

Date

**Information transmise sous l'autorité de l'AFMPS (pour la Belgique) et du
Ministère de la Santé – Direction de la Santé (pour le Grand-Duché de
Luxembourg)**

Communication directe aux professionnels de la santé

Caprelsa® [Vandétanib®] : restriction de l'indication

Cher professionnel de la santé,

En accord avec l'Agence européenne des médicaments (EMA : European Medicines Agency), l'Agence Fédérale de Médicaments et Produits de Santé (AFMPS) et la direction de la santé, division de la pharmacie et des médicaments (DPM), Sanofi souhaite vous informer de ce qui suit :

Résumé

- **Le vandétanib ne peut pas être administré à des patients dont le statut de la mutation du gène RÉarrangé pendant la Transfection (RET) n'est pas connu ou est négatif.**
- **La restriction de l'indication est basée sur les données de l'étude randomisée D4500C00058 et de l'étude observationnelle OBS14778, montrant une activité insuffisante du vandétanib chez les patients sans mutations RET identifiées.**
- **Avant l'instauration du traitement par vandétanib, la présence d'une mutation RET doit être confirmée par un test ayant été validé.**
- **Pour les patients actuellement sous traitement et pour lesquels le statut RET reste inconnu ou est négatif, il est recommandé aux professionnels de la santé d'arrêter le traitement en prenant en compte leur jugement de la réponse clinique des patients et du meilleur traitement disponible.**

Informations générales

En 2012, une autorisation de mise sur le marché conditionnelle (AMMC) a été accordée pour le vandétanib pour le traitement du cancer médullaire de la thyroïde (CMT) agressif et symptomatique chez les patients avec une maladie localement avancée non opérable ou métastatique. L'indication était basée sur l'étude D4200C00058 randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo (désignée comme étant l'étude 58) [1].

Dans l'étude 58, la recherche de la mutation RET au moment de l'AMMC avait été réalisée en utilisant le test du système de mutation réfractaire par amplification (ARMS : Amplification Refractory Mutation System) basé sur l'amplification en chaîne par polymérase (PCR : polymerase chain reaction) pour la mutation M918T, et le séquençage direct de l'ADN pour les mutations dans les exons 10, 11, 13, 14, 15 et 16 (site de la mutation M918T) pour tous les patients sporadiques dont l'ADN était disponible (297/298). Le statut de mutation RET était positif chez 187 patients (56,5 %), inconnu chez 138 patients (41,1 %) et négatif chez 8 patients (2,4 %), dont 2 patients dans le groupe vandétanib. En raison du nombre très limité de patients sans mutation RET, une corrélation entre le statut de mutation RET et le résultat clinique n'a pas pu être évaluée. Les informations suivantes ont été ajoutées à la rubrique 4.1 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) au moment de l'AMMC : « *Chez les patients pour lesquels la mutation réarrangée au cours d'une transfection (RET) n'est pas connue ou est négative, l'éventualité d'un bénéfice plus faible doit être prise en considération avant la décision d'un traitement individuel* ».

Afin de mieux évaluer la balance bénéfice-risque chez les patients négatifs à la mutation RET, Sanofi a mené l'étude D4200C00104 (OBS14778), une étude observationnelle évaluant le vandétanib chez des patients négatifs à la mutation RET et positifs à la mutation RET présentant un CMT symptomatique, agressif, sporadique, non opérable et localement avancé/métastatique et a procédé à une nouvelle analyse du statut RET dans l'étude 58, en utilisant les dernières méthodologies développées.

