

CAVE!

Informační dopis pro zdravotnické pracovníky

14.12.2022

Caprelsa® (vandetanib): Omezení indikace

Vážená paní doktorko, vážený pane doktore,

společnost Sanofi si Vás dovoluje ve spolupráci s Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (EMA) a Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL) informovat o následujících skutečnostech:

Souhrn

- **Vandetanib se nemá podávat pacientům, u nichž není znám stav mutace genu RET (*rearranged during transfection*) nebo u nichž mutace není přítomna.**
- **Omezení indikace vychází z údajů randomizované studie D4500C00058 a observační studie OBS14778, které ukazují nedostatečnou účinnost vandetanibu u pacientů bez zjištěných mutací RET.**
- **Před zahájením léčby vandetanibem je nutné zjistit přítomnost mutace RET validovaným testem.**
- **U pacientů, kteří jsou v současné době léčeni a u nichž není status RET znám nebo u nichž nejsou mutace RET přítomny, se zdravotnickým pracovníkům doporučuje, aby léčbu ukončili, s ohledem na posouzení klinické odpovědi pacientů a nejlepší dostupnou léčbu.**

Základní informace

V roce 2012 byla vandetanibu udělena podmíněná registrace (*conditional marketing authorization, CMA*) k léčbě agresivního a symptomatického medulárního karcinomu štítné žlázy (MTC) u pacientů s neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastazujícím onemocněním. Tato indikace vycházela z randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie D4200C00058 (dále též Studie 58) [1].

Ve Studii 58 byla v době udělení CMA určována mutace RET za použití metody polymerázové řetězové reakce (PCR) založené na metodě amplifikace refrakterního mutačního systému (ARMS) pro mutaci M918T a na přímém sekvencování DNA pro mutace v exonech 10, 11, 13, 14, 15 a 16 (umístění mutace M918T) u všech sporadických pacientů, pro něž byla k dispozici DNA (297/298). Stav mutace RET byl pozitivní u 187 pacientů (56,5 %), neznámý u 138 (41,1 %) a negativní u 8 pacientů (2,4 %), včetně 2 pacientů ze skupiny vandetanibu. S ohledem na velmi omezený počet pacientů s nemutovaným RET nebylo možné vyhodnotit korelaci mezi stavem mutace RET a klinickými výsledky. V době CMA byla do bodu 4.1 SmPC doplněna následující informace: "*U pacientů, u kterých není znám stav mutace RET (rearranged during transfection)*

nebo mutace není přítomna, je třeba počítat s možností menšího prospěchu z léčby předtím, než se učiní individuální léčebné rozhodnutí”.

Aby bylo možné lépe charakterizovat poměr přínosů a rizik u pacientů s negativním stavem RET mutace, provedla společnost Sanofi studii D4200C00104 (OBS14778), což byla observační studie hodnotící vandetanib u pacientů s negativním a s pozitivním stavem mutace RET, se symptomatickým agresivním sporadickým neresekovatelným a lokálně pokročilým/metastazujícím MTC a přistoupila k opětovné analýze stavu RET ve Studii 58, za použití nejnovějších vyvinutých metodik.

Reanalýza stavu mutace RET ve Studii 58

Reanalýza byla provedena na vzorcích získaných od 79 pacientů, u kterých byl stav mutace RET dříve klasifikován jako “neznámý”. Reanalýza byla provedena k tomuto účelu vypracovaným Taqmanovým testem ke stanovení genotypu mutace RET M918T, a pokud byl k dispozici odpovídající materiál, bylo provedeno sekvenování pomocí technologie Illumina za účelem odhalení dalších mutací RET.

Z těchto 79 pacientů mělo 69 pacientů dostatečný vzorek tkáně k provedení post-hoc reanalýzy. Většina pacientů byla reklasifikována jako pacienti s mutací RET (52/69), zatímco u 17/69 pacientů nebyla žádná mutace RET zjištěna. Pacienti reklasifikováni jako pacienti s mutací RET (n=52) byli sdruženi se 187 pacienty, kteří byli původně identifikováni jako pacienti s mutací RET, což vedlo k celkovému počtu 239 pacientů s mutací RET (172 léčeno vandetanibem a 67 léčeno placebem).

Ze 17 pacientů bez mutace RET bylo 11 léčeno vandetanibem a 6 placebem. Použitím centrálního zaslepeného posouzení obrazových dat byla určena četnost dosažení objektivní odpovědi (*overall response rate*, ORR) u pacientů s mutací RET ve výši 51,7 % ve skupině léčené vandetanibem ve srovnání s 14,9 % ve skupině placebo. Po 2 letech zůstávalo 55,7 % pacientů s pozitivitou mutace RET léčených vandetanibem bez progresu onemocnění ve srovnání s 14,9 % pacientů s pozitivitou RET mutace léčených placebem. ORR u pacientů negativních na přítomnost mutace RET činila 18,2 % ve skupině s vandetanibem (odpověď zjištěna u 2 z 11 pacientů) a 0 % ve skupině s placebem (odpověď u 0 ze 6 pacientů). Dva pacienti negativní na přítomnost mutace RET, kteří dosáhli odpovědi na vandetanib, byli nositeli RAS mutace. Ve 2 letech bylo 90 % pacientů negativních na přítomnost mutace RET léčených vandetanibem bez progresu onemocnění oproti 50 % pacientů negativních na mutaci RET léčených placebem [2].

Analýza statutu RET ve studii OBS14778

Ve studii OBS14778 byla data získaná ze Studie 58 od 47 pacientů léčených vandetanibem, u nichž byl opětovně analyzován status RET, sdružena s daty od 50 prospektivně a retrospektivně zařazených pacientů se symptomatickým agresivním sporadickým neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastazujícím MTC. Do screeningu bylo zařazeno celkem 97 pacientů a u 79 pacientů bylo možné vyhodnotit účinnost. Z nich bylo 58 pacientů pozitivních na přítomnost mutace RET a 21 negativních. ORR činila 5,0 % u pacientů negativních na přítomnost mutace RET a 41,8 % pacientů s pozitivitou mutace RET. Na základě centrálního zaslepeného hodnocení RET negativních pacientů zahrnutých do Studie 58 bylo ORR 9,5 %.

Vzhledem k výše uvedeným údajům je účinnost vandetanibu u pacientů bez mutace RET považována za nedostatečnou na to, aby mohla převážet rizika spojená s léčbou.

Proto je indikace vandetanibu (uvedená v bodě 4.1 SmPC) omezena na pacienty s mutací RET a bude formulována následovně:

"Přípravek Caprelsa je indikován k léčbě agresivního a symptomatického medulárního karcinomu štítné žlázy (MTC) s mutací RET (rearranged during transfection) u pacientů s neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastazujícím onemocněním.
Přípravek Caprelsa je indikován u dospělých, dospívajících a dětí ve věku 5 let a starších".

Hlášení nežádoucích účinků

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob je třeba hlásit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Hlášení je možné zasílat pomocí tištěného nebo elektronického formuláře dostupného na webových stránkách SÚKL, vše potřebné pro hlášení najdete na: <https://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: farmakovigilance@sukl.cz.

Kontaktní údaje na držitele rozhodnutí o registraci

sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/176a, 109 00 Praha, tel.: 233 086 111, email: cz-info@sanofi.com

Reference:

[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 Souhrn údajů o přípravku (SmPC), aktuálně platný SmPC lze vyhledat na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv v sekci Databáze léků na adrese <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.



MUDr. Helena Průšová

Medical Head of Specialty Care CZ
Country Medical Lead Sanofi CZ