



Amsterdam, <Datum>

Belangrijke risico-informatie: restrictie van de indicatie van Caprelsa® (Vandetanib).

Geachte heer / mevrouw,

In overleg met het Europese geneesmiddelenagentschap (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) wil Genzyme Europe B.V. u informeren over de restrictie van de indicatie van Caprelsa®.

Samenvatting

- **Vandetanib mag niet worden toegediend aan patiënten met medullair schildkliercarcinoom bij wie de RET (Rearranged during Transfection)-mutatie-status negatief of niet bekend is.**
- **Uit de klinische (D4500C00058) en observationele (OBS14778) studies blijkt dat vandetanib bij RET-mutatie-negatieve patiënten onvoldoende werkzaam is.**
- **Voorafgaand aan de start van de behandeling met vandetanib moet de aanwezigheid van een RET-mutatie worden bepaald door een gevalideerde test.**
- **Voor patiënten die momenteel met vandetanib worden behandeld en waarvoor de RET-status onbekend blijft of negatief is, is het advies om de behandeling stop te zetten, rekening houdend met het oordeel van de zorgverlener over de klinische respons van de patiënt en de beste beschikbare behandeling.**

Belangrijke, niet-commerciële risico-informatie over een farmaceutisch product

Aanvullende informatie

In 2012 werd een voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen (*conditional marketing authorization, CMA*) van vandetanib verleend voor de behandeling van agressieve en symptomatische medullaire schildklierkanker (MTC) bij patiënten met niet-reseceerbare lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte. De indicatie was gebaseerd op de gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie D4200C00058 (studie 58 genoemd) [1].

In studie 58 werd de RET-mutatietest op het moment van CMA uitgevoerd met behulp van de op de Polymerase Chain Reaction (PCR) gebaseerde Amplification Refractory Mutation System (ARMS)-test voor de M918T-mutatie, en directe sequentiëring van DNA voor mutaties in exonen 10, 11, 13, 14, 15 en 16 (locatie van M918T-mutatie) op alle patiënten waarvoor DNA beschikbaar was (297/298). De RET-mutatie-status was positief bij 187 patiënten (56,5%), onbekend bij 138 (41,1%) en negatief bij 8 patiënten (2,4%), waaronder 2 patiënten in de vandetanib-groep. Vanwege het zeer beperkte aantal patiënten zonder RET-mutatie, kon er geen correlatie tussen de RET-mutatie-status en het klinische resultaat worden beoordeeld. De volgende informatie werd toegevoegd in rubriek 4.1 van de SmPC op het moment van CMA: "*Voor patiënten bij wie de RET-mutatie-status (Rearranged during Transfection) niet bekend of negatief is, moet er rekening gehouden worden met een mogelijk kleiner voordeel voordat de beslissing over de individuele behandeling wordt genomen*".

Om de verhouding tussen de voordelen en risico's bij RET-mutatie-negatieve patiënten beter te karakteriseren, heeft Sanofi een observationele studie D4200C00104 (OBS14778) uitgevoerd, (ter beoordeling van vandetanib bij RET-mutatie-negatieve en RET-mutatie-positieve patiënten met symptomatische, agressieve, sporadische, niet-reseceerbare en lokaal gevorderde/gemetastaseerde MTC). Vervolgens is de RET-status in studie 58 geheranalyseerd.

