

7. detsember 2022

Ohutusalane teabekiri

Caprelsa® (vandetaniib): näidustuse piirang

Lugupeetud tervishoiutöötaja!

Sanofi soovib kokkuleppel Euroopa Ravimiameti (EMA) ja Eesti Ravimiametiga teid teavitada järgnevast:

Kokkuvõte

- **Vandetaniibi ei tohi manustada patsientidele, kellel on RET (*rearranged during transfection*, transfektsiooni käigus ümber paiknenud) mutatsiooni staatus teadmata või negatiivne.**
- **Näidustuse piirang põhineb randomiseeritud uuringust D4500C00058 ja vaatlusuuringust OBS14778 saadud andmetel, mis näitavad vandetaniibi ebapiisavat toimet patsientidel, kellel ei ole tuvastatud RET-mutatsioone.**
- **Enne ravi alustamist vandetaniibiga tuleb valideeritud testi abil kindlaks määrata RET-mutatsiooni olemasolu.**
- **Praegu ravi saaval patsiendil, kelle RET-staatus on teadmata või negatiivne, soovitatakse ravi lõpetada, võttes arvesse kliinilist ravivastust ja parimat saadaolevat ravi.**

Taustateave

2012. aastal anti vandetaniibile tingimustega müügiluba agressiivse ja sümptomaatilise medullaarse kilpnäärmevähi raviks mitteresetseeritava lokaalselt levinud või metastaatilise haigusega patsientidel. Näidustus põhines randomiseeritud topeltpimedal platseebokontrolliga uuringul D4200C00058 (uuring 58) [1].

Uuringus 58 kasutati tingimustega müügiloo saamise ajal RET-mutatsiooni testimiseks polümeraasi ahelreaktsioonil (PCR) põhinevat ARMS (*Amplification Refractory Mutation System*) analüüsi, mille eesmärk oli M918T mutatsiooni kindlakstegemine, ning DNA otsest sekveneerimist mutatsioonide suhtes eksonites 10, 11, 13, 14, 15 ja 16 (M918T mutatsiooni lokatsioon) kõigil sporaadilistel patsientidel, kellelt oli võetud DNA-proov (297/298). RET-mutatsiooni staatus oli positiivne 187 patsiendil (56,5%), teadmata 138-l (41,1%) ja negatiivne 8 patsiendil (2,4%), sh kahel patsiendil vandetaniibi rühmas. Ilma RET-mutatsioonita patsientide väga väikese arvu tõttu ei saanud hinnata korrelatsiooni RET-mutatsiooni staatuse ja kliinilise ravitulemuse vahel. Tingimustega müügiloo saamise ajal lisati ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.1 järgmine teave: „RET (*rearranged during transfection*)-mutatsioonita või teadmata RET-staatusega patsientidel võib ravist saadav kasu olla väiksem ja seda tuleb individuaalse raviotsuse tegemisel arvesse võtta“.

Et paremini iseloomustada kasu ja riski suhet RET-mutatsioonita patsientidel, viis Sanofi läbi vaatlusuuringu D4200C00104 (OBS14778), mis hindas vandetaniibi kasutamist RET-mutatsioonita ja RET-mutatsiooniga patsientidel, kellel oli sümptomaatiline agressiivne sporaadiline mitteresetseeritav ja lokaalselt levinud/metastaatiline medullaarne kilpnäärmevähk, ning jätkas RET-staatuse kordusanalüüsiga uuringus 58, kasutades kõige uuemaid meetodeid.

