

2023. gada 2. februārī

Vēstule veselības aprūpes speciālistam

Caprelsa® (vandetanibum): indikācijas sašaurināšana

God. veselības aprūpes speciālist!

Pēc saskaņošanas ar Eiropas Zāļu aģentūru un Zāļu Valsts Aģentūru *Sanofi* vēlas Jūs informēt par tālākminēto:

Kopsavilkums

- **Vandetanibu nedrīkst lietot pacientiem, kuriem transfekcijas laikā reorganizētas (RET) mutācijas statuss nav zināms vai ir negatīvs.**
- **Indikācija ir sašaurināta, pamatojoties uz randomizētā pētījumā D4500C00058 un novērojumpētījumā OBS14778 iegūtajiem datiem, kas liecina par nepietiekamu vandetaniba efektivitāti pacientiem, kuriem nav konstatētas RET mutācijas.**
- **Pirms vandetaniba lietošanas uzsākšanas ar apstiprinātu testu jākonstatē RET mutācija.**
- **Veselības aprūpes speciālistiem tiek ieteikts pacientiem, kuri pašlaik saņem ārstēšanu un kuru RET statuss joprojām nav zināms vai ir negatīvs, pārtraukt terapiju, ņemot vērā pacienta klīniskās atbildes reakcijas vērtējumu un labāko pieejamo terapiju.**

Pamatinformācija

2012. gadā vandetanibam tika izsniegta reģistrācijas apliecība ar nosacījumiem (*conditional marketing authorization - CMA*) agresīva un simptomātiska medulāra vairogdziedzera vēža (*medullary thyroid cancer - MTC*) ārstēšanai pacientiem ar nerezecējamu lokāli progresējošu vai metastātisku audzēju. Indikācija tika pamatota ar randomizēta, dubultmaskēta, ar placebo kontrolēta pētījuma D4200C00058 (kas tiek saukts par pētījumu Nr. 58) rezultātiem [1].

Pētījumā Nr. 58 RET mutācijas noteikšanai *CMA* izsniegšanas laikā bija izmantots pret amplifikāciju rezistentas mutācijas sistēmas (*Amplification Refractory Mutation System - ARMS*) tests uz polimerāzes ķēdes reakcijas (*polymerase chain reaction, PQR*) bāzes, lai konstatētu M918T mutāciju, un DNS tieša sekvencēšana, lai konstatētu mutācijas 10., 11., 13., 14., 15. un 16. eksonā (kas ir M918T mutācijas atrašanās vieta) visiem sporādiskiem pacientiem, kuru DNS bija pieejama (297/298). RET mutācijas statuss bija pozitīvs 187 pacientiem (56,5 %), nezināms 138 pacientiem (41,1 %) un negatīvs 8 pacientiem (2,4%), tai skaitā 2 vandetaniba grupas pacientiem. Tā kā pacientu bez RET mutācijas skaits ir ļoti mazs, korelāciju starp RET mutācijas statusu un klīnisko iznākumu nebija iespējams novērtēt. *CMA* izsniegšanas laikā ZA 4.1. apakšpunktā tika iekļauta šāda informācija: "*Pacientiem, kuriem RET (Rearranged during transfection - transfekcijas laikā reorganizēta) mutācija nav zināma vai tā ir negatīva, pirms individuāla lēmuma par ārstēšanu pieņemšanas ir jāņem vērā, ka iespējams mazāks ieguvums*".

Lai labāk raksturotu ieguvumu/risku pacientiem ar negatīvu RET mutācijas statusu, *Sanofi* veica pētījumu D4200C00104 (OBS14778). Tas bija novērojumpētījums, kurā tiek vērtēta vandetaniba lietošana pacientiem ar negatīvu un pacientiem ar pozitīvu RET mutācijas statusu, kuriem ir simptomātisks, agresīvs, sporādisks, nerezecējams un lokāli progresējošs/metastātisks medulārs vairogdziedzera vēzis

un kuriem pētījumā Nr. 58, izmantojot jaunākās metodes, tiek atkārtoti noteikts RET statuss.

