

23. prosinca 2022.

Pismo zdravstvenim radnicima o ograničenju indikacije za lijek Caprelsa (vandetanib)

Poštovani,

u suradnji s Agencijom za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europskom agencijom za lijekove (EMA), nositelj odobrenja Genzyme Europe B.V. želi Vas informirati o sljedećem:

Sažetak

- **Vandetanib se ne smije primjenjivati u bolesnika u kojih status mutacije protoonkogeno RET (engl. *Rearranged during Transfection*) nije poznat ili je negativan.**
- **Ograničenje indikacije temelji se na podacima iz randomiziranog ispitivanja D4500C00058 i opservacijskog ispitivanja OBS14778, koji pokazuju nedovoljnu aktivnost vandetaniba u bolesnika bez identificiranih RET mutacija.**
- **Prije početka liječenja vandetanibom potrebno je potvrditi prisutnost RET mutacije validiranim testom.**
- **Za bolesnike koji se trenutačno liječe i za koje status mutacije protoonkogeno RET ostaje nepoznat ili negativan, zdravstvenim radnicima preporučuje se da prekinu liječenje uzimajući u obzir vlastitu procjenu kliničkog odgovora bolesnika i najprikladnijeg dostupnog liječenja.**

Dodatne informacije

Za vandetanib je 2012. godine dano uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet (engl. *Conditional Marketing Authorisation*, CMA) za liječenje agresivnog i simptomatskog medularnog karcinoma štitnjače u bolesnika s neoperabilnom lokalno uznapređovalom ili metastatskom bolešću. Indikacija se temeljila na randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju D4200C00058 (u daljem tekstu ispitivanje 58) [1].

U ispitivanju 58, koje je provedeno u periodu kada je vrijedilo uvjetno odobrenje za stavljanje predmetnog lijeka u promet, testiranje RET mutacije provedeno je korištenjem testa *Amplification Refractory Mutation System* (ARMS), temeljenog na lančanoj reakciji polimeraze (engl. *polymerase chain reaction*, PCR) za mutaciju M918T i izravnim sekvenciranjem DNA za mutacije u egzonima 10, 11, 13, 14, 15 i 16 (mjesto mutacije M918T) na svim sporadičnim bolesnicima u kojih je bila dostupna DNA (297/298). Status RET mutacije bio je pozitivan u 187 (56,5%), nepoznat u 138 (41,1%), a negativan u osam bolesnika (2,4%), uključujući dva bolesnika u skupini koja je primala vandetanib. Zbog vrlo ograničenog broja bolesnika bez RET mutacije, nije se mogla procijeniti korelacija između statusa RET mutacije i kliničkog ishoda. Sljedeće informacije uvrštene su u dio 4.1 sažetka opisa svojstava lijeka tijekom perioda kada je vrijedilo uvjetno odobrenje za predmetni lijek: „*U bolesnika u kojih status mutacije protoonkogeno RET nije poznat ili je negativan, prije donošenja odluke o terapiji pojedinog bolesnika treba uzeti u obzir moguću slabiju korist liječenja*”.

Kako bi se bolje okarakterizirao omjer koristi i rizika u bolesnika s negativnom RET mutacijom, nositelj odobrenja proveo je opservacijsko ispitivanje D4200C00104 (OBS14778) u kojem se ocijenila korist primjene vandetaniba u bolesnika s negativnom RET mutacijom i pozitivnom RET mutacijom sa simptomatskim, agresivnim, sporadičnim, neoperabilnim i lokalno uznapređovalim/metastatskim

medularnim karcinomom štitnjače. Nastavno na ovo ispitivanje, nositelj odobrenja proveo je ponovnu analizu RET statusa u ispitivanju 58, koristeći najnovije razvijene metodologije.

