



Frankfurt, 02.01.2023

Caprelsa® (Vandetanib): Einschränkung der Indikation

Sehr geehrte Damen und Herren,

In Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) möchte Sie Sanofi über den folgenden Sachverhalt informieren:

Zusammenfassung

- **Vandetanib sollte nicht an Patienten verabreicht werden, deren RET-Mutationsstatus (Rearranged During Transfection) nicht bekannt oder negativ ist.**
- **Die Einschränkung der Indikation basiert auf Daten aus der randomisierten Studie D4500C00058 und der Beobachtungsstudie OBS14778, die eine unzureichende Wirksamkeit von Vandetanib bei Patienten ohne identifizierte RET-Mutationen zeigen.**
- **Vor Beginn einer Behandlung mit Vandetanib sollte das Vorhandensein einer RET-Mutation durch einen validierten Test bestätigt werden.**
- **Bei Patienten, die derzeit in Behandlung sind und deren RET-Status unbekannt oder negativ ist, wird medizinischem Fachpersonal empfohlen, die Behandlung abzubrechen, wobei sie das klinische Ansprechen der Patienten und die beste verfügbare Behandlung nach eigenem Ermessen beurteilen.**

Hintergrundinformationen

Im Jahr 2012 wurde für Vandetanib eine bedingte Marktzulassung (CMA) für die Behandlung eines aggressiven und symptomatischen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung erteilt. Die Indikation basierte auf der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie D4200C00058 (bezeichnet als Studie 58) [1].

In Studie 58 wurde zum Zeitpunkt der Erteilung der bedingten Marktzulassung ein Test auf RET-Mutation durchgeführt unter Verwendung des auf der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) basierenden Amplification Refractory Mutations System-(ARMS-)Assays für die M918T-Mutation und der direkten Sequenzierung der DNA auf Mutationen in den Exons 10, 11, 13, 14, 15 und 16 (Stelle der M918T-Mutation) bei allen Patienten mit

Bei Fragen zum Versand dieses Rote-Hand-Briefes oder Adressänderungen wenden Sie sich bitte direkt an den Schwarzeck-Verlag unter: Schwarzeck-Verlag GmbH, Einsteinring 24, 85609 Aschheim- www.schwarzeck.de.

sporadischen MTC, von denen DNA verfügbar war (297/298). Der RET-Mutationsstatus war bei 187 Patienten (56,5 %) positiv, bei 138 (41,1 %) unbekannt und bei 8 Patienten (2,4 %) negativ, darunter 2 Patienten in der Vandetanib-Gruppe. Aufgrund der sehr begrenzten Anzahl von Patienten ohne RET-Mutation konnte eine Korrelation zwischen dem RET-Mutationsstatus und dem klinischen Ergebnis nicht bewertet werden. Die folgende Information wurde zum Zeitpunkt der Erteilung der bedingten Marktzulassung in Abschnitt 4.1 der Fachinformation aufgenommen: „Bei Patienten, deren Rearranged during Transfection-(RET-)Mutationsstatus nicht bekannt oder negativ ist, sollte vor der Entscheidung über eine individuelle Behandlung ein möglicherweise geringerer Nutzen berücksichtigt werden.“

Um das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei RET-Mutations-negativen Patienten besser zu charakterisieren, führte Sanofi die Studie D4200C00104 (OBS14778) durch, eine Beobachtungsstudie zur Bewertung von Vandetanib bei RET-Mutations-negativen und RET-Mutations-positiven Patienten mit symptomatischem, aggressivem, sporadischem, inoperablem und lokal fortgeschrittenem/ metastasiertem MTC und führte eine Reanalyse zum RET-Mutationsstatus in Studie 58 durch, unter Verwendung kürzlich entwickelter Methoden.

