



21. desember 2022

Bréf til heilbrigðisstarfsmanna

## Caprelsa<sup>®</sup> (vandetanib): Takmörkun á ábendingu

Kæri heilbrigðisstarfsmaður,

Í samráði við Lyfjastofnun Evrópu og Lyfjastofnun vill Sanofi hér með upplýsa um eftirfarandi:

### Samantekt

- Ekki á að gefa sjúklingum vandetanib, sem ekki er vitað hvort eru með RET-stökkbreytingu (rearranged during transfection mutation) eða sjúklingum sem eru ekki með slíka stökkbreytingu.
- Takmörkun ábendingarinnar er byggð á gögnum úr slembuðu rannsókninni D4500C00058 og áhorfsrannsókninni OBS14778 sem sýna ófullnægjandi virkni vandetanibs hjá sjúklingum sem ekki eru með neinar þekktar RET-stökkbreytingar.
- Áður en meðferð með vandetanibi hefst á að ganga úr skugga um hvort RET stökkbreytingar eru til staðar með gilduðu prófi.
- Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að stöðva meðferð hjá sjúklingum sem eru á meðferð og eru með óþekkt eða neikvæða RET stöðu að teknu tilliti til mats þeirra á klínískri svörun sjúklingsins og hver sé besta meðferðin sem völ er á.

### Bakgrunnsupplýsingar

Árið 2012 var vandetanib veitt skilyrt markaðsleyfi til meðferðar við ágengu kjarnakrabbameini í skjaldkirtli (medullary thyroid cancer (MTC)) með einkennum, hjá sjúklingum með óskurðtækt krabbamein, sem er staðbundið langt gengið eða með meinvörpum. Ábendingin var byggð á slembaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu D4200C00058 (þekkt sem rannsókn 58) [1].

Í Rannsókn 58 var stökkbreytingastaða RET, á þeim tíma sem skilyrta markaðsleyfið var veitt, upphaflega ákvörðuð með því að nota keðjufjölliðun (polymerase chain reaction [PCR]) samkvæmt ARMS (Amplification Refractory Mutation System) aðferðinni fyrir M918T stökkbreytinguna, og beina raðgreiningu DNA á stökkbreytingum í táknröðum (exons) 10, 11, 13, 14, 15 og 16 (staðir fyrir M918T stökkbreytinguna) hjá öllum tilfallandi (sporadic) sjúklingum þar sem DNA var fyrirleggjandi (297/298). 187 sjúklingar (56,5%) voru með jákvæða RET stökkbreytingastöðu, staðan var óþekkt hjá 138 (41,1%) og neikvæð hjá 8 sjúklingum (2,4%) þ.m.t. 2 sjúklingum í hópnum sem fékk vandetanib. Þar sem mjög takmarkaður fjöldi sjúklinga var ekki með RET stökkbreytingu var ekki hægt að leggja mat á fylgni á milli RET stökkbreytingarstöðu og klínískrar niðurstöðu. Eftirfarandi upplýsingum var bætt við kafla 4.1 í samantekt á eiginleikum lyfs við veitingu skilyrta markaðsleyfisins: „Hjá sjúklingum sem ekki er vitað hvort séu með RET stökkbreytingu (endurröðun við genaflutning [Rearranged during transfection]) eða eru neikvæðir með tilliti til hennar, skal hafa í huga, áður en tekin er ákvörðun um hvort veita skuli einstaklingi meðferð, að ávinningur getur verið minni“.

Til þess að skilgreina frekar ávinning og áhættu hjá sjúklingum með neikvæða RET stökkbreytingu framkvæmdri Sanofi rannsókn D4200C00104 (OBS14778) sem er áhorfsrannsókn sem leggur mat á vandetanib hjá sjúklingum með neikvæða RET stökkbreytingu og sjúklingum með jákvæða RET stökkbreytingu með ágengt, dreift, staðbundið langt gengið/með meinvörpum, óskurðtækt krabbamein í skjaldkirtli (MTC) með einkennum og í framhaldinu var gert endurmat á RET stöðu í rannsókn 58, þar sem notuð var nýjasta þróun í aðferðarfræði.

