

Informationsbrev till hälso- och sjukvårdspersonal

Caprelsa® (vandetanib): Begränsning av indikation

Till hälso- och sjukvårdspersonal,

I samråd med Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) och Läkemedelsverket vill Sanofi informera om följande:

Sammanfattning

- **Vandetanib ska inte administreras till patienter som är RET (Rearranged during Transfection) mutationsnegativa, eller där förekomsten av RET-mutation inte är känd.**
- **Begränsningen av indikationen baseras på data från den randomiserade studien D4500C00058 och observationsstudien OBS14778 som visar otillräcklig effekt av vandetanib hos patienter utan identifierade RET-mutationer.**
- **Innan behandling med vandetanib påbörjas ska förekomsten av RET-mutationen fastställas med ett validerat test.**
- **För patienter som för närvarande får behandling och vars RET-status är okänd eller negativ, rekommenderas hälso- och sjukvårdspersonal att avbryta behandlingen med hänsyn till patienternas kliniska svar och den bästa tillgängliga behandlingen.**

Bakgrundsinformation

År 2012 fick vandetanib ett villkorat godkännande för försäljning för behandling av aggressiv och symtomatisk medullär tyreoideacancer (MTC) hos patienter med icke-resektabel lokalt avancerad eller metastaserande sjukdom. Indikationen baserades på den randomiserade, dubbelblinda placebokontrollerade studien D4200C00058 (hänvisad som studie 58) [1].

I studie 58 gjordes RET-mutationstestning vid tidpunkten för villkorat godkännande för försäljning med analysmetoden Amplification Refractory Mutation System (ARMS), som baserar sig på polymeraskedjereaktion, för M918T-mutationen och med direkt sekvensering av DNA för mutationer i exonerna 10, 11, 13, 14, 15 och 16 (läge för M918T-mutation). Testningen gjordes hos alla sporadiska patienter för vilka DNA fanns tillgängligt (297/298). RET-mutationsstatus var positiv hos 187 patienter (56,5 %), okänd hos 138 patienter (41,1 %) och negativ hos 8 patienter (2,4 %), inklusive 2 patienter i vandetanibgruppen. På grund av det mycket begränsade antalet patienter utan RET-mutation kunde en korrelation mellan RET-mutationsstatus och kliniskt utfall inte utvärderas. Den följande informationen lades till i produktresumén, i avsnitt 4.1 vid tidpunkten för villkorat godkännande för försäljning: *”Vid ställningstagande till behandling hos patienter som är RET (Rearranged during Transfection) mutationsnegativa, eller där förekomsten av RET-mutation inte är känd, ska man beakta att nyttan av behandlingen kan vara lägre.”*

För att bättre karakterisera nytta-riskförhållandet hos RET-mutationsnegativa patienter genomförde Sanofi studien D4200C00104 (OBS14778), en observationsstudie för att utvärdera vandetanib hos RET-mutationsnegativa och RET-mutationspositiva patienter med symtomatisk, aggressiv, sporadisk, icke-resektabel och lokalt avancerad/metastaserande medullär tyreoideacancer (MTC) och fortsatte med en

omanalys av RET-status i studien 58 med de nyaste metoderna.

Omanalys av RET-status i studie 58

En omanalys utfördes på prover från 79 patienter vars RET-mutationsstatus tidigare hade kategoriserats som "okänd". Omanalysen utfördes med en anpassad Taqman-analys för genotypning av RET M918T-mutationen, och när tillräckligt med material var tillgängligt användes Illumina-teknik för sekvensering för att påvisa eventuella andra RET-mutationer. Av de 79 patienter med okänd RET-mutationsstatus hade 69 tillräckligt med vävnadsprov för omanalys. De flesta patienter (52/69) omklassificerades som RET-mutationspositiva. Hos 17/69 patienter hittades ingen RET-mutation. Patienter som omklassificerats som RET-mutationspositiva poolades med patienter som initialt var identifierade som RET-mutationspositiva, vilket ledde till totalt 239 RET-mutationspositiva patienter (172 behandlades med vandetanib och 67 med placebo). Av de 17 RET-mutationsnegativa patienterna behandlades 11 med vandetanib och 6 med placebo. Baserat på blindad central granskning av bilddiagnostiska undersökningar var den totala svarsfrekvensen (ORR) 51,7 % i vandetanibgruppen jämfört med 14,9 % i placebogrupperna hos patienter med RET-mutation. Vid 2 år hade sjukdomen inte framskridit hos 55,7 % av de RET-mutationspositiva patienterna som behandlats med vandetanib jämfört med 14,9 % av de RET-mutationspositiva patienterna som behandlats med placebo. Hos RET-mutationsnegativa patienter var ORR 18,2 % i vandetanibgruppen (svar hos 2 av 11 patienter) och 0 % i placebogrupperna (svar hos 0 av 6 patienter). De två RET-mutationsnegativa patienterna med svar på vandetanib hade en RAS-mutation. Vid 2 år hade sjukdomen inte framskridit hos 90 % av de RET-mutationsnegativa patienterna som behandlats med vandetanib jämfört med 50 % av de RET-mutationsnegativa patienterna som behandlats med placebo[2].

Analys av RET-status i studie OBS14778

I studien OBS14778 poolades data från 47 patienter som behandlats med vandetanib från studie 58, och vars RET-status omanalyserades, med data från 50 prospektivt och retrospektivt rekryterade patienter med symtomatisk, aggressiv, sporadisk, icke-resektabel, lokalt avancerad/metastaserande medullär tyreoidcancer (MTC). Totalt screenades 97 patienter och 79 utvärderades med avseende på effekt, varav 58 var RET-mutationspositiva och 21 var RET-mutationsnegativa. ORR var 5,0 % hos RET-mutationsnegativa patienter och 41,8 % hos RET-mutationspositiva patienter. Baserat på blindad central granskning av RET-mutationsnegativa patienter inkluderade i studie 58 var ORR 9,5 %.

Med avseende på ovanstående data anses effekten av vandetanib vara otillräcklig för att nyttan skulle uppväga riskerna med behandlingen med vandetanib hos RET-mutationsnegativa patienter.

Därför begränsas indikationen för vandetanib (inkluderad i avsnitt 4.1 i produktresumén) till RET-mutationspositiva patienter enligt följande:

"Caprelsa är indicerat för behandling av aggressiv och symtomatisk RET-mutationspositiv medullär tyreoidcancer (MTC) hos patienter med icke-resektabel lokalt avancerad eller metastaserande sjukdom. Caprelsa är indicerat hos vuxna samt barn och ungdomar från 5 års ålder."

Rapportering av biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning hos patienter som får vandetanib.

Hälso- och sjukvårdspersonal ska rapportera eventuella biverkningar eller annan off-label användning med eller utan biverkningar som misstänks ha samband med användning av Caprelsa (vandetanib) i enlighet med det nationella systemet för spontanrapportering:

Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Ytterligare information

Om du har några frågor eller behöver ytterligare information, kontakta Medicinsk information på Sanofi AB, tel: 08-634 50 00 eller infoavd@sanofi.com.

Med vänlig hälsning
Sanofi AB



Sven Olof Strömblad
Medical Advisor, Medical North Europe

Referenser:

[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 produktresumé (avsnitt 5.1 -Tabell 4, <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20101026000129&docType=6&scrollTop=500#list-of-contents>)