Heranalyse van de RET-mutatie-status in studie 58

Uit studie 58 werden monsters, van 79 patiënten die eerder werden gecategoriseerd als "onbekend", geheranalyseerd. Heranalyse werd uitgevoerd met een aangepaste Taqman-assay voor genotypering van de RET M918T-mutatie. Bij beschikbaarheid van voldoende materiaal, werd sequentiëring met behulp van Illumina-technologie uitgevoerd om eventuele andere RET-mutaties te detecteren. 69 van de 79 patiënten met onbekende RET-mutatie-status hadden voldoende materiaal voor heranalyse. De meerderheid van de patiënten werd geclassificeerd als RET-gemuteerd (52/69), terwijl er bij 17/69 patiënten geen RET-mutatie werd gedetecteerd. De 52 RET-gemuteerde patiënten werden samengevoegd met de patiënten die aanvankelijk werden geïdentificeerd als RET-gemuteerd. Dit resulteerde in een totaal aantal van 239 RET-gemuteerde patiënten (172 behandeld met vandetanib en 67 behandeld met placebo). Van de 17 RET-mutatie-negatieve patiënten werden er 11 behandeld met vandetanib en 6 met placebo. Met behulp van een geblindeerde centrale beoordeling van de beeldvorming was het totale responspercentage (*overall response rate, ORR*) 51,7% in de vandetanib-groep in vergelijking met 14,9% in de placebogroep bij patiënten met een RET-mutatie. Na 2 jaar had 55,7% van de RET-mutatie-positieve patiënten die met vandetanib werden behandeld geen ziekteprogressie versus 40,1% van de RET-mutatie-positieve patiënten die met placebo werden behandeld. Bij de RET-mutatie-negatieve patiënten was de ORR 18,2% in de vandetanib-groep (respons bij 2 van de 11 patiënten) en 0% in de placebogroep (respons bij 0 van de 6 patiënten). De twee RET-mutatie-negatieve patiënten met een respons op vandetanib droegen een RAS-mutatie. Na 2 jaar had 90% van de RET-mutatie-negatieve patiënten die

Belangrijke, niet-commerciële risico-informatie over een farmaceutisch product

werden behandeld met vandetanib geen ziekteprogressie versus 50% van de RET-mutatie-negatieve patiënten die werden behandeld met placebo [2].

RET-statusanalyse in studie OBS14778

In studie OBS14778 werden gegevens van 47 patiënten, die werden behandeld met vandetanib uit studie 58 en waarbij hun RET-status opnieuw werd geanalyseerd, samengevoegd met 50 prospectief en retrospectief ingeschreven patiënten met symptomatische, agressieve, sporadische, niet-reseceerbare, lokaal gevorderde/gemetastaseerde MTC. In totaal werden 97 patiënten gescreend. Bij 79 patiënten kon de RET-mutatie worden bepaald, waarvan 58 RET-mutatie-positief en 21 RET-mutatie-negatief waren. ORR was 5,0% voor RET-mutatie-negatieve patiënten en 41,8% voor RET-mutatie-positieve patiënten. Bij gebruik van geblindeerde centrale beoordeling voor de RET-mutatie-negatieve patiënten die in studie 58 waren opgenomen, bedroeg de ORR 9,5%

Op basis van bovenstaande gegevens wordt de activiteit van vandetanib als onvoldoende beschouwd om op te wegen tegen de risico's die gepaard gaan met de behandeling met vandetanib bij RET-mutatie-negatieve patiënten.

Daarom wordt de indicatie van vandetanib (opgenomen in rubriek 4.1 van de SmPC) beperkt tot RET-gemuteerde patiënten, en zal als volgt worden verwoord:

"Caprelsa is geïndiceerd voor de behandeling van agressieve en symptomatische RET-gemuteerde (Rearranged during Transfection) medullaire schildklierkanker (MTC) bij patiënten met niet-reseceerbare lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte.

Caprelsa is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen, kinderen en adolescenten in de leeftijd van 5 jaar en ouder".

Melding van bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkinge Centrum Lareb; website www.lareb.nl

Bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van Caprelsa® kunnen ook worden gemeld aan de afdeling Geneesmiddelenbewaking van Genzyme Europe op het telefoonnummer + 31 (0) 20 245 4000 of per e-mail naar: Meldpunt.NL@sanofi.com

Contactinformatie

Indien u vragen heeft of meer informatie wenst met betrekking tot Caprelsa®, kunt u contact opnemen met de afdeling Medische Informatie van Genzyme Europe, te bereiken via telefoon +31 (0) 20 245 4000 of per e-mail naa: MedInfo.NL@sanofi.com

Belangrijke, niet-commerciële risico-informatie over een farmaceutisch product

Met vriendelijke groet,

**Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg, 25
1105 BP Amsterdam**

N.B. Deze DHPC is verstuurd aan de volgende zorgverleners: oncologen, endocrinologen, pediatrische oncologen, ziekenhuisapothekers (allen inclusief deze in opleiding) van AMC/VU, UMCG (Groningen), UMCN (Nijmegen), MUMC (Maastricht), LUMC (Leiden), AvL en UMCU (Utrecht).

Referenties:

[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 Samenvatting van de Productkenmerken (Rubriek 5.1-Tabel 4):
"www.geneesmiddeleninformatiebank.nl"

Belangrijke, niet-commerciële risico-informatie over een farmaceutisch product