

Modtaget SST

A130812 - 4019



09. august 2013

Vectibix: DHPC EU

Information til læge- og plejepersonale vedrørende vigtigheden af at klarlægge vildtype-RAS-status (exon 2, 3 og 4 af KRAS og NRAS), inden behandling med Vectibix® (panitumumab) initieres

Kære læge- og plejepersonale,

Amgen Europe B.V. ønsker at give Dem følgende information:

Resumé

- **Dokumentation for vildtype-RAS-status (exon 2, 3 og 4 af KRAS og NRAS) er påkrævet, inden behandling med Vectibix initieres.**
- **RAS-mutationsstatus skal bestemmes af et erfarent laboratorium med en valideret testmetode.**
- **Kontraindikationen for Vectibix i kombination med kemoterapi, der indeholder oxaliplatin (f.eks. FOLFOX), omfatter nu alle patienter med muteret RAS eller ukendt RAS-status.**
- **Der er påvist lavere progressionsfri overlevelse (PFS) og samlet overlevelse (OS) hos patienter med RAS-mutationer i andre end KRAS exon 2, som har modtaget Vectibix i kombination med FOLFOX, i forhold til FOLFOX alene.**

Denne nye vejledning erstatter en tidligere meddelelse sendt i november 2011 vedrørende KRAS-status.

Denne information er udsendt i samarbejde med det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA).

Yderligere oplysninger om sikkerhedsproblematikken

Denne nye sikkerhedsmeddelelse er udsendt på baggrund af en prædefineret retrospektiv subgruppeanalyse af data fra et multicenter, randomiseret fase 3-forsøg (PRIME-forsøg 20050203) af Vectibix plus FOLFOX versus FOLFOX alene hos patienter med tidligere ubehandlet vildtype KRAS metastatisk kolorektal cancer (mCRC).

Tumorprøver fra patienter med vildtype KRAS exon 2 (codon 12/13) status blev undersøgt ved hjælp af Sanger bidirektional sekventering parallelt med Surveyor®/WAVE®-analyse for yderligere RAS-mutationer i:

- KRAS exon 3 (codon 59/61)
- KRAS exon 4 (codon 117/146)
- KRAS exon 2 (codon 12/13)
- NRAS exon 3 (codon 59/61)
- NRAS exon 4 (codon 117/146)

Forekomsten af disse yderligere RAS-mutationer i vildtype KRAS exon 2-populationen var ca. 16 %.



Resultatet af den retrospektive analyse påviser lavere PFS og OS hos patienter med RAS-mutationer i andre end KRAS exon 2, som har modtaget Vectibix i kombination med FOLFOX-kemoterapi, i forhold til FOLFOX alene. Der blev ikke fundet nye toksiciteter. Disse resultater ligner de resultater, der er observeret for mutationer i KRAS exon 2.

	Vectibix plus FOLFOX (måneder) (95 % CI)	FOLFOX (måneder) (95 % CI)	Difference (måneder)	Hazard ratio (95 % CI)
Vildtype RAS-population				
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)
Muteret RAS-population				
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 = konfidensinterval

Ovenstående data omfatter ikke codon 59. Der er efterfølgende fundet yderligere mutationer (n = 7) i KRAS og NRAS ved exon 3 (codon 59). En eksplorativ analyse viste lignende resultater som i ovenstående tabel.

Disse fund understreger vigtigheden af ikke at anvende Vectibix i kombination med kemoterapi, der er baseret på oxaliplatin, hos patienter med muteret RAS-mCRC (exon 2, 3, 4 af KRAS og NRAS) eller til patienter med mCRC, hvor RAS-status er ukendt. Påvisningen af RAS-mutationsstatus bør udføres af et erfarent laboratorium, som anvender en valideret testmetode.

Produktresuméet for Vectibix er blevet opdateret for at videregive denne vigtige information (se Bilag).