Nouvelle analyse du statut RET dans l'étude 58

Une nouvelle analyse a été effectuée sur les échantillons de 79 patients dont la mutation RET avait précédemment été classée comme « inconnue ». Une nouvelle analyse a été effectuée avec un test Taqman personnalisé pour géotyper la mutation RET M918T et, lorsque du matériel adéquat était disponible, un séquençage utilisant la technologie Illumina a été entrepris pour révéler toute autre mutation RET. Sur les 79 patients présentant un statut de mutation RET inconnu, 69 avaient suffisamment d'échantillon de tissu pour permettre une nouvelle analyse. La plupart des patients ont été reclassifiés comme étant porteurs de la mutation RET (52/69) tandis que pour 17/69 patients, la mutation RET n'a pas été détectée. Les patients reclassifiés avec la mutation RET ont été regroupés avec les patients initialement identifiés comme présentant la mutation RET, entraînant un nombre total de 239 patients mutants RET (172 traités par vandétanib et 67 traités par placebo). Sur les 17 patients négatifs à la mutation RET, 11 ont été traités par vandétanib et 6 par placebo. En utilisant un examen d'imagerie central en aveugle, le taux de réponse objective globale (TRO) était de 51,7 % dans le groupe vandétanib contre 14,9 % dans le groupe placebo chez les patients présentant une mutation RET. À 2 ans, 55,7 % des patients positifs pour la mutation RET traités par vandétanib n'ont présenté aucune progression de la maladie, contre 40,1 % des patients positifs pour la mutation RET traités par placebo. Chez les patients négatifs à la mutation RET, le TRO était de 18,2 % dans le groupe vandétanib (réponse chez 2 patients sur 11) et de 0 % dans le groupe placebo (réponse chez 0 patient sur 6). Les deux patients négatifs à la mutation RET présentant une réponse au vandétanib portaient une mutation RAS. À 2 ans, 90 % des patients négatifs à la mutation RET traités par vandétanib n'ont présenté aucune progression de la maladie contre 50 % des patients négatifs à la mutation RET traités par placebo [2].

Analyse du statut RET dans l'étude OBS14778

Dans l'étude OBS14778, les données de 47 patients traités par vandétanib de l'étude 58 dont le statut RET a été réanalysé ont été regroupées avec 50 patients inclus de manière prospective et rétrospective atteints d'un CMT symptomatique, agressif, sporadique, non opérable, localement avancé/métastatique. Dans l'ensemble, 97 patients ont été sélectionnés et 79 étaient évaluable

pour l'efficacité, dont 58 étaient positifs pour la mutation RET et 21 étaient négatifs pour la mutation RET. Le TRO était de 5,0 % pour les patients négatifs à la mutation RET et de 41,8 % pour les patients positifs à la mutation RET. Lors de l'utilisation de l'examen central en aveugle pour les patients RET négatifs inclus dans l'étude 58, le TRG était de 9,5 %.

Compte tenu des données ci-dessus, l'activité du vandétanib est considérée comme insuffisante pour l'emporter sur les risques associés au traitement par le vandétanib chez les patients négatifs à la mutation RET.

Par conséquent, l'indication du vandétanib (incluse dans la rubrique 4.1 du RCP) est limitée aux patients présentant une mutation RET, et elle sera la suivante :

« Caprelsa est indiqué dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde (CMT) agressif et symptomatique avec mutation du gène RET chez les patients avec une maladie localement avancée non opérable ou métastatique.

Caprelsa est indiqué pour les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 5 ans et plus ».

Notification des effets indésirables

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables ainsi que les éventuelles erreurs médicamenteuses liés à l'utilisation de Caprelsa® :

Pour la Belgique : à la division Vigilance de l'AFMPS. La notification peut se faire de préférence en ligne via www.notifieruneffetindesirable.be, sinon à l'aide de la « fiche de notification en version papier » disponible sur demande à l'AFMPS ou imprimable à partir du site internet de l'AFMPS www.afmps.be. La « fiche de notification en version papier » remplie peut être envoyée par la poste à l'adresse AFMPS – Division Vigilance – Avenue Galilée 5/03 – 1210 Bruxelles, par fax au numéro 02/528.40.01, ou encore par email à : adr@afmps.be.

Pour le Grand-Duché de Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé.

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

Les effets indésirables ainsi que les éventuelles erreurs médicamenteuses liés à l'utilisation de Caprelsa® peuvent également être notifiés au service de pharmacovigilance de Sanofi Belgium par tél. au +32 2 710 54 00 ou par e-mail à pharmacovigilance.belgium@sanofi.com.

Demande d'informations complémentaires

Pour plus d'informations, veuillez prendre contact avec le service d'Information Médicale de Sanofi Belgium par tél. + 32 2 710 54 00 ou via Medical_Info.Belgium@sanofi.com

Cordialement,



Koen Vranckx
Head of Regulatory Affairs
Responsible Person for Information
Belgium & Luxembourg



Kathy Alexandre
Country safety head
Belgium & Luxembourg

Références :

[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 Résumé des Caractéristiques du Produit (Rubrique 5.1-Tableau 4) : www.fagg.be, rubrique "Chercher des informations sur un médicament autorisé" ou Pharma.be e-compendium: www.e-notice.be