

Caprelsa® (vandetanib): Begrænsning af indikation

Kære sundhedsperson,

Efter aftale med Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) og Lægemiddelstyrelsen vil Sanofi gerne informere om følgende:

Resumé

- **Vandetanib bør ikke administreres til patienter, hvis status for RET-mutationer (RET – *rearranged during transfection*, omlejret under transfektion) ikke er kendt eller er negativ.**
- **Begrænsningen af indikationen er baseret på data fra det randomiserede studie D4500C00058 og observationsstudiet OBS14778, der viser utilstrækkelig aktivitet af vandetanib hos patienter, der ikke har bekræftede RET-mutationer.**
- **Før behandlingen med vandetanib påbegyndes, bør tilstedeværelsen af en RET-mutation bekræftes med en valideret test.**
- **Hos patienter, der i øjeblikket er under behandling, og hvis RET-status fortsat ikke er kendt eller er negativ, anbefales det, at behandlingen seponeres under hensyntagen til patientens kliniske respons og den bedst tilgængelige behandling.**

Baggrund for denne information

I 2012 blev der givet en betinget markedsføringstilladelse (CMA - *Conditional Marketing Authorisation*) til vandetanib til behandling af aggressiv og symptomatisk medullær thyreoideacancer (MTC) hos patienter med inoperabel, lokalt fremskreden eller metastatisk sygdom. Indikationen var baseret på det randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede studie D4200C00058 (benævnt studie 58) [1]. I studie 58 blev RET-mutationstest på tidspunktet for CMA udført ved hjælp af ARMS-analysen (*Amplification Refractory Mutation System*) baseret på PCR-test for M918T-mutationen og direkte DNA-sekventering for mutationer i exon 10, 11, 13, 14, 15 og 16 (stedet for M918T-mutation) hos alle enkeltpatienter med tilgængeligt DNA (297/298). RET-mutationsstatus var positiv hos 187 patienter (56,5 %), ikke kendt hos 138 patienter (41,1 %) og negativ hos 8 patienter (2,4 %), inklusive 2 patienter i vandetanib-gruppen. På grund af det meget begrænsede antal patienter uden en RET-mutation, kunne en sammenhæng mellem RET-mutationsstatus og det kliniske resultat ikke evalueres. Følgende information blev tilføjet i produktresuméet pkt. 4.1 på tidspunktet for CMA: "*Hos patienter, hvis status for RET-mutationer (RET = rearranged during transfection, omlejret under transfektion) ikke er kendt eller er negativ, bør der tages højde for en mulig mindre fordel for individuel behandlingsbeslutning*".

For bedre at karakterisere benefit/risk-forholdet hos patienter med negativ RET-mutationsstatus udførte Sanofi studie D4200C00104 (OBS14778), som var et observationsstudie, der evaluerede vandetanib hos RET-mutation-negative og RET-mutation-positive patienter med symptomatisk, aggressiv, sporadisk, inoperabel og lokalt fremskreden/metastatisk MTC og fortsatte med en re-analyse af RET-status i studie 58 ved brug af de senest udviklede metodologier.

RET-status re-analyse i studie 58

Der blev udført en re-analyse af prøverne fra 79 patienter, der tidligere var kategoriseret som RET-mutation "ikke kendt". Re-analysen blev udført med en Taqman-analyse til genotypebestemmelse af RET-M918T-mutationen, og når der var tilstrækkeligt materiale tilgængeligt, blev der foretaget sekventering ved hjælp af Illumina-teknologi for at afsløre eventuelle andre RET-mutationer. Ud af de 79 patienter med ikke kendt RET-mutationsstatus havde 69 tilstrækkeligt vævsmateriale til at få foretaget en re-analyse. De fleste patienter blev omklassificeret som RET-mutation-positive (52/69), mens 17/69 patienter ikke fik påvist nogen RET-mutation. Patienter, der blev omklassificeret som RET-mutation-positive, blev sammenlagt med de patienter, der oprindeligt blev påvist som RET-mutation-positive, hvilket medførte et samlet antal på 239 RET-mutation-positive patienter (172 behandlet med vandetanib og 67 behandlet med placebo). Ud af de 17 RET-mutation-negative patienter blev 11 behandlet med vandetanib og 6 med placebo. Baseret på en blindet, central gennemgang af billeddata var den samlede objektive responsrate (ORR) 51,7 % i vandetanib-gruppen sammenlignet med 14,9 % i placebogruppen hos patienter med en RET-mutation. Efter 2 år havde 55,7 % af de RET-mutation-positive patienter, som blev behandlet med vandetanib, ingen sygdomsprogression versus 40,1 % af de RET-mutation-positive patienter, som fik placebo. Hos de RET-mutation-negative patienter var ORR 18,2 % i vandetanib-gruppen (respons hos 2 ud af 11 patienter) og 0 % i placebogruppen (respons hos 0 ud af 6 patienter). De to RET-mutation-negative patienter med respons på vandetanib var bærere af en RAS-mutation. Efter 2 år havde 90 % af de RET-mutation-negative patienter, som blev behandlet med vandetanib, ingen sygdomsprogression versus 50 % af de RET-mutation-negative patienter, som fik placebo [2].

RET status-analyse i studie OBS14778

I studie OBS14778 blev data fra 47 patienter behandlet med vandetanib i studie 58, som fik deres RET-status re-analyseret, sammenlagt med 50 prospektivt og retrospektivt inkluderede patienter med symptomatisk, aggressiv, sporadisk, inoperabel, lokalt fremskreden/metastatisk MTC. I alt 97 patienter blev screenet og 79 kunne evalueres for effekt, hvoraf 58 var RET-mutation-positive og 21 var RET-mutation-negative. ORR var 5,0 % for RET-mutation-negative patienter og 41,8 % for RET-mutation-positive patienter. ORR var 9,5 % baseret på blindet, central gennemgang af de RET-mutation-negative patienter inkluderet i studie 58.

Set i lyset af de ovenstående data anses aktiviteten af vandetanib for at være utilstrækkelig til at opveje de risici, der er forbundet med vandetanib-behandling hos RET-mutation-negative patienter.

Som følge heraf begrænses vandetanibs indikation (inkluderet i pkt. 4.1 i produktresuméet) til RET-mutation-positive patienter, hvor ordlyden vil være:

"Caprelsa er indiceret til behandling af aggressiv og symptomatisk omlejet under transfektion (RET) mutant medullær thyreoideacancer (MTC) hos patienter med inoperabel lokalt fremskreden eller metastatisk sygdom.

Caprelsa er indiceret til voksne, børn og unge fra 5 år og derover."

Indberetning af bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger hos patienter der får vandetanib.

Sundhedspersoner bør indberette alle formodede bivirkninger eller enhver *off-label* brug med eller uden bivirkninger, der formodes at være forbundet med brugen af Caprelsa (vandetanib) via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

Virksomhedens kontaktoplysninger

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Holland

Dansk repræsentant:

Sanofi A/S, Lyngbyvej 2, 2100 København Ø.

E-mail: medinfo.dk@sanofi.com

Tlf: +45 45 16 70 00

Med venlig hilsen

3. marts 2023



Lasse Tengbjerg Hansen

Country Medical Lead Sanofi A/S Denmark,

Nordic Medical Lead Neurology & Immunology

Referencer:

[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 EMA Summary of Product Characteristics (Section 5.1-Table 4- Available from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/caprelsa-epar-product-information_da.pdf)