RET statusa atkārtota analīze pētījumā Nr. 58

Atkārtoti tika analizēti paraugi 79 pacientiem, kuriem iepriekš RET mutācijas statuss bija norādīts kā "nezināms". Atkārtota analīze tika veikta, izmantojot modificētu *Taqman* testu RET M918T mutācijas genotipēšanai un, kad bija pieejams atbilstošs materiāls, tika veikta sekvencēšana ar *Illumina* tehnoloģiju, lai atklātu jebkādas citas RET mutācijas. No 79 pacientiem ar nezināmu RET mutācijas statusu 69 pacientiem audu paraugs bija pietiekami liels, lai varētu veikt atkārtotu analīzi. Lielākajai daļai pacientu tika konstatēta RET mutācija un mainīts klasifikācijas statuss (52/69), bet 17 no 69 pacientiem RET mutācija netika konstatēta. Pacientus, kuriem atkārtotā analīzē tika konstatēta RET mutācija, apvienoja ar pacientiem, kuriem jau sākotnēji tika konstatēta RET mutācija, kā rezultātā kopējais pacientu ar RET mutāciju skaits bija 239 (172 tika ārstēti ar vandetanību, bet 67 - ar placebo). No 17 pacientiem bez RET mutācijas 11 pacienti tika ārstēti ar vandetanību, bet 6 pacienti - ar placebo. Izmantojot iegūto attēlu maskētu centralizētu izvērtēšanu, kopējais atbildes reakcijas rādītājs (*overall response rate - ORR*) pacientiem ar RET mutāciju bija 51,7 % vandetanība grupā, salīdzinot ar 14,9 % placebo grupā. Pēc 2 gadiem slimība nebija progresējusi 55,7 % ar vandetanību ārstēto pacientu ar pozitīvu RET mutācijas statusu, salīdzinot ar 14,9 % ar placebo ārstēto pacientu ar pozitīvu RET mutācijas statusu. Pacientiem bez RET mutācijas ORR bija 18,2 % vandetanība grupā (atbildes reakcija 2 no 11 pacientiem) un 0 % placebo grupā (atbildes reakcija 0 no 6 pacientiem). Diviem pacientiem bez RET mutācijas, bet ar atbildes reakciju pret vandetanību bija RAS mutācija. Pēc 2 gadiem slimība nebija progresējusi 90 % ar vandetanību ārstēto pacientu bez RET mutācijas, salīdzinot ar 50 % ar placebo ārstēto pacientu bez RET mutācijas [2].

RET statusa analīze pētījumā OBS14778

Pētījumā OBS14778 dati par 47 ar vandetanību ārstētiem pacientiem no pētījuma Nr. 58, kuriem atkārtoti noteikts RET statuss, tika apkopoti ar datiem par 50 prospektīvi un retrospektīvi iekļautiem pacientiem ar simptomātisku, agresīvu, sporādisku, nerezecējamu, lokāli progresējošu/metastātisku medulāru vairogdziedzera vēzi. Pavisam tika atlasīti 97 pacienti, 79 no tiem varēja novērtēt efektivitāti. 58 no šiem pacientiem tika konstatēta RET mutācija, bet 21 pacientam RET mutācija netika konstatēta. ORR pacientiem bez RET mutācijas bija 5,0 %, bet pacientiem ar RET mutāciju - 41,8 %. Maskētā veidā centralizēti pārskatot datus par pētījumā NR. 58 iekļautajiem pacientiem bez RET mutācijas, ORR bija 9,5 %.

Nemot vērā iepriekš minētos datus, tiek uzskatīts, ka vandetanība aktivitāte nav pietiekama, lai attaisnotu risku, kas saistīts ar vandetanība lietošanu pacientiem bez RET mutācijas.

Līdz ar to vandetanība lietošanas indikācija (kas norādīta ZA 4.1. apakšpunktā) tiek sašaurināta, un šīs zāles drīkst lietot tikai pacientiem ar RET mutāciju. Turpmāk indikācijas formulējums būs šāds: "*Caprelsa ir paredzēta agresīva un simptomātiska medulāra vairogdziedzera vēža (medullary thyroid cancer; MTC) ar gēna, kas reorganizēts transfekcijas laikā (RET (Rearranged during transfection)), mutāciju ārstēšanai pacientiem ar nerezecējamu lokāli progresējošu vai metastātisku audzēju. Caprelsa ir paredzēta pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 5 gadu vecuma.*"

Ziņošana par blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, kas radušās ar vandetanību ārstētiem pacientiem.

Saskaņā ar zāļu blakusparādību ziņošanas noteikumiem Latvijā ārstniecības personām un farmaceitiem jāziņo par novērotām iespējamām zāļu blaknēm Zāļu valsts aģentūrai (ZVA) elektroniski ZVA tīmekļa vietnē www.zva.gov.lv, klikšķinot uz izvēlnes "Ziņot par zāļu blaknēm, negadījumiem ar ierīcēm, biovigilanci", un izvēloties "Veselības aprūpes speciālistiem un iestādēm". Papildinformācijas nepieciešamības gadījumā jāsazinās ar ZVA pa tālr.: 67078438.

Uzņēmuma kontaktinformācija

SIA Swixx BioPharma, Tel.: +371 66164750, E-pasts: medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Atsauces

[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 zāļu apraksts (5.1. apakšpunkts-4. tabula- [Caprelsa, INN, vandetanib \(europa.eu\)](#))

Ar cieņu,

Renāts Išmuhamedovs

Farmakovigilances menedžeris, Swixx BioPharma Latvia