

VAŽNE INFORMACIJE O LEKU

Januar 2023.

PISMO ZDRAVSTVENIM RADNICIMA

Caprelsa ▼ (vandetanib): Važne informacije o ograničenju terapijske indikacije

Poštovani,

AMICUS SRB d.o.o, u saradnji sa Agencijom za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) želi da Vas obavesti o sledećem:

Sažetak

- Vandetanib se ne sme primenjivati kod pacijenata kod kojih status mutacije protoonkogeno RET (*eng. Rearranged during Transfection, RET*) nije poznat ili je negativan.
- Ograničenje indikacije je zasnovano na podacima dobijenim iz randomizovane studije D4500C00058 i opservacione studije OBS14778, koje pokazuju nedovoljnu aktivnost vandetaniba kod pacijenata bez identifikovanih mutacija protoonkogeno RET.
- Pre početka lečenja vandetanibom, prisustvo mutacije protoonkogeno RET treba utvrditi validiranim testom.
- Za pacijente koji se trenutno leče i za koje status mutacije protoonkogeno RET nije nepoznat ili je negativan, zdravstvenim radnicima se preporučuje da prekinu lečenje uzimajući u obzir sopstvenu procenu kliničkog odgovora pacijenta i najboljeg raspoloživog lečenja.

Dodatne informacije

U Evropskoj uniji je 2012. godine izdata uslovna dozvola za stavljanje u leka Caprelsa u promet (*engl. Conditional Marketing Authorisation, CMA*) za lečenje agresivnog i simptomatskog medularnog karcinoma štitaste žlezde kod pacijenata sa neoperabilnom lokalno uznapredovalom ili metastatskom bolešću. Indikacija je zasnovana na randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj studiji D4200C00058 (navedena kao studija 58) [1].

U studiji 58, koja je sprovedena u periodu važenja uslovne dozvole za lek, testiranje mutacije RET je obavljeno korišćenjem testa *Amplification Refractory Mutation System (ARMS)* zasnovanog na lančanoj reakciji polimeraze (*engl. polymerase chain reaction, PCR*) za mutaciju M918T i direktnog sekvenciranja DNK za mutacije u egzonima 10, 11, 13, 14, 15 i 16 (*mesto mutacije M918T*) na svim sporadičnim pacijentima kod kojih je DNK bila dostupna (297/298). Status RET mutacije bio je pozitivan kod 187 pacijenata (56,5%), nepoznat kod 138 (41,1%) i negativan kod 8 pacijenata (2,4%), uključujući 2 pacijenta u grupi koja je primala vandetanib. Zbog vrlo ograničenog broja pacijenata bez RET mutacije, nije se mogla proceniti korelacija između statusa RET mutacijeliničog ishoda. Sledeće informacije su bile dodate u Sažetak karakteristika leka u delu

4.1 u periodu CMA-a: „Kod pacijenata kod kojih status mutacije protoonkogeni RET nije poznat ili je negativan, pre donošenja odluke o terapiji za svakog pojedinačno pacijenta treba uzeti u obzir moguću manju korist od lečenja“.

Da bi se bolje okarakterisao odnos koristi i rizika kod pacijenata sa negativnom RET mutacijom, kompanija Sanofi, kao proizvođač leka Caprelsa, sprovela je opservacionu studiju D4200C00104 (OBS14778), koja procenjuje primenu vandetaniba kod pacijenata sa negativnom RET mutacijom i pozitivnom RET mutacijom sa simptomatskim, agresivnim, sporadičnim, neoperabilnim i lokalno uznapredovalim/metastatskim karcinomom štitaste žlezde. Tekođe, sprovedena je ponovna analiza RET statusa u studiji 58, koristeći najnovije razvijene metodologije.

