

Priama komunikácia zdravotníckym pracovníkom

19.12.2022

Caprelsa (vandetanib): obmedzenie indikácie

Vážená pani doktorka, vážený pán doktor,

V mene spoločnosti Swixx Biopharma ako lokálneho zástupcu spoločnosti Sanofi na Slovensku si Vás v spolupráci s Európskou liekovou agentúrou (EMA) a Štátnym ústavom pre kontrolu liečiv (ŠÚKL) dovoľujeme informovať o nasledujúcich skutočnostiach:

ZHRNUTIE:

- **Vandetanib sa nemá podávať pacientom, u ktorých stav RET (Rearranged during transfection) mutácie nie je známy alebo je negatívny.**
- **Obmedzenie indikácie vyplýva z randomizovanej štúdie D4500C00058 a z observačnej štúdie OBS14778, ktoré u pacientov bez identifikovaných RET mutácií preukázali nedostatočnú aktivitu vandetanibu.**
- **Prítomnosť RET mutácie sa má stanoviť pomocou validovaného testu pred začatím liečby vandetanibom.**
- **U pacientov, ktorí sú aktuálne liečení vandetanibom a u ktorých stav RET mutácie zostáva neznámy alebo je negatívny sa odporúča liečbu prerušiť. Je potrebné zobrať do úvahy klinickú odpoveď pacientov a dostupnosť najvhodnejšej liečby.**

Ďalšie informácie

V roku 2012 bol vandetanib podmienene registrovaný (CMA) na liečbu agresívneho a symptomatického medulárneho karcinómu štítnej žľazy (MTC) u pacientov s neresekovateľným lokálne pokročilým alebo metastázujúcim ochorením. Indikácia bola založená na randomizovanej dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdii D4200C00058 (označená ako štúdia 58) [1].

V čase rozhodnutia o registrácii lieku sa testovanie RET mutácie v štúdii 58 uskutočnilo použitím polymerázovej reťazovej reakcie (PCR) na základe (Amplification Refractory Mutation System – ARMS) testu na M918T mutáciu, a priamym sekvenovaním DNA pre mutácie v exónoch 10, 11, 13, 14, 15 a 16 (miesto mutácie M918T) u všetkých sporadických pacientov, u ktorých bola DNA k dispozícii (297/298). Stav RET mutácie bol pozitívny u 187 pacientov (56,5 %), neznámy u 138 pacientov (41,1 %) a negatívny u 8 pacientov (2,4 %), vrátane 2 pacientov v skupine liečenej vandetanibom. Koreláciu medzi stavom RET mutácie a klinickým výsledkom nebolo možné vyhodnotiť z dôvodu veľmi obmedzeného počtu pacientov bez RET mutácie. Na základe týchto údajov boli pri prvom rozhodnutí o registrácii vandetanibu v Súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC) v časti 4.1 pridané tieto informácie: “U pacientov u ktorých stav RET mutácie nie je známy alebo je negatívny, je potrebné vziať do úvahy možný nižší prínos liečby predtým, než sa

rozhodne o individuálnej liečbe.”

S cieľom lepšie charakterizovať prínosy a riziká pre RET negatívnych pacientov sp. Sanofi uskutočnila observačnú štúdiu D4200C00104 (OBS14778) hodnotiacu vandetanib u RET negatívnych a RET pozitívnych pacientov so symptomatickým, agresívnym, neresekovateľným a lokálne pokročilým / metastázujúcim MTC, ktorá pokračovala opätovnou analýzou stavu RET v štúdiu 58 s použitím najnovšej vyvinutej metodiky.”