Reanalyse zum RET-Mutationsstatus in Studie 58

Eine Reanalyse wurde mit den Gewebeproben von 79 Patienten durchgeführt, deren RET-Mutationsstatus ursprünglich als „unbekannt“ klassifiziert worden war. Die Reanalyse wurde mit einem gebräuchlichen Taqman-Assay durchgeführt, um die RET-M918T-Mutation zu genotypisieren, und wenn geeignetes Material verfügbar war, wurde eine Sequenzierung mit Illumina-Technologie durchgeführt, um andere RET-Mutationen aufzudecken. Von den 79 Patienten mit unbekanntem RET-Mutationsstatus hatten 69 genügend Gewebeprobenmaterial, um eine erneute Analyse zu ermöglichen. Die meisten Patienten wurden als RET-Mutante reklassifiziert (52/69), während bei 17/69 Patienten keine RET-Mutation nachgewiesen wurde. Patienten, die als RET-Mutante neu klassifiziert wurden, wurden mit jenen Patienten gepoolt, die ursprünglich als RET-Mutante identifiziert wurden, was zu einer Gesamtzahl von 239 Patienten mit RET-Mutation führte (172 mit Vandetanib behandelt und 67 mit Placebo behandelt). Von den 17 RET-Mutations-negativen Patienten wurden 11 mit Vandetanib und 6 mit Placebo behandelt. Unter Verwendung einer verblindeten zentralen Überprüfung der Bildgebung betrug die Gesamtansprechrate (ORR) bei Patienten mit einer RET-Mutation 51,7 % in der Vandetanib-Gruppe im Vergleich zu 14,9 % in der Placebo-Gruppe. Nach 2 Jahren hatten 55,7 % der RET-Mutations-positiven Patienten, die mit Vandetanib behandelt wurden, keine Krankheitsprogression gegenüber 14,9 % der RET-Mutations-positiven Patienten, die mit Placebo behandelt wurden. Bei den RET-Mutations-negativen Patienten betrug die ORR 18,2 % in der Vandetanib-Gruppe (Ansprechen bei 2 von 11 Patienten) und 0 % in der Placebo-Gruppe (Ansprechen bei 0 von 6 Patienten). Die beiden RET-Mutations-negativen Patienten mit Ansprechen auf Vandetanib trugen eine RAS-Mutation. Nach 2 Jahren hatten 90 % der RET-Mutations-negativen Patienten, die mit Vandetanib behandelt wurden, keine Krankheitsprogression gegenüber 50 % der RET-Mutanten-negativen Patienten, die mit Placebo behandelt wurden [2].

Analyse des RET-Status in Studie OBS14778

In Studie OBS14778 wurden Daten von 47 mit Vandetanib behandelten Patienten aus Studie 58, deren RET-Status erneut analysiert wurde, mit 50 prospektiv und retrospektiv eingeschlossenen Patienten mit symptomatischem, aggressivem, sporadischem, nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem/metastasiertem MTC gepoolt. Insgesamt wurden 97 Patienten gescreent und 79 waren hinsichtlich der Wirksamkeit auswertbar, von denen 58 RET-Mutations-positiv und 21 RET-Mutations-negativ waren. Die ORR betrug 5,0 % für Patienten mit negativer RET-Mutation und 41,8 % für Patienten mit positiver RET-Mutation. Bei Verwendung einer verblindeten zentralen Überprüfung für die in Studie 58 eingeschlossenen RET-negativen Patienten betrug die ORR 9,5 %.

In Anbetracht der oben genannten Daten wird die Wirksamkeit von Vandetanib als unzureichend erachtet, um die mit einer Vandetanib-Behandlung verbundenen Risiken bei RET-Mutations-negativen Patienten aufzuwiegen.

Folglich wird die Indikation von Vandetanib (aufgenommen in Abschnitt 4.1 der Fachinformation) auf Patienten mit RET-Mutation beschränkt und sieht wie folgt aus:

„Caprelsa ist indiziert für die Behandlung eines aggressiven und symptomatischen Rearranged during Transfection (RET)-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung. Caprelsa ist angezeigt für Erwachsene sowie Jugendliche und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter“.

Aufforderung zur Meldung von Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung sowie jede nicht vorschriftsgemäße Verwendung von Caprelsa (Vandetanib) mit oder ohne Nebenwirkungen dem Zulassungsinhaber zu melden:

Kontaktinformationen des Unternehmens

Sollten Sie weitere Fragen haben oder zusätzliche Informationen benötigen, wenden Sie sich bitte an:

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:

Postfach 80 08 60

65908 Frankfurt am Main

Telefon: 0800 52 52 010

E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

Alternativ können Verdachtsfälle von Nebenwirkungen auch dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3,

53175 Bonn

Fax an 0228/207 5207

schriftlich oder elektronisch über das Internet (www.bfarm.de – Arzneimittel – Pharmakovigilanz – Risiken),

oder gem. Berufsrecht an die jeweilige Arzneimittelkommission gemeldet werden.

Referenzen

[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 Fachinformation, Stand November 2022, <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h749.htm>