#### Endurmat á RET stöðu í rannsókn 58

Endurmat var gert á sýnum 79 sjúklinga sem áður höfðu verið flokkaðir með „óþekkt“ RET stöðu. Endurmatið var gert með sérsniðinni Taqman aðferð til að finna arfgerð RET M918T stökkbreytingarinnar og þegar nægjanlegt efni var tiltækt var gerð raðgreining með Illumina tækni til að leiða í ljós allar aðrar RET stökkbreytingar. Af þeim 79 sjúklingum sem voru með óþekkt RET stöðu var nægjanlegt vefjasýni til staðar hjá 69 til að hægt væri að gera endurmat. Flestir sjúklingar voru endurflokkaðir með RET stökkbreytingu (52/69) en 17/69 sjúklinga greindust ekki með neina RET stökkbreytingu. Sjúklingar sem voru endurflokkaðir með RET stökkbreytingu voru settir í hóp með þeim sjúklingum sem upphaflega voru greindir með RET stökkbreytingu og var því heildarfjöldi sjúklinga með RET stökkbreytingu 239 (172 sem fengu meðferð með vandetanibi og 67 sem fengu lyfleysu). Af þeim 17 sjúklingum sem voru með neikvæða RET stökkbreytingastöðu fengu 11 meðferð með vandetanibi og 6 með lyfleysu. Með blinduðu miðlægu mati á myndrænum gögnum var heildarsvörunarhlutfall hjá sjúklingum með RET stökkbreytingu 51,7 % hjá vandetanib hópnum samanborið við 14,9% hjá hópnum sem fékk lyfleysu. Eftir 2 ár voru 55,7% sjúklinga sem voru með jákvæða RET stökkbreytingarstöðu og fengu meðferð með vandetanibi með enga sjúkdómsversnun samanborið við 14,9% sjúklinga með jákvæða RET stökkbreytingarstöðu sem fengu lyfleysu. Hjá þeim sjúklingum sem voru með neikvæða RET stökkbreytingarstöðu var heildarsvörunarhlutfall 18,2% hjá vandetanib hópnum (svörun hjá 2 af 11 sjúklingum) og 0% hjá hópnum sem fékk lyfleysu (svörun hjá 0 af 6 sjúklingum). Þeir tveir sjúklingar sem voru með neikvæða RET stökkbreytingarstöðu sem fengu svörun við vandetanibi voru með RAS stökkbreytingu. Eftir 2 ár var 90% sjúklinga sem voru með neikvæða RET stökkbreytingastöðu og fengu meðferð með vandetanibi án sjúkdómsversnunar samanborið við 50% sjúklinga með neikvæða RET stökkbreytingarstöðu sem fengu lyfleysu [2].

#### Greining á RET stöðu í rannsókn OBS14778

Í rannsókn OBS14778 voru gögn frá sjúklingunum 47 sem fengu meðferð með vandetanibi í rannsókn 58 og RET staða hafði verið endurmetin, tekin saman með gögnum frá 50 sjúklingum sem voru skráðir ýmist framvirkt eða afturvirkt og voru með með ágengt, dreift, staðbundið langt gengið/með meinvörpum, óskurðtækt krabbamein í skjaldkirtli (MTC) með einkennum. Alls voru 97 sjúklingar skimaðir og var hægt að meta verkun hjá 79, þar af voru 58 með jákvæða RET stökkbreytingastöðu og 21 var með neikvæða RET stökkbreytingarstöðu. Heildarsvörunarhlutfall var 5,0% hjá sjúklingum með neikvæða RET stökkbreytingastöðu og 41,8% hjá sjúklingum með jákvæða RET stökkbreytingastöðu. Þegar notað var blindað miðlægt mat hjá þeim sjúklingum sem voru með neikvæða stökkbreytingastöðu og tóku þátt í Rannsókn 58 var heildarsvörunarhlutfallið 9,5%.

Í ljósi ofangreindra upplýsinga er virkni vandetanib talin vera ófullnægjandi til að vega á móti þeirri áhættu sem felst í vandetanib meðferð hjá sjúklingum með neikvæða RET stökkbreytingastöðu.

Þar af leiðandi verður ábendingin fyrir vandetanib (sem tilgreind er í kafla 4.1 í samantekt á eiginleikum lyfs) takmörkuð við sjúklinga með RET stökkbreytingu og verður eftirfarandi:

*„Caprelsa er ætlað til meðferðar við ágengu kjarnakrabbameini í skjaldkirtli (medullary thyroid cancer (MTC)) með einkennum og RET stökkbreytingu (endurröðun við genaflytning (rearranged during transfection mutation)), hjá sjúklingum með óskurðtækt krabbamein, sem er staðbundið langt gengið eða með meinvörpum. Caprelsa er ætlað fullorðnum, unglíngum og börnum 5 ára og eldri“.*

## Tilkynning aukaverkana

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist vandetanib.

Heilbrigðisstarfsmenn eiga að tilkynna allar aukaverkanir eða notkun sem er ekki samkvæmt fyrirmælum með eða án aukaverkana sem grunur er um að tengist notkun Caprelsa (vandetanib) til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

Bréfið er sent til lækna á erfða- og sameindalæknisfræðideild Landspítala, til krabbameinslækna, til sérfræðinga í krabbameinslækningum barna og í sjúkrahúsapótek.

Viðtakendur bréfsins eru hvattir til að láta aðra heilbrigðisstarfsmenn vita um efni bréfsins eftir því sem við á.

## Tengiliður fyrirtækis

Vistor hf.,  
Sími: 535 7000  
sanofi@vistor.is

Kær kveðja,



Synnøve Jespersen  
Country Medical Lead  
sanofi-aventis Norge AS

## Heimildir

[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 Samantekt á eiginleikum lyfs (Kafli 5.1-Tafla 4- sjá [www.serlyfjaskra.is](http://www.serlyfjaskra.is) og vefsíðu Lyfjastofnunar Evrópu [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/caprelsa-epar-product-information\\_is.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/caprelsa-epar-product-information_is.pdf)).