



Podgorica, 13.12.2022.

Ažurirano: 9.03.2023.

## PISMO ZDRAVSTVENIM RADNICIMA

### Caprelsa® (vandetanib): informacije o ograničenju indikacije

Poštovani,

Kompanija Glosarij d.o.o., kao uvoznik neregistrovanog lijeka, u saradnji sa Institutom za lijekove i medicinska sredstva (CInMED) Vas obavještava o ograničenju indikacije za lijek Caprelsa:

#### *Sažetak*

- **Vandetanib ne treba primjenjivati kod pacijenata kod kojih status mutacije protoonkogeno RET (eng. *REarranged during Transfection*, RET) nije poznat ili je negativan.**
- **Ograničenje indikacije je zasnovano na podacima dobijenim iz randomizovane studije D4500C00058 i opservacione studije OBS14778, koje pokazuju nedovoljnu aktivnost vandetaniba kod pacijenata bez identifikovanih mutacija protoonkogeno RET.**
- **Prije početka liječenja vandetanibom, prisustvo mutacije protoonkogeno RET treba utvrditi validiranim testom.**
- **Za pacijente koji su trenutno na terapiji i za koje status RET mutacije nije poznat ili je negativan, zdravstvenim radnicima se preporučuje da prekinu liječenje, uzimajući u obzir njihovu procjenu o kliničkom odgovoru pacijenata i najboljem raspoloživom liječenju.**

#### *Dodatne informacije*

U 2012. godini izdata je uslovna dozvola za stavljanje lijeka vandetanib u promet u zemljama EU (engl. *Conditional Marketing Authorisation*, CMA) za liječenje agresivnog i simptomatskog medularnog karcinoma štitaste žlijezde kod pacijenata sa neoperativnom lokalno uznapredovalom ili metastatskom bolešću. Indikacija je zasnovana na randomizovanoj, dvostruko slijepoj, placebo kontrolisanoj studiji D4200C00058 (navedena kao studija 58) [1].

U studiji 58, testiranje mutacije RET u vrijeme CMA je obavljeno korišćenjem testa *Amplification Refractory Mutation System* (ARMS) zasnovanog na lančanoj reakciji polimeraze (engl. *polymerase chain reaction*, PCR) za mutaciju M918T i direktnog sekvenciranja DNK za mutacije u egzonima 10, 11, 13, 14, 15 i 16 (mjesto mutacije M918T) na svim sporadičnim pacijentima kod kojih je DNK bila dostupna (297/298). Status RET mutacije bio je pozitivan kod 187 pacijenata (56,5%), nepoznat kod 138 (41,1%) i negativan kod 8 pacijenata (2,4%), uključujući 2 pacijenta u grupi koja je primala vandetanib. Zbog vrlo ograničenog broja pacijenata bez RET mutacije, nije se mogla procijeniti korelacija između statusa RET mutacije i kliničkog ishoda. Sljedeće

informacije su dodate u Sažetak karakteristika lijeka odobren od strane Evropske agencije za lijekove (EMA) u dijelu 4.1 u vrijeme CMA-a: „Kod pacijenata kod kojih status mutacije protoonkogenog RET nije poznat ili je negativan, prije donošenja odluke o terapiji za svakog pojedinačnog pacijenta treba uzeti u obzir moguću slabiju korist od liječenja“.

Da bi se bolje okarakterisao odnos koristi i rizika kod pacijenata sa negativnom RET mutacijom, kompanija Sanofi, kao proizvođač lijeka Caprelsa, sproveo je studiju D4200C00104 (OBS14778), opservaciono ispitivanje koje procjenjuje primjenu vandetaniba kod pacijenata sa negativnom RET mutacijom i pozitivnom RET mutacijom sa simptomatskim, agresivnim, sporadičnim, neoperabilnim i lokalno uznapredovalim/metastatskim karcinomom štitaste žlijezde i nastavili sa ponovnom analizom RET statusa u studiji 58, koristeći najnovije razvijene metodologije.

