

16 grudnia 2022

Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia

Caprelsa (wandetanib), 100 mg, 300 mg, tabletki powlekane: ograniczenie wskazania do stosowania

Szanowni Państwo,

Firma Sanofi, działając w porozumieniu z Europejską Agencją Leków (EMA) i Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych pragnie przekazać następujące informacje:

Podsumowanie

- **Wandetanibu nie należy podawać pacjentom, u których status mutacji RET (*ang. Rearranged During Transfection*) nie jest znany bądź jest negatywny.**
- **Ograniczenie wskazania do stosowania produktu leczniczego jest oparte na danych z randomizowanego badania D4500C00058 oraz z badania obserwacyjnego OBS14778, które pokazały niewystarczającą aktywność wandetanibu u pacjentów bez zidentyfikowanej mutacji RET.**
- **Przed rozpoczęciem leczenia wandetanibem należy potwierdzić obecność mutacji RET za pomocą zwalidowanego testu.**
- **W przypadku pacjentów aktualnie otrzymujących leczenie, u których status mutacji RET pozostaje nieznany lub jest negatywny, zaleca się przerwanie leczenia, uwzględniając ocenę klinicznej odpowiedzi pacjenta oraz najlepszych dostępnych opcji terapeutycznych.**

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W 2012 r. wandetanib uzyskał warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w leczeniu agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy (*ang. Medullary Thyroid Cancer - MTC*). Wskazanie to oparte było na wynikach randomizowanego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo badania D4200C00058 (zwanym dalej badaniem 58) [1].

W badaniu 58 badanie mutacji RET było, na czas wydania pozwolenia warunkowego, prowadzone z zastosowaniem łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR) w oparciu o system amplifikacji mutacji (*ang. Amplification Refractory Mutation System - ARMS*) testu do wykrycia mutacji M918T i bezpośredniego sekwencjonowania łańcucha DNA do wykrycia mutacji w sekwencjach 10, 11, 13, 14, 15 i 16 (pozycja mutacji M918T) u wszystkich pacjentów, których materiał DNA był dostępny (297/298). Status mutacji RET był pozytywny u 187 pacjentów (56,5%), nieznany u 138 (41,1%) i negatywny u 8 pacjentów (2,4%), w tym 2 pacjentów w grupie leczonej wandetanibem. Ze względu na bardzo ograniczoną liczbę pacjentów bez mutacji RET nie udało się ocenić korelacji pomiędzy statusem mutacji RET a wynikiem klinicznym. W momencie uzyskania pozwolenia warunkowego w punkcie 4.1 Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dodano następującą informację: „U pacjentów, u których nie wykryto mutacji RET lub uzyskano wynik negatywny, możliwe jest uzyskanie mniejszej skuteczności leku, co należy rozważyć przed podjęciem decyzji o leczeniu pacjenta”.

Aby lepiej określić stosunek korzyści do ryzyka u pacjentów bez mutacji RET, firma Sanofi przeprowadziła badanie D4200C00104 (OBS14778) – badanie obserwacyjne oceniające wandetanib u pacjentów z objawowym, agresywnym, sporadycznym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym/ przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy bez mutacji RET oraz z mutacją RET, oraz ponowną analizę statusu mutacji RET w badaniu 58, wykorzystując do tego najnowsze metodologie.

