

Beograd, april 2014.

**Pismo zdravstvenim radnicima o važnosti utvrđivanja divljeg-tipa RAS gena (egzoni 2, 3 i 4 *KRAS* i *NRAS*) pre započinjanja terapije lekom Vectibix® (panitumumab)**

Poštovani,

Kompanija PharmaSwiss u saradnji sa Agencijom za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS), ovim putem želi da Vas obavesti o sledećem:

**Sažetak:**

- Pre započinjanja terapije lekom Vectibix® neophodno je dokazati prisustvo divljeg tipa RAS gena (egzoni 2, 3 i 4 *KRAS* i *NRAS*)
- RAS mutacioni status treba odrediti u laboratoriji sa iskustvom koja koristi validiranu metodu
- Od sada je kontraindikovana kombinacija leka Vectibix® sa hemioterapijom koja sadrži oksaliplatin (npr. terapijski protokol FOLFOX) kod pacijenata sa mutiranim RAS genima i kod pacijenata kod kojih status RAS gena nije poznat
- Primećeno je skraćenje preživljavanja bez progresije bolesti (PFS) i ukupnog preživljavanja (OS) kod pacijenata sa RAS mutacijama izvan egzona 2 *KRAS* gena, koji su primali lek Vectibix® u kombinaciji sa FOLFOX hemioterapijom u poređenju sa pacijentima koji su primali samo FOLFOX

**Dodatne informacije o bezbednosti**

Navedene nove bezbednosne informacije zasnivaju se na podacima iz retrospektivne analize randomizovane multicentrične studije faze III (*PRIME* studija 20050203) koja je ispitivala lek Vectibix® u kombinaciji sa FOLFOX, u odnosu na sam FOLFOX kao prvu liniju terapije metastatskog kolorektalnog karcinoma (mCRC) kod pacijenata sa divljim tipom *KRAS* gena.

Uzorci tumora pacijenata sa divljim tipom *KRAS* egzona 2 (kodoni 12/13) su analizirani, primenom sekvencioniranja po Sangeru i *Surveyor*®/*WAVE*® analize, na prisustvo dodatnih mutacija na RAS genima:

- *KRAS* egzonu 3 (kodoni 59/61)
- *KRAS* egzonu 4 (kodoni 117/146)
- *NRAS* egzonu 2 (kodoni 12/13)
- *NRAS* egzonu 3 (kodoni 59/61)
- *NRAS* egzonu 4 (kodoni 117/146)

Incidenca ovih dodatnih mutacija RAS gena u populaciji divljeg tipa *KRAS* egzona 2 iznosila je oko 16%.

Rezultati navedene retrospektivne analize ukazuju na skraćenje PFS i OS kod pacijenata sa mutacijama RAS gena izvan *KRAS* egzona 2 koji su primali Vectibix® u kombinaciji sa FOLFOX hemioterapijom, u poređenju sa pacijentima koji su primali samo FOLFOX. Nisu primećene dodatne toksičnosti. Navedeni rezultati su slični rezultatima primećenim kod mutacije *KRAS* egzona 2.

	Vectibix® plus FOLFOX (meseći) (95% CI)	FOLFOX (meseći) (95% CI)	Razlika (meseći)	Koeficijent rizika (95% CI)
<b>Populacija sa divljim tipom RAS gena</b>				
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)
<b>Populacija sa mutiranim RAS genom</b>				
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)

CI = Interval pouzdanosti

Podaci iznad ne uključuju kodon 59. Dodatne mutacije KRAS i NRAS na egzonu 3 (kodon 59) naknadno su identifikovane (n=7). Eksploratorna analiza pokazala je rezultate slične rezultatima u gornjoj tabeli.

Navedeni rezultati naglašavaju koliko je bitno da se lek Vectibix® ne primenjuje u kombinaciji sa hemioterapijom zasnovanom na oksaliplatinu kod pacijenata sa mCRC sa mutiranim RAS genima (egzoni 2, 3, 4 od KRAS i NRAS), kao i kod bolesnika sa mCRC kod kojih je status RAS gena nepoznat. RAS mutacioni status treba odrediti u laboratoriji sa iskustvom koja koristi validiranu metodu.

Informacije o leku Vectibix® ažurirane su i sadrže ove važne informacije (videti Prilog).

#### Poziv na prijavljivanje neželjenih reakcija

Molimo vas da svaku sumnju na neželjene reakcije na lek prijavite **Nacionalnom centru za farmakovigilancu** ALIMIS-a, popunjavanjem **obrasca** za prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove koji možete preuzeti sa sajta ALIMIS-a ([www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)) i poštom (Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd), telefaksom (011 39 51 131) ili elektronskom poštom ([nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs))

Dodatno, u slučaju sumnje na neželjene reakcije na lek Vectibix®, reklamacije na kvalitet leka, kao i za sva dodatna medicinska pitanja možete se obratiti kompaniji PharmaSwiss: Nada Petković; tel: 011/2050-923, mob: 063/478-731, e-mail: [Pharmacovigilance.Serbia@valeant.com](mailto:Pharmacovigilance.Serbia@valeant.com).

**Molimo Vas da navedene informacije u vezi sa lekom Vectibix® prenesete svim relevantnim zaposlenima u Vašoj ustanovi.**

Zahvaljujem Vam na saradnji,

  
 Nada Petković  
 Rukovodilac Službe farmakovigilance i medicinske informacije



Prilog: Sažetak karakteristika leka za lek Vectibix