

## Tiedote terveydenhuollon ammattilaisille

# Caprelsa® (vandetanibi): Käyttöaiheen rajoitus

Hyvä terveydenhuollon ammattilainen

Sanofi, yhdessä Euroopan lääkeviraston (EMA) ja Fimean kanssa, haluaa tiedottaa seuraavaa:

### **Yhteenveto**

- **Vandetanibia ei pidä antaa potilaille, joiden RET (Rearranged during Transfection) -mutaatiostatusta ei tiedetä tai joilla se on negatiivinen.**
- **Käyttöaiheen rajoitus perustuu satunnaistetusta D4500C00058-tutkimuksesta sekä havainnoivasta OBS14778-tutkimuksesta saatuihin tietoihin, jotka osoittavat vandetanibin riittämättömän vaikutuksen potilailla, joilla ei ole todettu RET-mutaatioita.**
- **Ennen vandetanibihoidon aloittamista on vahvistettava validoidulla testausmenetelmällä, että potilaalla on RET-mutaatio.**
- **Jos potilas saa tällä hetkellä hoitoa eikä hänen RET-statustaan tiedetä tai se on negatiivinen, terveydenhuollon ammattilaisia suositellaan keskeyttämään hoito. Päätöksessä on otettava huomioon terveydenhuollon ammattilaisen oma arvio potilaan kliinisestä vasteesta sekä paras saatavilla oleva hoito.**

### **Taustatietoa**

Vuonna 2012 vandetanibille myönnettiin ehdollinen myyntilupa aggressiivisen ja oireisen medullaarisen kilpirauhaskarsinooman hoitoon potilailla, joiden paikallisesti edennyttä tai metastaattista sairautta ei voi hoitaa leikkauksella. Käyttöaihe perustui satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun D4200C00058-tutkimukseen (johon viitataan tutkimuksena 58) [1].

Ehdollisen myyntiluvan myöntämisen aikoihin tutkimuksessa 58 testattiin RET-mutaatio kaikilta sporadista tautia sairastavilta potilailta, joiden DNA:ta oli saatavilla (297/298). Testaamiseen käytettiin polymeraasiketjureaktioon (PCR) perustuvaa Amplification Refractory Mutation System (ARMS) -menetelmää M918T-mutaatiolle ja suoraa DNA:n sekvensointimenetelmää mutaatioille eksoneissa 10, 11, 13, 14, 15 ja 16 (M918T-mutaation kohta). RET-mutaatiostatus oli positiivinen 187 potilaalla (56,5 %), tuntematon 138 potilaalla (41,1 %) ja negatiivinen 8 potilaalla (2,4 %), joista 2 potilasta oli vandetanibiryhmässä. Koska potilaita, joilla ei ollut RET-mutaatiota, oli hyvin vähän, RET-mutaatiostatuksen ja kliinisen hoitotuloksen välistä korrelaatiota ei voitu arvioida. Seuraavat tiedot lisättiin valmisteyhteenvedon kohtaan 4.1 ehdollisen myyntiluvan myöntämisen yhteydessä: *”Niillä potilailla, joiden RET-mutaatiota (Rearranged during Transfection) ei tiedetä tai joilla se on negatiivinen, on otettava huomioon mahdollinen pienempi hyöty ennen yksilöllistä hoitopäätöstä”.*

Hyötyjen ja riskien määrittämiseksi paremmin RET-mutaationegatiivisilla potilailla Sanofi toteutti D4200C00104-tutkimuksen (OBS14778). Kyseessä oli havainnoiva tutkimus, jossa arvioitiin vandetanibia RET-mutaationegatiivisilla ja RET-mutaatiopositiivisilla potilailla, joilla oli oireinen, aggressiivinen, sporadinen, medullaarinen kilpirauhaskarsinooma ja joiden paikallisesti edennyttä tai metastaattista tautia ei voitu hoitaa leikkauksella. Tämän tutkimuksen lisäksi tehtiin tutkimuksen 58 RET-statusten uudelleenanalysointi käyttämällä uusimpia menetelmiä.

