

## Tiesioginė komunikacija su sveikatos priežiūros specialistu

# Caprelsa® (vandetanibas): indikacijos apribojimas

Gerbiamas sveikatos priežiūros specialiste!

„Sanofi“, suderinusi su Europos vaistų agentūra (EVA) ir Valstybine vaistų kontrolės tarnyba, nori Jums pateikti šią informaciją.

### Apibendrinimas

- **Vandetanibo negalima skirti pacientams, kuriems pertvarkymo transfekcijos būdu (angl. *rearrange during transfection*, RET) mutacijos būklė nežinoma arba šios mutacijos nėra.**
- **Indikacijos apribojimas yra paremtas atsitiktinių imčių tyrimo D4500C00058 ir stebėjimo tyrimo OBS14778 duomenimis, kurie rodo nepakankamą vandetanibo aktyvumą pacientams, kuriems nenustatyta RET mutacijos.**
- **Prieš gydymo vandetanibu pradžią būtina validuotu testu patvirtinti RET mutacijos buvimą.**
- **Jei pacientas šiuo metu yra gydomas ir jo RET mutacijos būklė išlieka nežinoma arba šios mutacijos nėra, sveikatos priežiūros specialistui rekomenduojama nutraukti vandetanibo vartojimą, įvertinus paciento klinikinį atsaką ir geriausią galimą gydymą.**

### Pagrindžianti informacija

2012 m. buvo patvirtinta sąlyginė vandetanibo registracija (angl. *conditional marketing authorization*, CMA) agresyviai ir simptominiam meduliariniam skydliaukės vėžiui (angl. *medullary thyroid cancer*, MSV), kai jis yra neoperuojamas, lokaliai progresavęs arba metastazavęs, gydyti. Indikacija buvo paremta atsitiktinių imčių, dvigubai koduotu, placebo kontroliuotu tyrimu D4200C00058 (vadinamu „tyrimu nr. 58“) [1].

Tyrimo nr. 58 metu RET mutacijų būklė, esant sąlyginei registracijai, tirta naudojant polimerazės grandinės reakcija (angl. *polymerase chain reaction*, PGR) pagrįstą amplifikacinę refraktorinių mutacijų sistemos (angl. *Amplification Refractory Mutation System*, ARMS) mėginį M918T mutacijai nustatyti ir tiesioginį DNR sekvenavimą (sekos nustatymą) DNR 10, 11, 13, 14, 15 ir 16 egzono (M918T mutacijos vietos) mutacijoms nustatyti tiriant visus sporadiniu meduliariniu skydliaukės vėžiu sergančius pacientus, kurių DNR turėta (297/298). RET mutacijos būklė buvo teigiama 187 pacientams (56,5 %), nežinoma 138 pacientams (41,1 %) ir neigiama 8 pacientams (2,4 %), įskaitant 2 pacientus vandetanibo grupėje. Dėl labai mažo pacientų, kuriems RET mutacijos nebuvo, skaičiaus ryšio tarp RET mutacijos būklės ir klinikinės baigties įvertinti nebuvo galima. Sąlyginės registracijos metu į PCS 4.1 skyrių buvo įtraukta ši informacija: „Pacientams, kurių pertvarkymo transfekcijos būdu (angl. *rearrange during transfection*, RET) mutacijos būklė nežinoma arba šios mutacijos nėra, priimant individualų sprendimą dėl gydymo reikia atsižvelgti į tai, kad jo nauda gali būti mažesnė“.

Siekiant geriau apibūdinti naudos ir rizikos santykį RET mutacijai neigiamiems pacientams, „Sanofi“ atliko tyrimą D4200C00104 (OBS14778), t. y. stebėjimo tyrimą vandetanibo poveikiui įvertinti su RET mutacijai teigiamais ir RET mutacijai neigiamais pacientais, kurie sirgo simptominiu, agresyviu, sporadiniu,

neoperuotinu, vietiškai išplitusiu / metastazavusiu MSV, o po to buvo atlikta kartotinė tyrimo nr. 58 RET būklės analizė, naudojant naujausius sukurtus metodus.

