

2022. november 24.

## FONTOS GYÓGYSZERBIZTONSÁGI INFORMÁCIÓ

### Caprelsa® (vandetanib): A javallat korlátozása

Tisztelt Doktornő/Doktor Úr!

Az Sanofi az Európai Gyógyszerügynökséggel és az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézettel (OGYÉI) egyetértésben az alábbiakról tájékoztatják Önt:

#### **Összefoglalás**

- A vandetanib nem alkalmazható azoknál a betegeknél, akiknek RET- (Rearranged during Transfection – transzfekeció alatti átrendeződés) mutációs státusza nem ismert vagy negatív.
- A javallat korlátozása a D4500C00058 számú, randomizált vizsgálat és az OBS14778 számú, megfigyeléses vizsgálat adatain alapszik, amelyekben a vandetanib elégtelen hatását figyelték meg azoknál a betegeknél, akiknél nem mutattak ki RET-mutációt.
- A kezelés megkezdése előtt validált vizsgálatokkal igazolni kell a RET-mutáció meglétét.
- A jelenleg kezelés alatt álló, nem ismert vagy negatív RET státuszú betegeknél, a kezelőorvosnak ajánlott megszakítani a kezelést, figyelembe véve a beteg klinikai választását és a rendelkezésre álló legjobb kezelést.

#### **Háttérinformációk a gyógyszerbiztonsági aggályokról**

A vandetanib 2012-ben kapott feltételes forgalomba hozatali engedélyt, agresszív és tünetekkel járó medullaris pajzsmirigy-carcinoma (MTC) kezelésére olyan betegeknél, akiknek nem reszekálható, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló betegsége van. A javallat a D4200C00058 számú (a továbbiakban 58. számú vizsgálat) randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálaton alapult [1].

Az 58. számú vizsgálatban a feltételes forgalomba hozatali engedély kiadásának idején RET-mutáció-analízist végeztek polimeráz-lánreakción (polymerase chain reaction – PCR) alapuló amplifikáció refrakter mutációs rendszer (Amplification Refractory Mutation System – ARMS) vizsgálatokkal az M918T mutáció tekintetében, valamint direkt DNS-szekvenálást végeztek a mutációk kimutatására a 10-es, 11-es, 13-as, 14-es, 15-ös és 16-os exonon (az M918T mutációs helyei) minden olyan sporadikus betegnél, akinél a DNS rendelkezésre állt (297/298). A RET mutációs státusz 187 (56,5%) betegnél volt pozitív, 138 (41,1%) betegnél ismeretlen és 8 (2,4%) betegnél – köztük 2, vandetanib csoportba tartozó betegnél – pedig negatív. A RET-mutáció negatív betegek nagyon korlátozott száma miatt, a RET-mutációs státusz és a klinikai kimenetel közötti összefüggés nem volt értékelhető. Az alkalmazási előírás 4.1 pontja a következő információt tartalmazta a feltételes forgalomba hozatali engedély kiadásakor: „Azoknál a betegnél, akiknek a transzfekeció alatti átrendeződés (Rearranged during Transfection – RET) mutáció státusza nem ismert vagy negatív, az egyéni terápiás döntés meghozatalát megelőzően figyelembe kell venni, hogy a kezelés kevesebb előnnyel járhat számukra.”

A RET-mutáció negatív betegeknél fennálló előny/kockázat arány pontosabb jellemzése érdekében, a Sanofi lefolytatta a D4200C00104 (OBS14778) számú megfigyeléses vizsgálatot, amelyben értékelték a vandetanibot tünetekkel járó, agresszív, sporadikus, nem reszekálható, és lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus medullaris pajzsmirigy-carcinómában szenvedő RET-mutáció negatív vagy RET-mutáció pozitív betegeknél, valamint a legfrissebben kidolgozott módszerekkel újraértékelték az 58. számú vizsgálat betegeinek RET státuszát.

