



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII  
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI  
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA  
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București  
Tel: +4021-317.11.00  
Fax: +4021-316.34.97  
www.anm.ro

Către,

18749E  
13 12 2022

**COLEGIUL MEDICILOR DIN ROMÂNIA**  
**Domnului Președinte Prof. Univ. Dr. Daniel Coriu**



Vă aducem la cunoștință măsurile întreprinse de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR) și compania **Sanofi Romania SRL**, pentru înștiințarea profesioniștilor din domeniul sănătății cu privire la restrângerea indicației pentru medicamentul **Caprelsa (vandetanib)**.

Compania Sanofi Romania SRL, deținătorul autorizației de punere pe piață pentru medicamentul Caprelsa, va iniția informarea în legătură cu acest aspect a profesioniștilor din domeniul sănătății, prin intermediul documentului „Comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății”, conform planului de comunicare agreed.

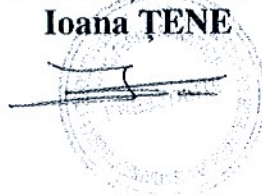
Această modalitate de informare, utilizată sistematic în Uniunea Europeană, are ca scop avertizarea profesioniștilor din domeniul sănătății asupra unor probleme de siguranță în administrarea unor medicamente.

ANMDMR a avizat textul scrisorii de informare către profesioniștii din domeniul sănătății. De asemenea, menționăm că ANMDMR va publica pe website ([www.anm.ro](http://www.anm.ro)) aceeași informație, la rubrica – Medicamente de Uz Uman - Farmacovigilență – Comunicări directe către profesioniștii din domeniul sănătății.

Anexăm la această adresă documentul menționat anterior.

Menționăm că această informație a fost transmisă și Ministerului Sănătății – Direcția farmaceutică și dispozitive medicale, Casei Naționale de Asigurări de Sănătate și Colegiului Farmaciștilor din România.

**VICEPREȘEDINTE**  
**Ioana ȚENE**



## COMUNICARE DIRECTĂ CĂTRE PROFESIONIȘTII DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII

Decembrie 2022

### Caprelsa (vandetanib): Restrângerea indicației

Stimate profesionist din domeniul sănătății,

De comun acord cu Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) și Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMMDMR), compania Sanofi dorește să vă informeze cu privire la următoarele:

#### *Rezumat*

- **Vandetanib nu trebuie administrat pacienților la care mutația genei RET (Rearranged during Transfection) nu este cunoscută sau este negativă.**
- **Restricționarea indicației se bazează pe datele din studiul randomizat D4500C00058 și din studiul observațional OBS14778, care indică o activitate insuficientă a vandetanibului la pacienții fără mutații RET identificate.**
- **Înainte de inițierea tratamentului cu vandetanib, prezența unei mutații RET trebuie determinată printr-un test validat.**
- **Pentru pacienții aflați în prezent sub tratament și pentru care statusul RET rămâne necunoscut sau este negativ, se recomandă ca profesioniștii din domeniul sănătății să întrerupă tratamentul, ținând cont de aprecierea acestora cu privire la răspunsul clinic al pacienților și cel mai bun tratament disponibil.**

#### *Informații suplimentare referitoare la problema de siguranță*

În 2012, a fost acordată o autorizație de punere pe piață condiționată (ACM) pentru vandetanib pentru tratamentul neoplasmului tiroidian medular (NTM) agresiv și simptomatic la pacienții cu boală inoperabilă avansată local sau metastatică. Indicația s-a bazat pe Studiul D4200C00058, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat (denumit Studiul 58) [1].



În Studiul 58, testarea mutației RET la momentul ACM a fost efectuată utilizând testul sistemului de mutație refractară la amplificare bazată pe reacția în lanț a polimerazei (PCR) (ARMS) pentru mutația M918T și secvențierea directă a ADN-ului pentru mutațiile de la nivelul exonilor 10, 11, 13, 14, 15 și 16 (locul mutației M918T) la toți pacienții NMT sporadici unde a fost disponibil ADN-ul (297/298). Statusul mutației RET a fost pozitiv la 187 de pacienți (56,5%), necunoscut la 138 (41,1%) și negativ la 8 pacienți (2,4%), incluzând 2 pacienți din grupul cu vandetanib. Din cauza numărului foarte limitat de pacienți fără mutație RET, nu a putut fi evaluată o corelație între statusul mutației RET și rezultatul clinic. Următoarele informații au fost adăugate la pct. 4.1 din RCP la momentul ACM: „La pacienții la care mutația de transfecție (RET) rearanjată nu este cunoscută sau este negativă, înaintea luării deciziei de tratament individual, trebuie luat în considerare un posibil beneficiu scăzut

Pentru a caracteriza mai bine raportul beneficiu/risc la pacienții cu mutație RET negativă, Sanofi a efectuat studiul D4200C00104 (OBS14778), un studiu observațional care a evaluat vandetanibul la pacienții cu mutație RET negativă și mutație RET pozitivă, cu NMT simptomatic, agresiv, sporadic, neoperabil și avansat local/metastatic și a trecut la o reanalizare a statusului RET în studiul 58, utilizând metodologiile dezvoltate cel mai recent.