Opätovná analýza stavu mutácie RET v štúdiu 58

Opätovná analýza sa uskutočnila na vzorkách 79 pacientov, ktorých stav RET mutácie bol predtým kategorizovaný ako „neznámy”. Opätovná analýza bola vykonaná pomocou vlastného Taqman testu na genotypizáciu mutácie RET M918T a v prípadoch, keď bola vhodná vzorka dostupná, boli tieto vzorky sekvenované použitím technológie Illumina na stanovenie iných RET mutácií. Zo skupiny 79 pacientov s neznámym stavom RET mutácie bola vzorka tkaniva dostatočná na opätovnú analýzu u 69 pacientov. U väčšiny pacientov bol stav RET mutácie reklasifikovaný ako pozitívny (52/69), zatiaľ čo u 17/69 pacientov sa nezistila žiadna mutácia RET. Skupina pacientov preklasifikovaných ako RET pozitívni sa zlúčili so skupinou pacientov, kde bola prítomnosť RET mutácie identifikovaná v pôvodnej analýze, čo viedlo k celkovému počtu 239 pacientov s mutáciou RET (172 liečených vandetanibom a 67 s placebom). Zo 17 pacientov bez mutácie RET bolo 11 liečených vandetanibom a 6 s placebom. Pri zaslepenom centralizovanom prehodnotení snímok bolo zistené, že u pacientov s RET mutáciou bola celková miera odpovede (Overall Response Rate – ORR) 51,7 % v skupine s vandetanibom v porovnaní so 14,9 % v skupine s placebom. Po 2 rokoch nemalo 55,7 % pacientov s RET mutáciou liečených vandetanibom žiadnu progresiu ochorenia v porovnaní so 14,9 % pacientov s RET mutáciou v skupine s placebom. U pacientov bez mutácie RET bola ORR 18,2 % v skupine s vandetanibom (odpoveď u 2 z 11 pacientov) a 0 % v skupine s placebom (odpoveď u 0 zo 6 pacientov). Dvaja pacienti bez mutácie RET s odpoveďou na vandetanib boli nositeľmi mutácie RAS. Po 2 rokoch nemalo 90 % pacientov bez mutácie RET liečených vandetanibom žiadnu progresiu ochorenia oproti 50 % pacientov bez mutácie RET v skupine s placebom [2].

Analýza stavu RET mutácie v štúdiu OBS14778

V štúdiu OBS14778 boli údaje 47 pacientov liečených vandetanibom v štúdiu 58, u ktorých bol opätovne analyzovaný stav RET, spojené s 50 prospektívne a retrospektívne zaradenými pacientmi so symptomatickým, agresívnym, sporadickým, neresekovateľným, lokálne pokročilým/metastázujúcim medulárnym karcinómom štítnej žľazy. Celkovo bolo vyšetrených 97 pacientov a 79 bolo hodnotiteľných z hľadiska účinnosti, z ktorých 58 malo a 21 nemalo RET mutáciu. ORR bola 5,0 % u pacientov bez RET mutácie a 41,8 % u pacientov s RET mutáciou. Pri zaslepenom centralizovanom prehodnotení RET negatívnych pacientov zahrnutých do štúdie 58 bola zistená ORR 9,5 %.

Na základe týchto údajov sa u RET negatívnych pacientov efektívnosť vandetanibu považuje za nedostatočnú na to, aby prevýšila riziká tejto liečby.

Preto sa indikácia podania vandetanibu (uvedená v časti 4.1 Súhrnu charakteristických vlastností lieku) obmedzí na pacientov s RET mutáciou a bude upravená nasledovne:

“Caprelsa je indikovaná na liečbu agresívneho a symptomatického medulárneho karcinómu štítnej žľazy (medullary thyroid cancer, MTC) s mutáciou RET protoonkogénu (Rearranged during Transfection) u pacientov s neresekovateľným lokálne pokročilým alebo metastázujúcim ochorením. Caprelsa je indikovaná dospelým, deťom a dospievajúcim, vo veku od 5 rokov a starším“.

Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky

Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce účinky alebo akékoľvek použitie off-label s nežiaducou reakciou alebo bez nej na:

Štátny ústav pre kontrolu liečiv
Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie
Kvetná 11, 825 08 Bratislava
tel.: + 421 2 507 01 206
e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk.

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

Hlásením podozrení na nežiaduce účinky prispievate k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

Kontaktné údaje spoločnosti

Podozrenia na nežiaduce účinky môžete nahlásiť aj držiteľovi rozhodnutia o registrácii lieku, ktorého na Slovensku zastupuje Swixx Biopharma s.r.o. Ak budete mať ďalšie otázky alebo budete potrebovať doplňujúce informácie obráťte sa na:

Swixx Biopharma s.r.o. Pribinova 10, 811 09 Bratislava email:
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com, telefónne číslo: +421 220 833 600.

Referencie:

- [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 – Súhrn charakteristických vlastností lieku (Časť 5.1- Tabuľka 4 dostupná na www.sukl.sk)

S pozdravom,



MUDr. Vladimír Reptiš
Medical Lead SK/CZ

Swixx Biopharma s.r.o., Eurovea Central 3, Pribinova 10, 811 01 Bratislava
t.č.+421 220 833 600, email: medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com