

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON LE AUTORITA'
REGOLATORIE EUROPEE E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

Agosto 2013

Vectibix (panitumumab):

Comunicazione agli operatori sanitari sull'importanza di determinare lo status wild-type di RAS (esoni 2, 3 e 4 di KRAS e NRAS) prima del trattamento con Vectibix (panitumumab)

Gentile Dottoressa, Gentile Dottore,

Amgen Europe B.V. desidera informarLa di quanto segue:

In sintesi

- **Prima di iniziare il trattamento con Vectibix è richiesta l'evidenza dello status mutazionale wild-type di RAS (esoni 2, 3 e 4 di KRAS e NRAS) .**
- **Lo status mutazionale di RAS deve essere determinato da un laboratorio con adeguata esperienza che utilizzi un metodo validato.**
- **La controindicazione di Vectibix in combinazione con chemioterapia contenente oxaliplatino (ad es. FOLFOX) ora include tutti i pazienti con status di RAS mutato o con status di RAS non noto.**
- **In pazienti con mutazioni RAS oltre che in KRAS esone 2 che hanno ricevuto Vectibix in combinazione con chemioterapia FOLFOX rispetto al solo FOLFOX sono state dimostrate una sopravvivenza libera da progressione (PFS) e una sopravvivenza globale (OS) inferiori.**

Questa nuova nota informativa sostituisce la precedente comunicazione relativa allo status di KRAS inviataLe a Novembre 2011.

Le informazioni contenute in questa comunicazione sono state concordate con l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

Ulteriori informazioni sulla sicurezza

Queste nuove informazioni di sicurezza si basano su un'analisi retrospettiva predefinita di sottogruppo dei dati provenienti da uno studio randomizzato, multicentrico di fase 3 (studio PRIME 20050203) di Vectibix più FOLFOX rispetto al solo FOLFOX in pazienti con cancro coloretale metastatico (mCRC) KRAS wild-type precedentemente non trattato.

I campioni tumorali di pazienti con KRAS esone 2 wild-type (codoni 12/13) sono stati valutati usando in parallelo il sequenziamento bidirezionale secondo Sanger e l'analisi Surveyor/WAVE per ulteriori mutazioni di RAS in:

- KRAS esone 3 (codoni 59/61)
- KRAS esone 4 (codoni 117/146)

- *NRAS* esone 2 (codoni 12/13)
- *NRAS* esone 3 (codoni 59/61)
- *NRAS* esone 4 (codoni 117/146)

L'incidenza di queste ulteriori mutazioni di RAS nella popolazione *KRAS* esone 2 wild-type è stata approssimativamente del 16%.

I risultati di quest'analisi retrospettiva indicano una sopravvivenza libera da progressione (PFS) e una sopravvivenza globale (OS) inferiori in pazienti con mutazioni *RAS* oltre che *KRAS* esone 2 che hanno ricevuto Vectibix in combinazione con chemioterapia FOLFOX rispetto al solo FOLFOX. Non sono state identificate nuove tossicità. Questi risultati sono simili a quelli osservati per le mutazioni di *KRAS* esone 2.

| | Vectibix più FOLFOX (mesi) Mediana (95% IC) | FOLFOX (mesi) Mediana (95% IC) | Differenza (mesi) | Hazard ratio (95% IC) |
|----------------------------------|--|---|--------------------------|------------------------------|
| Popolazione RAS Wild-type | | | | |
| PFS | 10,1 (9,3-12,0) | 7,9 (7,2-9,3) | 2,2 | 0,72 (0,58-0,90) |
| OS | 26,0 (21,7-30,4) | 20,2 (17,7-23,1) | 5,8 | 0,78 (0,62-0,99) |
| Popolazione RAS mutato | | | | |
| PFS | 7,3 (6,3-7,9) | 8,7 (7,6-9,4) | -1,4 | 1,31 (1,07-1,60) |
| OS | 15,6 (13,4-17,9) | 19,2 (16,7-21,8) | -3,6 | 1,25 (1,02-1,55) |

IC = intervallo di confidenza

I dati della tabella precedente non includono il codone 59. Ulteriori mutazioni in *KRAS* e *NRAS* nell'esone 3 (codone 59) sono state successivamente identificate (n=7). Un'analisi esplorativa ha dimostrato risultati simili a quelli della tabella precedente.

Questi risultati evidenziano l'importanza di non usare Vectibix in combinazione con chemioterapia a base di oxaliplatino in pazienti con mCRC *RAS* mutato (esoni 2, 3, 4 di *KRAS* e *NRAS*) o per i quali lo status mutazionale di *RAS* non è noto. Lo status mutazionale di *RAS* deve essere determinato da un laboratorio con adeguata esperienza che utilizzi un metodo validato.

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Vectibix è stato aggiornato per comunicare queste importanti informazioni (si veda l'Allegato).

Richiamo alla segnalazione

I medici e gli altri operatori sanitari devono, a norma di legge, trasmettere le segnalazioni di sospette reazioni avverse di Vectibix, tramite l'apposita scheda cartacea (reperibile sul sito

http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/tipo_filecb84.pdf) o compilando on-line la scheda elettronica

(http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/scheda_aifa_operatore_sanitario16.07.2012.doc),

tempestivamente, al Responsabile di Farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza o, qualora operanti in strutture sanitarie private, tramite la Direzione sanitaria, al responsabile di farmacovigilanza della ASL competente per territorio.

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale perchè ha un'autorizzazione condizionale.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti i medici e farmacisti 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.

La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.