#### Reanalizarea statusului RET în studiul 58

S-a efectuat o reanaliză asupra probelor a 79 de pacienți care au fost clasificați anterior ca mutație RET „necunoscută”. Reanalizarea a fost efectuată cu o analiză Taqman personalizată pentru genotiparea mutației RET M918T și, atunci când a fost disponibil un material adecvat, s-a efectuat secvențierea folosind tehnologia Illumina pentru a dezvălui orice alte mutații RET. Dintre cei 79 de pacienți cu status necunoscut al mutației RET, 69 au avut suficientă probă de țesut pentru a permite reanalizarea. Majoritatea pacienților au fost reclasificați ca mutanți RET (52/69), în timp ce 17/69 pacienți nu au avut nicio mutație RET detectată. Pacienții reclasificați ca mutanți RET au fost grupați cu acei pacienți identificați inițial ca mutanți RET, ducând la un număr total de 239 de pacienți cu mutații RET (172 tratați cu vandetanib și 67 tratați cu placebo). Dintre cei 17 pacienți cu mutație RET negativă, 11 au fost tratați cu vandetanib și 6 cu placebo. Utilizând analiza centrală în regim orb a imagisticii, rata de răspuns global (RRG) a fost de 51,7% în grupul cu vandetanib comparativ cu 14,9% în grupul cu placebo la pacienții cu mutație RET. La 2 ani, 55,7% dintre pacienții cu mutație RET pozitivi tratați cu vandetanib nu au prezentat progresia bolii comparativ cu 14,9% dintre pacienții cu mutație RET pozitivi tratați cu placebo. La pacienții cu mutație RET negativă, RRO a fost de 18,2% în grupul cu vandetanib (răspuns la 2 din 11 pacienți) și de 0% în grupul cu placebo (răspuns la 0 din 6 pacienți). Cei doi pacienți negativi la mutația RET cu răspuns la vandetanib prezentau o mutație RAS. La 2 ani, 90% dintre pacienții cu mutație RET negativă tratați cu vandetanib nu au prezentat progresia bolii comparativ cu 50% dintre pacienții cu mutație RET negativă tratați cu placebo [2].

#### Analiza statusului RET în studiul OBS14778

În studiul OBS14778, datele provenite de la 47 de pacienți tratați cu vandetanib din studiul 58, cărora li s-a reanalizat statusul RET, au fost cumulate cu cele provenite de la 50 de pacienți înrolați prospectiv și retrospectiv, cu NMT simptomatic, agresiv, sporadic, neoperabil, avansat local/metastatic. În total, 97 de pacienți au fost selectați și 79 au fost evaluabili din punct de vedere al eficacității, dintre care 58 au fost pozitivi pentru mutația RET și 21 au fost negativi pentru mutația RET. RRO a fost de 5,0% pentru pacienții cu mutație RET negativă și de 41,8% pentru pacienții cu



mutație RET pozitivă. Atunci când s-a utilizat analiza centrală în regim orb pentru pacienții cu rezultat negativ pentru RET incluși în Studiul 58, RRO a fost de 9,5%

Având în vedere datele de mai sus, activitatea vandetanibului este considerată insuficientă pentru a depăși riscurile asociate tratamentului cu vandetanib la pacienții cu mutație RET negativă.

În consecință, indicația pentru vandetanib (inclusă la pct. 4.1 al RCP) este limitată la pacienții cu mutație RET și va apărea după cum urmează:

*"Caprelsa este indicat în tratamentul neoplasmului medular tiroidian (NMT) mutant cu rearanjare în cursul transfecției (RET Rearranged during Transfection) agresiv și simptomatic la pacienți cu forma de boală local avansată, inoperabilă sau cu forma de boală metastazată. Caprelsa este indicat la adulți, copii și adolescenți cu vârsta de 5 ani și peste".*

#### **Apel la raportarea de reacții adverse**

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la pacienții cărora li se administrează vandetanib.

Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să raporteze orice reacții adverse sau orice utilizare în afara indicațiilor autorizate, cu sau fără reacții adverse suspectate a fi asociate cu utilizarea Caprelsa (vandetanib), în conformitate cu sistemul național de raportare spontană:

#### **Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România**

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

011478 - București, România

Fax: +40 21 316 34 97

Tel: + 40 31 423 24 19

E-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

Raportare online la adresa: <https://adr.anm.ro/>

#### **Detaliile de contact ale reprezentanței locale a DAPP:**

##### **Sanofi Romania SRL**

Str. Gara Herăstrău, nr. 4, Clădirea B, etajele 8-9

Sector 2, București

România

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Fax: +40 (0) 21 317 31 34

e-mail: [pv.ro@sanofi.com](mailto:pv.ro@sanofi.com).

***Referinte:***

[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 Summary of Product Characteristics (Section 5.1-Table 4)