### RET-mutaatiostatuksen uudelleenanalysointi tutkimuksessa 58

Näytteet, jotka oli saatu 79 potilaasta, joiden RET-mutaatiostatus oli aiemmin luokiteltu "tuntemattomaksi", analysoitiin uudelleen. RET M918T-mutaation genotyypitystä varten tehtiin uudelleenanalysointi mukautetulla TaqMan-määrityksellä, ja jos saatavilla oli riittävästi materiaalia, tehtiin sekvensointi käyttämällä Illumina-tekniikkaa mahdollisten muiden RET-mutaatioiden osoittamiseksi. Näistä 79 potilaasta, joiden RET-mutaatiostatus oli tuntematon, 69:stä oli riittävän paljon kudosnäytettä uudelleenanalysointia varten. Suurin osa potilaista (52/69) todettiin uudelleen luokiteltaessa RET-mutaatioposiitiviksi. 17 potilaalla 69:stä ei havaittu mitään RET-mutaatiota. RET-mutaatioposiitiviksi uudelleenluokiteltujen potilaiden tiedot yhdistettiin RET-mutaatioposiitiviksi alun perin luokiteltujen potilaiden tietojen kanssa, jolloin RET-mutaatioposiitivisia potilaita oli yhteensä 239 (joista 172 sai vandetanibia ja 67 lumelääkettä). 17 RET-mutaationegatiivisesta potilaasta 11 sai vandetanibia ja 6 lumelääkettä. Kuvantamistutkimusten tulosten sokkoutetun keskitetyn arvioinnin perusteella yleinen hoitovaste (ORR) oli RET-mutaatioposiitivisilla potilailla 51,7 % vandetanibiryhmässä ja 14,9 % lumeryhmässä. 2 vuoden kohdalla 55,7 %:lla RET-mutaatioposiitivisista potilaista, jotka olivat saaneet vandetanibia, tauti ei ollut edennyt, kun taas lumelääkettä saaneilla RET-mutaatioposiitivisilla potilailla vastaava osuus oli 14,9 %. RET-mutaationegatiivisilla potilailla ORR oli 18,2 % vandetanibiryhmässä (vaste kahdella potilaalla yhdestätoista) ja 0 % lumeryhmässä (ei vastetta yhdelläkään potilaalla kuudesta). Niillä kahdella RET-mutaationegatiivisella potilaalla, jotka saivat vasteen vandetanibiin, oli RAS-mutaatio. 2 vuoden kohdalla 90 %:lla RET-mutaationegatiivisista potilaista, jotka olivat saaneet vandetanibia, tauti ei ollut edennyt, kun taas lumelääkettä saaneilla RET-mutaationegatiivisilla potilailla vastaava osuus oli 50 %<sup>[2]</sup>.

### RET-mutaatiostatuksen analyysi OBS14778-tutkimuksessa

OBS14778-tutkimuksessa yhdistettiin tiedot tutkimukseen 58 osallistuneista 47 potilaasta, jotka olivat saaneet vandetanibia ja joiden RET-mutaatiostatus analysoitiin uudelleen, sekä 50 potilaasta, jotka otettiin tutkimukseen prospektiivisesti tai retrospektiivisesti ja joilla oli oireinen, aggressiivinen, sporadinen, medullaarinen kilpirauhaskarsinoma ja joiden paikallisesti edennyttä tai metastaatista tautia ei voitu hoitaa leikkauksella. Yhteensä 97 potilasta osallistui seulontaan, ja heistä 79:n osalta voitiin arvioida tehoa (potilaista 58 oli RET-mutaatioposiitivisia ja 21 oli RET-mutaationegatiivisia). ORR oli RET-mutaationegatiivisilla potilailla 5,0 % ja RET-mutaatioposiitivisilla potilailla 41,8 %. Tutkimukseen 58 osallistuneiden RET-mutaationegatiivisten potilaiden ORR oli 9,5 % sokkoutetun keskitetyn arvioinnin perusteella.

Edellä esitettyjen tietojen perusteella vandetanibin aktiivisuuden ei katsota olevan RET-mutaationegatiivisilla potilailla riittävä, jotta vandetanibihoitoon liittyvät riskit voitaisiin hyväksyä.

Näin ollen vandetanibin käyttöaihe (valmisteyhteenvedon kohdassa 4.1) rajoitetaan RET-mutaatioposiitivisiin potilaisiin seuraavasti:

*"Caprelsa on tarkoitettu aggressiivista ja oireista RET-mutaation omaavaa medullaarista kilpirauhaskarsinoomaa sairastaville potilaille, joiden paikallisesti edennyttä tai metastaatista sairautta ei voi hoitaa leikkauksella.*

*Caprelsa on tarkoitettu aikuisille ja vähintään 5-vuotiaille lapsille ja nuorille."*

## **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista vandetanibia saaneilla potilailla ilmenevistä epäillyistä haittavaikutuksista.

Terveystieteiden ammattilaisten on ilmoitettava kaikista haittavaikutuksista sekä käyttöaiheesta poikkeavasta käytöstä, riippumatta siitä, liittyykö tällaiseen Caprelsa-valmisteen (vandetanibin) käyttöön haittavaikutuksia. Ilmoitus on tehtävä kansallisen spontaanin ilmoitusjärjestelmän kautta:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55  
00034 FIMEA

### **Yrityksen yhteystiedot**

Sanofi Oy, Lääkeinformaatio,  
[pharmacovigilance.finland@sanofi.com](mailto:pharmacovigilance.finland@sanofi.com)  
puh: 0201 200 368

### **Viitteet:**

[1] Wells SA, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M ym. 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 valmisteyhteenveto (kohta 5.1 – taulukko 4 – Saatavilla osoitteesta...  
[https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221128157315/anx\\_157315\\_fi.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221128157315/anx_157315_fi.pdf) )

Ystävällisin terveisin  
Sanofi Oy



Lotta Vassilev