#### Ponovna analiza RET statusa u studiji 58

Urađena je ponovna analiza uzoraka kod 79 pacijenata kod kojih je prethodno RET mutacija bila kategorisana kao „nepoznato“. Ponovna analiza je izvršena sa prilagođenim Taqman testom za genotip mutacije RET M918T i, kada je bio dostupan odgovarajući materijal, preduzeto je sekvenciranje korišćenjem Illumina tehnologije da bi se otkrile bilo koje druge mutacije RET. Od 79 pacijenata sa nepoznatim statusom RET mutacije, kod 69 pacijenata je bilo dovoljno uzorka tkiva da omogući ponovnu analizu. Većina pacijenata je reklasifikovana kao RET mutant (52/69), dok kod 17/69 pacijenata nije otkrivena RET mutacija. Pacijenti koji su reklasifikovani kao RET mutant objedinjeni su sa onim pacijentima koji su prvobitno identifikovani kao RET mutanti, što je dovelo do ukupnog broja od 239 pacijenata sa RET mutacijom (172 liječenih vandetanibom i 67 liječenih placebo). Od 17 pacijenata negativnih na RET mutaciju, 11 je liječeno vandetanibom, a 6 placebo. Korišćenjem slijepog centralnog pregleda slika, ukupna stopa odgovora (engl. *Overall Response Rate*, ORR) bila je 51,7% u grupi koja je primala vandetanib u poređenju sa 14,9% u placebo grupi kod pacijenata sa RET mutacijom. Poslije 2 godine, 55,7% pacijenata pozitivnih na RET mutacije liječenih vandetanibom nije imalo progresiju bolesti u odnosu na 40,1% pacijenata pozitivnih na RET mutaciju liječenih placebo. Kod pacijenata sa negativnom RET mutacijom, ORR je bio 18,2% u grupi liječenih vandetanibom (odgovor kod 2 od 11 pacijenata) i 0% u placebo grupi (odgovor kod 0 od 6 pacijenata). Dva pacijenta negativna na RET mutaciju sa odgovorom na vandetanib su nosili RAS mutaciju. Poslije 2 godine, 90% pacijenata negativnih na RET mutacije liječenih vandetanibom nije imalo progresiju bolesti u odnosu na 50% pacijenata negativnih na RET mutaciju liječenih placebo [2].

#### Analiza RET statusa u studiji OBS14778

U studiji OBS14778, podaci za 47 pacijenata liječenih vandetanibom iz studije 58 kojima je ponovo analiziran RET status, objedinjeni su sa 50 prospektivno i retrospektivno uključenih pacijenata sa simptomatskim, agresivnim, sporadičnim, neoperabilnim, lokalno uznapredovalim/metastatskim medularnim karcinomom štitaste žlijezde. Sveukupno, 97 pacijenata je pregledano i kod 79 pacijenata je bilo moguće procijeniti efikasnost, od kojih je 58 pacijenata bilo pozitivno na RET mutaciju, a 21 pacijent je bio negativan na RET mutaciju. ORR je bio 5,0% za pacijente negativne na RET mutaciju i 41,8% za pacijente pozitivne na RET mutaciju. Kada se koristi slijepi centralni pregled za RET negativne pacijente uključene u studiju 58, ORR je bio 9,5%.

S obzirom na gore navedene podatke, aktivnost vandetaniba se smatra nedovoljnom da nadmaši rizike povezane sa liječenjem vandetanibom kod pacijenata sa negativnim statusom RET mutacije.

Shodno tome, indikacija za primjenu vandetaniba (navedena u odjeljku 4.1 Sažetka karakteristika lijeka odobrenog od strane EMA) je ograničena na pacijente sa RET mutacijom i biće: „Lijek Caprelsa je indikovano za liječenje agresivnog i simptomatskog medularnog karcinoma štitaste žlijezde sa mutacijom protoonkogena RET (*engl. Rearranged during Transfection, RET*) kod pacijenata sa neoperabilnom lokalno uznapredovalom ili metastatskom bolešću. Lijek Caprelsa je indikovano kod odraslih, djece i adolescenata, uzrasta od 5 godina i starijih“.

### ***Poziv na prijavljivanje neželjenih dejstava***

Molimo Vas da svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka prijavite Odjeljenju za farmakovigilancu CInMED, popunjavanjem obrasca za prijavu neželjenog dejstva lijeka, koji možete preuzeti sa portala CInMED ([www.cinmed.me](http://www.cinmed.me)) i poslati na jedan od sljedećih načina:

#### *Poštom na adresu:*

Institut za lijekove i medicinska sredstva  
Bulevar Ivana Crnojevića 64A  
81000 Podgorica  
Tel: 020 310 280  
Fax: 020 310 582

*Elektronskom poštom:* [nezeljenadejstva@cinmed.me](mailto:nezeljenadejstva@cinmed.me)

Sumnju na neželjeno dejstvo lijeka možete prijaviti i:

- putem IS zdravstvene zaštite (ukoliko Vam je dostupna aplikacija za prijavljivanje neželjenih dejstava)
- pomoću aplikacije za online prijavu, kojoj se pristupa preko portala CInMED - [www.cinmed.me](http://www.cinmed.me)

Sumnju na neželjeno dejstvo lijeka Caprelsa možete da prijavite i uvozniku neregistrovanog lijeka.

Kontakt podaci uvoznika:

Glosarij d.o.o.  
Vojislavljevića 76, 81 000 Podgorica  
Tel: 020/642-495; 020/642-496

*Elektronskom poštom:* [bojana.adzic-simovic@glosarij.me](mailto:bojana.adzic-simovic@glosarij.me)

### ***Literaturne reference:***

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 Sažetak karakteristika lijeka (dio 5.1 Tabela 4, dostupno na internet stranici Evropske agencije za lijekove (<http://www.ema.europa.eu> ))

S poštovanjem,

  
Odgovorno lice za farmakovigilancu