Ponovna analiza RET statusa u studiji 58

Sprovedena je ponovna analiza uzoraka kod 79 pacijenata kod kojih je prethodno RET mutacija bila kategorisana kao „nepoznata“. Ponovna analiza je izvršena pomoću prilagođenog Taqmanovog testa za genotip mutacije RET M918T. Kada je bio dostupan odgovarajući materijal, preduzeto je sekvenciranje korišćenjem Illumina tehnologije da bi se otkrile bilo koje druge mutacije RET. Od 79 pacijenata sa nepoznatim statusom RET mutacije, kod 69 pacijenata je bilo dovoljno uzorka tkiva da omogući ponovnu analizu. Kod većine pacijenata je utvrđena RET mutacija (52 od 69), dok kod 17 od 69 pacijenata nije otkrivena RET mutacija. Kod pacijenta kod koji je utvrđena RET mutacija objedinjeni su sa onim pacijentima koji su prvobitno identifikovana RET mutacija, što je dovelo do ukupnog broja od 239 pacijenata sa RET mutacijom (172 lečenih vandetanibom i 67 lečenih placebom). Od 17 pacijenata negativnih na RET mutaciju, 11 je lečeno vandetanibom, a 6 placebom. Korišćenjem slepog centralnog pregleda slika, ukupna stopa odgovora (engl. Overall Response Rate, ORR) bila je 51,7% u grupi koja je primala vandetanib u poređenju sa 14,9% u placebo grupi kod pacijenata sa RET mutacijom. Nakon dve godine, 55,7% pacijenata pozitivnih na RET mutacije lečenih vandetanibom nije imalo progresiju bolesti u odnosu na 14,9% pacijenata pozitivnih na RET mutaciju lečenih placebom. Kod pacijenata negativnih na RET mutaciju, ORR je bio 18,2% u grupi lečenih vandetanibom (odgovor kod 2 od 11 pacijenata) i 0% u placebo grupi (odgovor kod 0 od 6 pacijenata). Dva pacijenta negativna na RET mutaciju sa odgovorom na vandetanib su nosili RAS mutaciju. Nakon dve godine, 90% pacijenata negativnih na RET mutaciju lečenih vandetanibom nije imalo progresiju bolesti u odnosu na 50% pacijenata negativnih na RET mutaciju lečenih placebom [2].

Analiza RET statusa u studiji OBS14778

U studiji OBS14778, podaci od 47 pacijenata lečenih vandetanibom iz studije 58 kojima je ponovo analiziran RET status, objedinjeni su sa 50 prospektivno i retrospektivno uključenih pacijenata sa simptomatskim, agresivnim, sporadičnim, neoperabilnim, lokalno uznapredovalim/metastatskim medularnim karcinomom štitaste žlezde. Ukupno, 97 pacijenata je pregledano i kod 79 pacijenata je bilo moguće proceniti efikasnost, od kojih je 58 pacijenata bilo pozitivno na RET mutaciju, a 21 pacijent je bio negativan na RET mutaciju. ORR je bio 5,0% za pacijente negativne na RET mutaciju i 41,8% za pacijente pozitivne na RET mutaciju. Kada se koristi slepi centralni pregled za RET negativne pacijente uključene u studiju 58, ORR je bio 9,5%.

Obzirom na gore navedene podatke, aktivnost vandetaniba se smatra nedovoljnom da nadmaši rizike povezane sa lečenjem vandetanibom kod pacijenata sa negativnom RET mutacijom.

Shodno tome, indikacija vandetaniba (uključena u odeljku 4.1 EU Sažetka karakteristika leka) je ograničena na pacijente sa RET mutacijom i glasiće: „Lek Caprelsa je indikovano za lečenje agresivnog i simptomatskog medularnog karcinoma štitaste žlezde sa mutacijom protoonkogena RET (*engl. Rearranged during Transfection, RET*) kod pacijenata sa neoperabilnom lokalno uznapredovalom ili metastatskom bolešću. Lek Caprelsa je indikovano kod odraslih, dece i adolescenata uzrasta od 5 godina i starijih“.

Lek Caprelsa nije registrovan u Republici Srbiji ali je uvezen na osnovu rešenja o uvozu leka koji nema dozvolu a u svrhu lečenja određenog pacijenta ili grupe pacijenata.

Poziv na prijavljivanje neželjenih reakcija

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek prijave Nacionalnom centru za farmakovigilancu ALIMS-a:

- popunjavanjem *online* obrasca za prijavljivanje neželjenih reakcija koji je dostupan na internet stranama ALIMS-a (www.alims.gov.rs)
- popunjavanjem obrasca za prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove koji možete preuzeti sa internet strana ALIMS-a (www.alims.gov.rs) i slanjem na jedan od sledećih načina: poštom (Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd), telefaksom (011 39 51 130) ili elektronskom poštom (nezeljene.reakcije@alims.gov.rs).

Dodatno, sumnju na neželjene reakcije na lek Caprelsa ▼ ili potrebe za dodatnim informacijama o leku Caprelsa, možete se obratiti kompaniji AMICUS SRB d.o.o. na broj telefona: 011/4426-300 ili slanjem imejla na adresu: medinfo.serbia@swixxbiopharma.com.

Literaturne reference:

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 Sažetak karakteristika leka (deo 5.1 Tabela 4, dostupno na internet stranici Evropske agencije za lekove (<http://www.ema.europa.eu>))

S poštovanjem,



Nada Petković

Odgovorno lice za farmakovigilancu