



23. Desember 2022

▼ Caprelsa® (vandetanib): Begrensning av indikasjon

Kjære helsepersonell,

I samarbeid med Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) og Statens legemiddelverk ønsker Sanofi å informere om følgende:

Sammendrag

- **Vandetanib skal ikke administreres til pasienter som har ukjent eller negativ RET (rearranged during transfection)-mutasjonsstatus**
- **Endringen av indikasjonen er basert på data fra den randomiserte studien D4500C00058 og observasjonsstudien OBS14778, som viste utilstrekkelig vandetanib-aktivitet hos pasienter uten identifiserte RET-mutasjoner.**
- **Tilstedeværelse av RET-mutasjoner bør fastslås av en validert test før behandlingsstart med vandetanib.**
- **For pasienter som er under behandling på nåværende tidspunkt og som har ukjent eller negativ RET-status, bør behandlende lege vurdere seponering ut fra en individuell nytte/risiko-balanse for pasienten, og annen tilgjengelig behandling"?**

Bakgrunnsinformasjon

I 2012 ble det utstedt en betinget markedsføringstillatelse (MT) for vandetanib til behandling av aggressiv og symptomatisk medullær tyreoidakreft hos pasienter med inoperabel, lokalavansert eller metastatisk sykdom. Indikasjonen var basert på D4200C00058, en randomisert, dobbelt-blind placebokontrollert studie (referert til som studie 58)¹.

I studie 58 ble RET-mutasjonstesting på tidspunktet for betinget MT utført ved å bruke polymerase-kjedereaksjon (PCR)-basert Amplification Refractory Mutation System (ARMS) test for M918T-mutasjonen, og direkte sekvensering av DNA for mutasjoner i ekson 10, 11, 13, 14, 15 og 16 (setet for M918T-mutasjon hos alle sporadiske pasienter hvor DNA var tilgjengelig (297/298). RET-mutasjonsstatus var positiv hos 187 pasienter (56,5%), ukjent hos 138 (41,4%) og negativ hos 8 pasienter (2,4%), inkludert 2 pasienter i vandetanib-gruppen. Grunnet det svært begrensede antallet pasienter uten en RET-mutasjon kunne ikke en sammenheng mellom RET-mutasjonsstatus og klinisk relevant effekt vurderes. Følgende informasjon ble lagt til i preparatomtalens avsnitt 4.1 på tidspunktet for betinget MT: «Hos pasienter der RET-mutasjonsstatus (Rearranged during Transfection) ikke er kjent eller er negativ, må en mulig mindre nytte tas med i betraktningen før en individuell avgjørelse om behandling tas».

For å bedre karakterisere nytte/risikoen hos RET-mutasjonsnegative pasienter, utførte

Sanofi studie D4200C00104 (OBS14778), en observasjonsstudie som evaluerte vandetanib hos RET-mutasjonsnegative og RET-mutasjonspositive pasienter med symptomatisk, aggressiv, sporadisk, inoperabel og lokalavansert/metastatisk medullær tyreoideakreft. I tillegg gjennomførte Sanofi en reanalyse av RET-status i studie 58, med bruk av de nyligst utviklede metodene.

RET-status reanalyse i studie 58

En reanalyse ble utført på prøvene til 79 pasienter som tidligere hadde blitt klassifisert som RET-mutasjon «ukjent». Reanalysen ble utført med en tilpasset TaqMan-probe for å genotype RET-M918T-mutasjonen. Når tilstrekkelig materiale var tilgjengelig, ble sekvensering gjort ved bruk av Illumina-teknologi for å finne andre RET-mutasjoner. Av de 79 pasientene med ukjent RET-mutasjonsstatus hadde 69 tilstrekkelig vevsprøve til å gjennomføre en reanalyse. De fleste pasientene ble reklassifisert som RET-mutanter (52/69), mens hos 17/69 pasienter ble det ikke funnet RET-mutasjoner. Pasienter reklassifisert som RET-mutanter ble samlet med pasienter som til å begynne med ble klassifisert som RET-mutanter. Det førte til et totalt antall på 239 pasienter med RET-mutasjoner (172 behandlet med vandetanib og 67 behandlet med placebo). Av de 17 RET-mutasjonsnegative pasientene, ble 11 behandlet med vandetanib og 6 med placebo. Ved bruk av blindet sentral gjennomgang (blinded central review) av bildedata, var objektiv responsrate (ORR) 51,7 % i vandetanib-gruppen sammenlignet med 14,9 % i placebo-gruppen hos pasienter med en RET-mutasjon. Ved 2 år hadde 55,7 % av RET-mutasjonspositive pasienter behandlet med vandetanib ingen sykdomsprogresjon versus 40,1 % av RET-mutasjonspositive pasienter behandlet med placebo. Hos RET-mutasjonsnegative pasienter var ORR 18,2 % i vandetanib-gruppen (respons hos 2 av 11 pasienter) og 0 % i placebo-gruppen (respons hos 0 av 6 pasienter). De to RET-mutasjonsnegative pasientene med en respons på vandetanib var bærere av en RAS-mutasjon. Ved 2 år hadde 90 % av RET-mutasjonsnegative pasienter behandlet med vandetanib ingen sykdomsprogresjon versus 50 % av RET-mutasjonsnegative pasienter behandlet med placebo².

RET-status analyse i studie OBS14778

I studie OBS14778 ble data fra 47 pasienter behandlet med vandetanib fra studie 58, som hadde fått sin RET-status reanalysert, samlet med 50 prospektive og retrospektivt inkluderte pasienter med symptomatisk, aggressiv, sporadisk, inoperabel, lokalavansert/metastatisk medullær tyreoideakreft. Det ble gjennomført screening av totalt 97 pasienter, og 79 pasienter var evaluerbare for effekt, av disse var 58 RET-mutasjonspositive og 21 RET-mutasjonsnegative. ORR var 5,0 % hos RET-mutasjonsnegative pasienter og 41,8 % hos RET-mutasjonspositive pasienter. ORR var 9,5 % når blindet sentral gjennomgang ble gjort for de RET-mutasjonsnegative pasientene inkludert i studie 58.

På bakgrunn av ovennevnte data blir aktiviteten til vandetanib vurdert som utilstrekkelig for å oppveie for risikoen assosiert med vandetanib-behandling hos RET-mutasjonsnegative pasienter.

Som en konsekvens blir indikasjonen til vandetanib (se avsnitt 4.1 i preparatomtalen) begrenset til RET-muterte pasienter, og vil være som følger:

Caprelsa er indisert for behandling av aggressiv og symptomatisk RET (Rearranged during transfection)-mutert medullær tyreoideakreft (MTC) hos pasienter med inoperabel, lokalavansert eller metastatisk sykdom.

Caprelsa er indisert hos voksne, ungdom og barn fra 5 år og oppover.

Oppfordring om å melde mistenkte bivirkninger

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig.

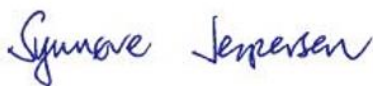
Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk:

<http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema>

Kontaktinformasjon

Ved spørsmål, kontakt Sanofi på telefon 46 91 80 01 (kl 10-14) eller via e-post: medinfo-norge@sanofi.com

Med vennlig hilsen



Synnøve Jespersen

Country Medical Lead
sanofi-aventis Norge AS

Referanser:

- 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 preparatomtale (pkt. 5.1-Tabell 4). Tilgjengelig på <https://www.legemiddelsok.no> og på nettstedet til det Europeiske legemiddelkontoret https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/caprelsa-epar-product-information_no.pdf