na novo razvrščeni kot mutacija RET so bili združeni z bolniki, ki so bili že v začetku prepoznani kot mutacija RET, tako da je bilo skupno število bolnikov z mutacijo RET 239 (172 zdravljenih z vandetanibom in 67 s placebom). Od 17 bolnikov z negativnim stanjem mutacije RET, je bilo 11 bolnikov zdravljenih z vandetanibom in 6 s placebom. Z uporabo slepega centralnega pregleda slikanj je bil celotni delež odziva (ORR - *overall response rate*) pri bolnikih z mutacijo RET v skupini, ki je prejela vandetanib 51,7%, v primerjavi s 14,9% v skupini, ki je prejela placebo. Po dveh letih, 55,7% bolnikov, s pozitivno mutacijo RET, zdravljenih z vandetanibom, ni imelo napredovanja bolezni, v primerjavi s 14,9% bolnikov, s pozitivno mutacijo RET, zdravljenih s placebom. Pri bolnikih z negativno mutacijo RET je bil ORR 18,2% pri skupini, ki je prejela vandetanib (odziv pri 2 od 11 bolnikov) in 0% v skupini, ki je prejela placebo (odziv pri 0 od 6 bolnikov). Dva bolnika z negativnim statusom mutacije RET, ki sta se odzvala na vandetanib, sta bila nosilca mutacije RAS. Po dveh letih, 90% bolnikov z negativnim statusom mutacije RET, ki so bili zdravljeni z vandetanibom, ni imelo napredovanja bolezni, v primerjavi s 50% bolnikov z negativnim statusom mutacije RET, ki so bili zdravljeni s placebom [2].

#### Analiza stanja RET v študiji OBS14778

V študiji OBS14778, so bili podatki 47 bolnikov, zdravljenih z vandetanibom iz študije 58, pri katerih je bilo stanje mutacije RET ponovno analizirano, združeni s 50 prospektivno in retroprospektivno vključenimi bolniki s simptomatskim, agresivnim, sporadičnim, neresektabilnim, lokalno napredovalim/metastatskim MTC. Skupno je bilo presejalno pregledanih 97 bolnikov, pri 79 je bilo mogoče oceniti učinkovitost, od katerih je bilo 58 bolnikov s pozitivnim stanjem mutacije RET in 21 z negativnim stanjem mutacije RET. ORR je bil 5,0% pri bolnikih z negativnim stanjem mutacije RET in 41,8% pri bolnikih s pozitivnim stanjem mutacije RET. Z uporabo slepega centralnega pregleda pri bolnikih z negativnim stanjem mutacije RET, vključenih v študijo 58, je bil ORR 9,5%.

Glede na zgoraj navedene podatke, je mnenje, da je aktivnost vandetaniba nezadostna, da bi odtehtala tveganja povezana z zdravljenjem z vandetanibom pri bolnikih z negativnim stanjem mutacije RET.

Posledično se indikacija za vandetanib (vključena v poglavje 4.1 v SmPC) omejuje na bolnike z mutacijo RET in bo navedena kot sledi:

*“Zdravilo Caprelsa je indicirano za zdravljenje agresivnega in simptomatskega RET (Rearranged during Transfection) mutiranega medularnega raka ščitnice (MTC - medullary thyroid cancer) pri bolnikih z neresektabilno lokalno napredovalo ali metastatsko boleznijo. Zdravilo Caprelsa je indicirano pri odraslih, otrocih in mladostnikih, starih 5 let in starejših”.*

## **POROČANJE O DOMNEVNIH NEŽELENIH UČINKIH**

Prosimo, da o domnevnih neželenih učinkih, ki jih opazite pri zdravljenju z zdravilom Caprelsa, poročate Nacionalnemu centru za farmakovigilanco prek spletnega obrazca ali na drug način naveden na spletni strani JAZMP ([www.jazmp.si/humana-zdravila/farmakovigilanca/porocanje-o-nezelenih-ucinkih-zdravil/](http://www.jazmp.si/humana-zdravila/farmakovigilanca/porocanje-o-nezelenih-ucinkih-zdravil/)).

### ***Kontaktne podatke imetnika dovoljenja za promet z zdravilom***

#### **Imetnik dovoljenja za promet**

Genzyme Europe B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Nizozemska

#### **Lokalno predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Pot k sejmišču 35,  
SI-1231 Ljubljana – Črnuče  
Slovenija  
T: +386 1 2355 100  
E: [medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com)

#### ***Viri***

[1] Wells SA, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: A randomized, double-blind phase III Trial. J Clin Oncol 2011; 30 (2):134-141.

[2] CAPRELSA, posodobljen Povzetek glavnih značilnosti zdravila (Poglavje 5.1- Preglednica 4), dostopen na [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221128157315/anx\\_157315\\_sl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221128157315/anx_157315_sl.pdf).

S spoštovanjem,

mag. Gabriela Jazbec, mag. farm., spec.  
Vodja farmakovigilance  
Swixx Biopharma d.o.o.