Ponowna analiza statusu mutacji RET w badaniu 58

Przeprowadzono ponowną analizę próbek pobranych od 79 pacjentów, których wcześniej sklasyfikowano jako osoby z nieznanym statusem mutacji RET. Ponowna analiza mutacji genu RET M918T została wykonana przy użyciu sondy typu TaqMan, a gdy dostępny był odpowiedni materiał, przeprowadzono sekwencjonowanie z wykorzystaniem technologii Illumina w celu wykazania wszelkich innych mutacji RET. W przypadku 69 z 79 pacjentów o nieznanym statusie mutacji RET stwierdzono wystarczającą ilość próbki tkanki aby przeprowadzić ponowną analizę. Większość pacjentów została przeklasyfikowana na posiadających mutację RET (52/69), a u 17/69 pacjentów nie wykryto mutacji RET. Pacjentów przeklasyfikowanych jako posiadających mutację RET zgrupowano z pacjentami, których początkowo zidentyfikowano jako osoby z mutacją RET, co dało całkowitą liczbę 239 pacjentów z mutacją RET (172 leczonych wandetanibem i 67 przyjmujących placebo). W grupie 17 pacjentów bez mutacji RET było 11 osób leczonych wandetanibem i 6 osób otrzymujących placebo. Wykorzystując zaślepiiony centralny przegląd wyników badań obrazowych, uzyskano całkowity odsetek obiektywnych odpowiedzi wynoszący 51,7% w grupie leczenia wandetanibem i 14,9% w grupie placebo u pacjentów z mutacją RET. Po 2 latach progresja choroby nie wystąpiła u 55,7% pacjentów z mutacją RET, leczonych wandetanibem i 14,9% pacjentów przyjmujących placebo. U pacjentów bez mutacji RET całkowity odsetek obiektywnych odpowiedzi wynosił odpowiednio 18,2% w grupie leczonej wandetanibem (odpowiedź u 2 z 11 pacjentów) i 0% w grupie placebo (odpowiedź u 0 z 6 pacjentów). Obydwaj pacjenci bez mutacji RET, z odpowiedzią na wandetanib, mieli mutację RAS. Po 2 latach progresja choroby nie wystąpiła u 90%



pacjentów bez mutacji RET, leczonych wandetanibem i u 50% pacjentów przyjmujących placebo [2].

Analiza statusu mutacji RET w badaniu OBS14778

W badaniu OBS14778 dane dotyczące 47 pacjentów leczonych wandetanibem z badania 58, u których przeprowadzono ponowną analizę statusu mutacji RET, połączono z danymi 50 prospektywnie i retrospektywnie zrekrutowanych pacjentów z objawowym, agresywnym, sporadycznym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym/przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy. Ogółem przebadano 97 pacjentów, a 79 można było ocenić pod kątem skuteczności, wśród nich było 58 pacjentów z mutacją RET i 21 bez mutacji RET. Całkowity odsetek obiektywnych odpowiedzi wynosił 5,0% u pacjentów bez mutacji RET i 41,8% u pacjentów z mutacją RET. Po zastosowaniu zaślepionej oceny centralnej u pacjentów bez mutacji RET, włączonych do badania 58, całkowity odsetek obiektywnych odpowiedzi był na poziomie 9,5%.

W świetle powyższych danych uważa się, że aktywność wandetanibu jest niewystarczająca do zrównoważenia ryzyka związanego z leczeniem wandetanibem u pacjentów bez mutacji RET.

W związku z tym wskazanie do stosowania wandetanibu (zawarte w punkcie 4.1 ChPL) zostaje ograniczone do pacjentów z mutacją RET i brzmi następująco:

„Produkt Caprelsa jest wskazany w leczeniu agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy (ang. Medullary Thyroid Cancer - MTC) z mutacją RET (ang. Rearranged During Transfection).

Produkt Caprelsa jest wskazany u dorosłych pacjentów, dzieci i młodzieży w wieku 5 lat i starszych”.

Piśmiennictwo:

[1] Wells SA, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M i wsp. 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] Charakterystyka produktu leczniczego CAPRELSA

<https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h749.htm>

Zgłaszanie działań niepożądanych

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Caprelsa zgodnie z zasadami zgłaszania działań niepożądanych za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa
tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309



strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Formularz zgłoszenia działania niepożądanego dostępny jest również na stronie: www.urpl.gov.pl

Podejrzewane działania niepożądane można również zgłaszać do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego w Polsce:

Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

ul. Bonifraterska 17, 00-203 Warszawa

tel.: 22 280 00 00

www.sanofi.pl

W przypadku dalszych pytań lub potrzeby uzyskania dodatkowych informacji prosimy o kontakt pod numer telefonu: 22 280 00 00.

Z poważaniem,

A handwritten signature in black ink, reading 'Agnieszka Piasecka' in a cursive script.

Agnieszka Piasecka

Menadżer ds. medycznych

Sanofi-Aventis Sp. z o.o.