### **A RET státusz ismételt elemzése az 58. számú vizsgálatban**

Az ismételt elemzést 79 olyan beteg mintáin végezték el, akiket korábban a RET-mutációs státusz „nem ismert” kategóriába soroltak. Az ismételt elemzés során, személyre szabott Taqman teszttel genotipizálták a RET M918T mutációt, és ha rendelkezésre állt megfelelő minta, akkor az egyéb RET-mutációkat. A nem ismert RET mutáció státuszú 79 betegből 69-nél volt elég szövetszövetminta az ismételt elemzés elvégzéséhez. A betegek többségét (69-ből 52-t) átsoroltak a RET-mutációt mutató csoportba, 69-ből 17-nél pedig nem mutattak ki RET mutációt. Az átsorolt, RET-mutációt mutató betegeket hozzáadták azokhoz a betegekhez, akiknél már az első vizsgálatkor kimutatták a RET-mutációt, így a RET-mutációt mutató betegek száma összesen 239 lett (172-nél alkalmaztak vandetanibot és 67-nél placebót). A negatív RET-mutáció státuszú, 17 betegből 11-nél alkalmaztak vandetanibot és 6-nál placebót. A vizsgálati besorolást nem ismerő vizsgálok központi értékelésén alapuló képalkotó vizsgálatok alapján az összesített válaszarány (overall response rate, ORR) a RET-mutációt mutató betegeknél 51,7% volt a vandetanib csoportban és 14,9% a placebo csoportban. Két év után a RET-mutáció pozitív betegek 55,7%-a nem mutatott betegség progressziót a vandetanib csoportban 14,9%-a pedig a placebo csoportban. A RET-mutáció negatív betegeknél az ORR 18,2% volt a vandetanib csoportban (11-ből 2 beteg mutatott választ) 0% pedig a placebo csoportban (6-ből 0 beteg mutatott választ). A vandetanibra választ mutató, RET-mutáció negatív 2 beteg RAS mutációt hordozott. Két év után a RET-mutáció negatív betegek 90%-a nem mutatott betegség progressziót a vandetanib csoportban, 50%-a pedig a placebo csoportban [2].

### **RET státusz elemzés az OBS144778. számú vizsgálatban**

Az OBS144778. számú vizsgálatban az 58. számú vizsgálatban vandetanibbal kezelt azon 47 beteg adatait, akiknél ismételten elemezték a RET státuszt, összevonták az 50, prospektíven és retrospektíven bevont, tünetekkel járó, agresszív, sporadikus, nem reszekálható, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus medullaris pajzsmirigy-carcinómában szenvedő beteg adataival. A leszűrt 97 betegből 79 volt alkalmas hatásosság értékelésre, közülük pedig 58 volt RET-mutáció pozitív és 21 RET-mutáció negatív. Az ORR 5,0% volt a RET-mutáció negatív, 41,8% pedig a RET-mutáció negatív betegeknél. A vizsgálati besorolást nem ismerő vizsgálok általi központi értékelés alapján, az 58. számú vizsgálatban részt vevő, RET-negatív betegeknél az ORR 9,5% volt.

A fenti adatok alapján, a RET-mutáció negatív betegeknél nem elegendő a vandetanib hatása ahhoz, hogy felülmúlja a vandetanib-kezeléssel kapcsolatos kockázatokat.

Következésképpen, a vandetanib (az alkalmazási előírás 4.1 pontjában szereplő) javallata a RET-mutációt mutató betegekre korlátozódik, és az alábbiak szerint módosul:

*„A Caprelsa agresszív és tünetekkel járó, RET- (Rearranged during Transfection – transzfekció alatti átrendeződés) mutációt mutató, medullaris pajzsmirigy-carcinoma (MTC) kezelésére javallott olyan betegeknél, akiknek nem reszekálható, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló betegsége van.*

*A Caprelsa felnőttek, valamint 5 éves vagy idősebb gyermekek és serdülők számára javallott.”*

## **Felhívás mellékhatás-bejelentésre**

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a vandetanibot kapó betegeknél jelentkező, feltételezett mellékhatásokat.

*Kérjük, hogy minden a Capelsaval (vandetanibbal) kapcsolatos mellékhatást vagy mellékhatással járó, vagy azzal nem járó, indikáción túli (off-label) gyógyszerrendelést jelentsen:*

- az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYÉI) honlapján ([https://ogyei.gov.hu/mellekhatasok\\_jelentese](https://ogyei.gov.hu/mellekhatasok_jelentese)) megtalálható online bejelentő felületen (<https://mellekhatas.ogyei.gov.hu/>) keresztül vagy a honlapról letölthető mellékhatásbejelentő lapon, melyet visszaküldhet e-mailben ([adr.box@ogyei.gov.hu](mailto:adr.box@ogyei.gov.hu)), levélben (Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet, 1372 Budapest, Pf. 450),
- vagy a SANOFI-AVENTIS Zrt. részére az alábbi elérhetőségek valamelyikén: telefon: +36-1-505-0050, fax: +36-1-505-0060, e-mail: [Pharmacovigilance-HU@sanofi.com](mailto:Pharmacovigilance-HU@sanofi.com), levelezési cím: 1038 Budapest, Váci út 133. „E” épület 3. emelet.

Kérjük, hogy mellékhatás-bejelentését csak az egyik helyre juttassa el!

További információkért kérjük, keresse a SANOFI-AVENTIS Zrt.-t a +36-1-505-0050 telefonszámon vagy a 1038 Budapest, Váci út 133. „E” épület, 3. emelet címen.

## **Hivatkozások**

- [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] A CAPRELSA EMA által jóváhagyott alkalmazási előírása (5.1 pont – 4. táblázat [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221128157315/anx\\_157315\\_hu.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221128157315/anx_157315_hu.pdf))

Tisztelettel:



Dr. Horváth Attila  
orvosigazgató