Ponovna analiza statusa mutacije protoonkogeno RET u ispitivanju 58

Provedena je ponovna analiza uzoraka od 79 bolesnika u kojih je status RET mutacije prethodno bio kategoriziran kao "nepoznat". Navedeno je napravljeno pomoću prilagođenog Taqmanovog testa za genotip mutacije RET M918T. Kada je bio dostupan odgovarajući materijal, poduzeto je sekvenciranje pomoću tehnologije Illumina kako bi se otkrile bilo koje druge RET mutacije. Od 79 bolesnika s nepoznatim statusom RET mutacije, 69 bolesnika imalo je dovoljno uzorka tkiva za ponovnu analizu. U većine bolesnika utvrđena je RET mutacija (u 52 od 69), dok u 17 od 69 bolesnika nije otkrivena RET mutacija. Bolesnici u kojih je utvrđena RET mutacija združeni su s onima kojima je inicijalno utvrđena RET mutacija, što je dovelo do ukupnog broja od 239 bolesnika s utvrđenom RET mutacijom (172 liječena vandetanibom i 67 liječenih placebom). Od 17 bolesnika s negativnom RET mutacijom, 11 ih je liječeno vandetanibom, a 6 placebom. Korištenjem slijepog središnjeg pregleda slika, ukupna stopa odgovora (engl. *Overall Response Rate*, ORR) bila je 51,7% u skupini koja je primala vandetanib u usporedbi s 14,9% u skupini koja je primala placebo u bolesnika s RET mutacijom. Nakon dvije godine, 55,7% bolesnika s pozitivnom RET mutacijom liječenih vandetanibom nije imalo progresiju bolesti u odnosu na 14,9% bolesnika s pozitivnom RET mutacijom liječenih placebom. U bolesnika s negativnom RET mutacijom, ORR je bio 18,2% u skupini liječenoj vandetanibom (odgovor u 2 od 11 bolesnika) i 0% u skupini koja je primala placebo (odgovor u 0 od 6 bolesnika). Dva bolesnika s negativnom RET mutacijom s odgovorom na vandetanib bili su nositelji RAS mutacije. Nakon dvije godine, 90% bolesnika s negativnom RET mutacijom liječenih vandetanibom nije imalo progresiju bolesti u odnosu na 50% bolesnika s negativnom RET mutacijom liječenih placebom [2].

Analiza statusa mutacije protoonkogeno RET u ispitivanju OBS14778

U ispitivanju OBS14778, podaci od 47 bolesnika liječenih vandetanibom iz ispitivanja 58 kojima je ponovno analiziran RET status, združeni su s 50 prospektivno i retrospektivno uključenih bolesnika sa simptomatskim, agresivnim, sporadičnim, neoperabilnim, lokalno uznapredovalim/metastatskim medularnim karcinomom štitnjače. Sveukupno je pregledano 97 bolesnika: u 79 bolesnika je bilo moguće procijeniti učinkovitost, od kojih je 58 bolesnika bilo pozitivno na RET mutaciju, a 21 bolesnik je bio negativan na RET mutaciju. ORR je bio 5,0% za bolesnike s negativnom RET mutacijom i 41,8% za bolesnike s pozitivnom RET mutacijom. Pri korištenju slijepog središnjeg pregleda za RET negativne bolesnike uključene u ispitivanje 58, ORR je bio 9,5%.

S obzirom na navedene podatke, aktivnost vandetaniba smatra se nedovoljnom da nadmaši rizike povezane s liječenjem vandetanibom u bolesnika s negativnom RET mutacijom.

Slijedom navedenog, indikacija vandetaniba (uključena u dijelu 4.1 sažetka opisa svojstava lijeka) ograničena je na bolesnike s RET mutacijom i navodi se kako slijedi: "*Caprelsa je indicirana za liječenje agresivnog i simptomatskog medularnog karcinoma štitnjače s mutacijom protoonkogeno RET (engl. *Rearranged during Transfection, RET*) u bolesnika s neoperabilnom lokalno uznapredovalom ili metastatskom bolešću. Caprelsa je indicirana za odrasle, djecu i adolescente u dobi od 5 godina i starije*".

Poziv na prijavljivanje nuspojave

Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). HALMED poziva zdravstvene radnike da prijave sumnje na nuspojave putem informacijskog sustava OPeN koji je dostupan na internetskim stranicama HALMED-a (<https://open.halmed.hr>).

Prijave poslane ovim putem jednako se boduju od strane Hrvatske liječničke komore i Hrvatske ljekarničke komore kao i prijave putem obrasca poslanog elektroničkom poštom, poštom ili telefaksom.

Kontakt podaci nositelja odobrenja

Za dodatne informacije možete se obratiti lokalnom predstavniku nositelja odobrenja:

Swixx Biopharma d.o.o.

Ulica Damira Tomljanovića - Gavrana 15

10 000 Zagreb

Tel.: +385 1 2078 500

E-mail: medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Popis literature:

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 Sažetak opisa svojstava lijeka (dio 5.1 – Tablica 4 – dostupno putem poveznice: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h749.htm>)

S poštovanjem,



Arijana Belavić Borčić, dr.med.

Odgovorna osoba za farmakovigilanciju nositelja odobrenja