

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
CONCORDATA CON L'AGENZIA EUROPEA DEI MEDICINALI (EMA)
E CON L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

14 Dicembre 2022

Caprelsa[®] (vandetanib): restrizione dell'indicazione terapeutica

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

Sanofi, in accordo con l'Agenzia Europea per i Medicinali EMA e l'Agenzia Italiana del Farmaco AIFA, desidera informarla di quanto segue:

Riassunto:

- **Vandetanib non deve essere somministrato a pazienti nei quali lo stato della mutazione riarrangiata durante la trasfezione (RET) non è noto o è negativo.**
- **La limitazione dell'indicazione si basa sui dati dello studio randomizzato D4500C00058 e dello studio osservazionale OBS14778, che mostrano un'attività insufficiente di vandetanib in pazienti senza mutazioni RET identificate.**
- **Prima dell'inizio del trattamento con vandetanib, deve essere determinata la presenza di una mutazione RET mediante un test convalidato.**
- **Per i pazienti attualmente in trattamento e per i quali lo stato RET rimane sconosciuto o è negativo, si raccomanda agli operatori sanitari di interrompere il trattamento tenendo conto del loro giudizio sulla risposta clinica dei pazienti e sul miglior trattamento disponibile.**

Informazioni sul contesto

Nel 2012 è stata concessa un'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata (CMA) per vandetanib per il trattamento del carcinoma midollare della tiroide (MTC) aggressivo e sintomatico in pazienti con malattia localmente avanzata o metastatica non resecabile. L'indicazione era basata sullo studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo D4200C00058 (indicato come Studio 58) [1]. Nello Studio 58, il test della mutazione RET al momento della CMA è stato eseguito utilizzando il test ARMS (Amplification Refractory Mutation System) basato sulla reazione a catena della polimerasi (PCR) per la mutazione M918T e il sequenziamento diretto del DNA per le mutazioni negli esoni 10, 11, 13, 14, 15 e 16 (sito della mutazione M918T) su tutti i pazienti sporadici in cui era disponibile il DNA (297/298). Lo stato della mutazione RET era positivo in 187 pazienti (56,5%), sconosciuto in 138 (41,1%) e negativo in 8 pazienti (2,4%), inclusi 2 pazienti nel gruppo vandetanib. A causa del numero molto limitato di pazienti senza una mutazione RET, non è stato possibile valutare una correlazione tra lo stato della mutazione RET e l'esito clinico. Le seguenti informazioni sono state aggiunte nella sezione 4.1 dell'RCP al momento dell'ottenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata: *"Per i pazienti in cui la mutazione del riarrangiamento durante la trasfezione (RET) non è nota o è negativa, deve essere preso in considerazione un possibile beneficio inferiore prima di decidere il trattamento individuale"*.

Al fine di caratterizzare meglio il rapporto rischio/beneficio nei pazienti con mutazione RET negativa, Sanofi

ha condotto lo studio D4200C00104 (OBS14778), uno studio osservazionale che ha valutato vandetanib in pazienti negativi alla mutazione RET e positivi alla mutazione RET con MTC sintomatico, aggressivo, sporadico, non resecabile e localmente avanzato/metastatico e ha proceduto a una nuova analisi dello stato RET nello studio 58, utilizzando le metodologie più recentemente sviluppate.

Rianalisi dello stato RET nello studio 58

È stata eseguita una nuova analisi sui campioni di 79 pazienti precedentemente classificati come mutazione RET "sconosciuta". La rianalisi è stata eseguita con un test Taqman personalizzato per genotipizzare la mutazione RET M918T e, quando era disponibile materiale adeguato, è stato intrapreso il sequenziamento utilizzando la tecnologia Illumina per rivelare eventuali altre mutazioni RET. Dei 79 pazienti con stato di mutazione RET sconosciuto, 69 avevano un campione di tessuto sufficiente per consentire una nuova analisi. La maggior parte dei pazienti è stata riclassificata come mutante RET (52/69), mentre in 17/69 pazienti non è stata rilevata alcuna mutazione RET. I pazienti riclassificati come mutanti di RET sono stati raggruppati con i pazienti inizialmente identificati come mutanti di RET, portando a un numero totale di 239 pazienti mutanti di RET (172 trattati con vandetanib e 67 trattati con placebo). Dei 17 pazienti negativi alla mutazione RET, 11 sono stati trattati con vandetanib e 6 con placebo. Utilizzando la revisione centrale in cieco dell'imaging, il tasso di risposta globale (ORR) è stato del 51,7% nel gruppo vandetanib rispetto al 14,9% nel gruppo placebo nei pazienti con una mutazione RET. A 2 anni, il 55,7% dei pazienti positivi alla mutazione RET trattati con vandetanib non ha avuto progressione della malattia rispetto al 14,9% dei pazienti positivi alla mutazione RET trattati con placebo. Nei pazienti negativi alla mutazione RET, l'ORR è stata del 18,2% nel gruppo vandetanib (risposta in 2 pazienti su 11) e dello 0% nel gruppo placebo (risposta in 0 pazienti su 6). I due pazienti negativi alla mutazione RET con una risposta a vandetanib erano portatori di una mutazione RAS. A 2 anni, il 90% dei pazienti negativi alla mutazione RET trattati con vandetanib non ha avuto progressione della malattia rispetto al 50% dei pazienti negativi alla mutazione RET trattati con placebo [2].

Analisi dello stato RET nello studio OBS14778

Nello studio OBS14778, i dati di 47 pazienti trattati con vandetanib dello studio 58 a cui era stato rianalizzato il loro stato RET, sono stati raggruppati con 50 pazienti con MTC sintomatico, aggressivo, sporadico, non resecabile e localmente avanzato/metastatico arruolati in modo prospettico e retrospettivo. Complessivamente, 97 pazienti sono stati sottoposti a screening e 79 erano valutabili per l'efficacia, di cui 58 erano positivi alla mutazione RET e 21 erano negativi alla mutazione RET. L'ORR è stato del 5,0% per i pazienti con mutazione RET negativa e del 41,8% per i pazienti con mutazione RET positiva. Quando è stata utilizzata la revisione centrale in cieco per i pazienti RET negativi inclusi nello Studio 58, l'ORR era del 9,5%

Alla luce dei dati di cui sopra, l'attività di vandetanib è considerata insufficiente a superare i rischi associati al trattamento con vandetanib nei pazienti con mutazione RET negativa.

Di conseguenza, l'indicazione di vandetanib (inclusa nella sezione 4.1 dell'RCP) è stata ristretta ai pazienti con mutazione RET e apparirà come segue:

"Caprelsa è indicato per il trattamento dei pazienti con carcinoma midollare della tiroide (MTC) aggressivo e sintomatico con mutazione del gene RET non resecabile localmente avanzato o metastatico.

Caprelsa è indicato negli adulti, negli adolescenti e nei bambini dai 5 anni di età".

Invito alla segnalazione

La segnalazione di sospette reazioni avverse è importante. Consente il monitoraggio continuo del rapporto rischio/beneficio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare eventuali reazioni avverse sospette nei pazienti che assumono vandetanib.

Gli operatori sanitari devono segnalare qualsiasi reazione avversa o qualsiasi uso off-label con o senza reazioni avverse sospette associate all'uso di Caprelsa (vandetanib) tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento

indispensabile per confermare un rapporto beneficio/rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego. Le segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso. La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (<https://www.aifa.gov.it>) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.

Riferimenti:

[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 Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (Sezione 5.1-Tabella 4- disponibile al seguente indirizzo:

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221128157315/anx_157315_it.pdf