#### Kartotinė RET mutacijų būklės analizė tyrimo nr. 58 metu

Kartotinė analizė buvo atlikta su 79 pacientų mėginiais, kurie anksčiau buvo priskirti RET mutacijos būklei „nežinoma“. Kartotinė analizė buvo atliekama naudojant įprastą *Taqman* vertinimą analizuojant genotipą dėl RET M918T mutacijos ir, jei medžiagos buvo pakankamai, atliekant sekos nustatymą naudojant *Illumina* technologiją bet kokiai kitai RET mutacijai nustatyti. Iš šių 79 pacientų, kurių RET mutacijos būklė buvo nežinoma, 69 pacientų audinių mėginys buvo pakankamas kartotinei analizei atlikti. Dauguma pacientų buvo iš naujo priskirti turintiems RET mutaciją (52 iš 69), o 17 iš 69 pacientų RET mutacijos nenustatyta. Pacientų, kurie iš naujo buvo priskirti turintiems RET mutaciją, duomenys buvo apibendrinti su pacientų, kurie iš pradžių buvo identifikuoti kaip turintys RET mutaciją, duomenimis, todėl bendras RET mutaciją turinčių pacientų skaičius tapo 239 (172 gydyti vandetanibu ir 67 gydyti placebo). Iš 17 pacientų, kuriems nenustatyta RET mutacijos, 11 buvo gydomi vandetanibu ir 6 – placebo. Naudojant koduotą centrinę vaizdų peržiūrą, bendras objektyvaus atsako dažnis (angl. *overall objective response rate*, OAD) pacientams, kurie turėjo RET mutaciją, buvo 51,7 % vandetanibo grupėje, palyginti su 14,9 % placebo grupėje. Po 2 metų 55,7 % RET mutacijai teigiamų pacientų, kurie buvo gydomi vandetanibu, ligos progresavimo nepasireiškė, palyginti su 14,9 % RET mutacijai teigiamų pacientų, kurie vartojo placebo. RET mutacijai neigiamiems pacientams OAD buvo 18,2 % vandetanibo grupėje (atsakas pasireiškė 2 iš 11 pacientų) ir 0 % placebo grupėje (atsakas pasireiškė 0 iš 6 pacientų). Du RET mutacijai neigiami pacientai, kuriems pasireiškė atsakas į vandetanibą, buvo RAS mutacijos nešiotojai. Po 2 metų 90 % RET mutacijai teigiamų pacientų, kurie buvo gydomi vandetanibu, ligos progresavimo nepasireiškė, palyginti su 50 % RET mutacijai neigiamų pacientų, kurie vartojo placebo [2].

#### RET būklės analizė tyrime OBS14778

Atliekant tyrimą OBS14778, 47 pacientų, kurie buvo gydomi vandetanibu tyrimo nr. 58 metu ir kurių RET būklė buvo įvertinta iš naujo, duomenys buvo apibendrinti su 50 perspektyviai ir retrospektyviai įtrauktų pacientų, kurie sirgo simptominiu, agresyviu, sporadiniu, neoperuotinu, lokaliai progresavusiu / metastazavusiu MSV, duomenimis. Iš viso atrankoje dalyvavo 97 pacientai ir veiksmingumas buvo įvertintas 79 tiriamiesiems (58 RET mutacijai teigiamiems pacientams ir 21 RET mutacijai neigiamam pacientui). OAD buvo 5,0 % RET mutacijai neigiamiems pacientams ir 41,8 % RET mutacijai teigiamiems pacientams. Naudojant koduotą centrinę į tyrimą nr. 58 įtrauktų RET neigiamų pacientų peržiūrą, OAD buvo 9,5 %.

Atsižvelgiant į paminėtus duomenis, laikoma, kad vandetanibo aktyvumas yra nepakankamas ir neviršija su gydymu vandetanibu susijusios rizikos RET mutacijai neigiamiems pacientams.

Dėl to vandetanibo terapinė indikacija (nurodyta PCS 4.1 skyriuje) yra apribojama įtraukiant tik pacientus, kuriems nustatyta RET mutacija, ir išdėstoma taip:

*„Caprelsa skiriama gydyti agresyviu ir simptominiu meduliariniam skydliaukės vėžiui (angl. medullary thyroid cancer, MSV) su nustatyta pertvarkymo transfekcijos būdu (angl. rearrange during transfection, RET) mutacija, kai jis yra neoperuojamas, lokaliai progresavęs arba metastazavęs. Caprelsa skiriamas suaugusiems, vyresniems kaip 5 metų vaikams ir paaugliams.“*

## **Kvietimas pranešti**

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas vandetanibo vartojantiems pacientams.

Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas arba vartojimą ne pagal patvirtintas registracijos sąlygas (angl. *off-label use*) pasireiškiant ar nepasireiškiant nepageidaujamos reakcijoms, kurios, įtariama, yra susijusios su Caprelsa (vandetanibo) vartojimu, vadovaujantis nacionaline pranešimo sistema:

*Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos. Tel.: 8 800 73568  
El. paštas: [NepageidaujamaR@vvkt.lt](mailto:NepageidaujamaR@vvkt.lt)*

Pranešimo forma pildymui internetu: <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/nrvSpecialist>

Pranešimo forma skelbiama: <https://www.vvkt.lt/index.php?1399030386>

## **Kompanijos kontaktiniai duomenys**

UAB „Swixx Biopharma“

Bokšto g. 1-3, Vilnius

LT-01126, Lietuva

Tel.: +370 5 236 91 40

El. paštas: [lithuania.info@swixxbiopharma.com](mailto:lithuania.info@swixxbiopharma.com)

Pagarbiai

Vytautė Venckė

Farmakologinio budrumo vadybininkė

UAB „Swixx Biopharma“



## **Nuorodos:**

[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 (EVA) preparato charakteristikų santrauka (5.1 skyrius, 4 lentelė, galima rasti nuorodoje [Caprelsa, INN, vandetanib \(europa.eu\)](#))