RET-staatuse kordusanalüüs uuringus 58

Kordusanalüüs viidi läbi 79 patsiendi proovidega, kes olid eelnevalt liigitatud kui „teadmata“ RET-mutatsiooni staatusega patsiendid. Kodusanalüüsiks kasutati konventsionaalset Taqmani analüüsi, et genotüpiseerida RET M918T mutatsioon, ning kui materjali oli piisavalt, siis kasutati sekveneerimist Illumina meetodil, et tuvastada mis tahes muud RET-mutatsioonid. 79-st teadmata RET-mutatsiooni staatusega patsiendist 69 patsiendi puhul oli kordusanalüüsiks piisavalt koematerjali. Enamik patsiente liigitati nüüd RET-mutatsiooniga patsientideks (52/69), samal ajal kui 17 patsiendil 69-st RET-mutatsiooni ei tuvastatud. Kordusanalüüsiga tuvastatud RET-mutatsiooniga patsiendid ühendati nende patsientidega, kellel tehti RET-mutatsioon kindlaks juba alguses, mille tulemusena saadi kokku 239 RET-mutatsiooniga patsienti (172 said ravi vandetaniibiga ja 67 platseeboga). 17-st RET-mutatsioonita patsiendist 11 said ravi vandetaniibiga ja 6 platseeboga. Kuvauuringu tulemuste tsentraalse pimehindamise põhjal oli RET-mutatsiooniga patsientidel üldine ravivastuse määr (ORR) vandetaniibi rühmas 51,7% ja platseeborühmas 14,9%. 2 aasta möödudes ei olnud haiguse progressiooni tekkinud 55,7%-l vandetaniibiga ravitud RET-mutatsiooniga patsientidest ja 14,9%-l platseebot saanud RET-mutatsiooniga patsientidest. Ilma RET-mutatsioonita patsientide seas oli ORR vandetaniibi rühmas 18,2% (ravivastus esines 2 patsiendil 11-st) ja platseeborühmas 0% (0 ravivastust 6 patsiendi seas). Kaks RET-mutatsioonita patsienti, kes saavutasid vandetaniibiga ravivastuse, kandsid RAS-mutatsiooni. 2 aasta möödudes ei olnud haiguse progressiooni tekkinud 90%-l vandetaniibiga ravitud RET-mutatsioonita patsientidest ja 50%-l platseebot saanud RET-mutatsioonita patsientidest [2].

RET-staatuse analüüs uuringus OBS14778

Uuringus OBS14778 ühendati andmed, mis saadi uuringus 58 vandetaniibiga ravitud ja RET-staatuse kordusanalüüsi läbinud 47 patsiendi proovide analüüsimisel, 50-lt prospektiivselt ja retrospektiivselt kaasatud sümptomaatilise agressiivse sporaadilise mitteresetseeritava ja lokaalselt levinud/metastaatilise medullaarse kilpnäärmevähiga patsiendilt saadud andmetega. Kokku skriiniti 97 patsienti ja 79 olid sobivad efektiivsuse hindamiseks, kellest 58 olid RET-mutatsiooni suhtes positiivsed ja 21 negatiivsed. RET-mutatsioonita patsientidel oli ORR 5,0% ja RET-mutatsiooniga patsientidel 41,8%. Uuringus 58 osalenud RET-mutatsioonita patsientide tsentraalse pimehindamise põhjal oli ORR 9,5%.

Silmas pidades ülaltoodud andmeid, loetakse vandetaniibi toime ebapiisavaks, et kaaluda üles vandetaniib-raviga seotud riskid RET-mutatsioonita patsientidel.

Seega piirdub vandetaniibi näidustus (ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.1) RET-mutatsiooniga patsientidega ning on sõnastatud järgmiselt:

„Caprelsa on näidustatud agressiivse ja sümptomaatilise RET-mutantse medullaarse kilpnäärmevähi raviks mitte-eemaldatava lokaalselt levinud või metastaseerunud haigusega patsientidele.

Caprelsa on näidustatud täiskasvanutele, noorukitele ja lastele alates 5 aasta vanusest.“

Kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet.

Kõigist kõrvaltoimetest palutakse teavitada Ravimiametit või müügiloa hoidjat.

Ravimiamet: kasutage ravimi kõrvaltoimest teatamise vormi: <http://www.ravimiamet.ee>.

Müügiloa hoidja esindaja Eestis: Swixx Biopharma OÜ, medinfo.estonia@swixxbiopharma.com.

Ettevõtte kontaktandmed

Täiendava informatsiooni saamiseks palume pöörduda müügiloa esindaja poole Eestis:

Swixx Biopharma OÜ, Pärnu mnt 139 E/2

medinfo.estonia@swixxbiopharma.com, tel 640 1030.

▼ **Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest Ravimiametit või müügiloa hoidjat.**

Viited:

[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 Ravimi omaduste kokkuvõte (Lõik 5.1 Tabel 4: <https://www.ravimiregister.ee/publichomepage.aspx?pv=PublicMedDetail&vid=6bb41da4-5d27-4c4d-9fa1-2440d9a5013e>).