Opfordring til indberetning

Formodede bivirkninger bør indberettes i henhold til de nationale retningslinjer til Sundhedsstyrelsen på www.meldenbivirkning.dk eller telefon 4488 9757 eller alternativt til Amgen Europe B.V. ved at kontakte Amgen Denmark på telefonnummer +45 39 61 75 00 eller via email: nordic.baltic.drugsafety@amgen.com.

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning, fordi det har en betinget godkendelse.

Virksomhedskontakt

Hvis De har spørgsmål eller ønsker yderligere information om anvendelsen af Vectibix, bedes De kontakte Amgens afdeling for medicinsk information på telefonnummer +45 39 61 75 00 eller via email: medinfo@amgen.com.

Med venlig hilsen

Lena Sundqvist
Global Safety Manager
Amgen Nordic and Baltic region

Information om Vectibix[®] og RAS-biomarkør

Godkendt indikation for Vectibix[®]1

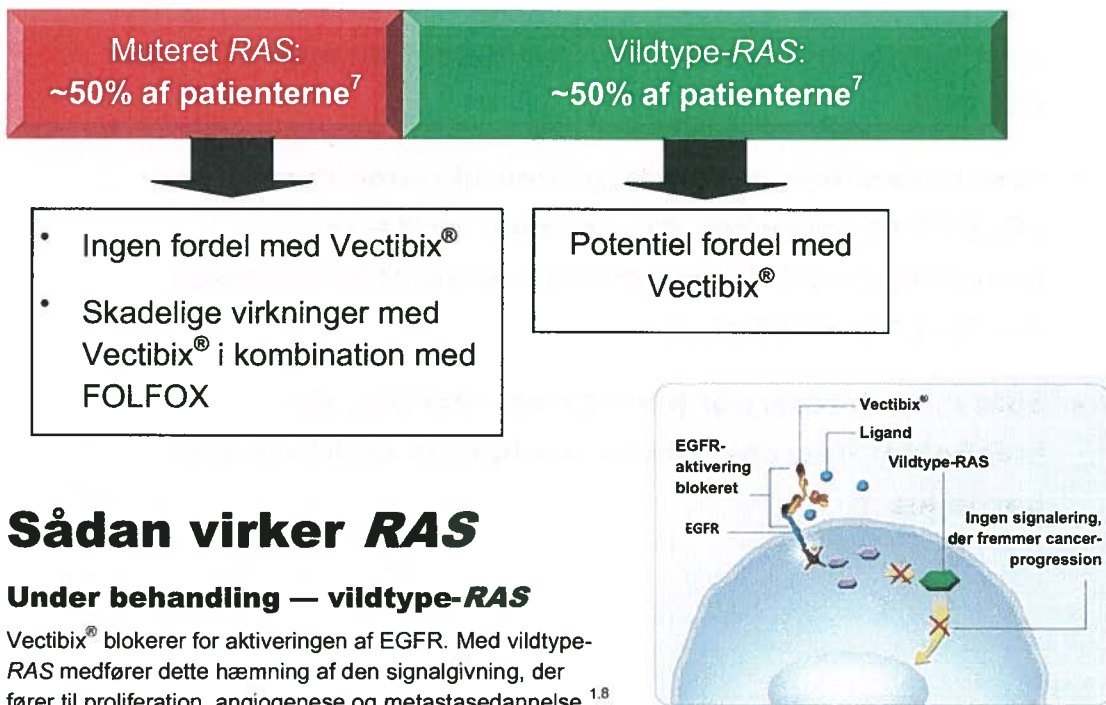
Vectibix[®] er indiceret til behandling af voksne patienter med metastatisk kolorektal cancer (mCRC) af RAS-vildtypen:

- **som første-linje-behandling i kombination med FOLFOX**
- **som anden-linje-behandling i kombination med FOLFIRI til patienter, der har fået første-linje behandling med fluoropyrimidin-baseret kemoterapi (bortset fra irinotecan)**
- **som monoterapi, når kemoterapi-regimer, der indeholder fluoropyrimidin, oxaliplatin og irinotecan, har fejlet**

Version nummer 2.0

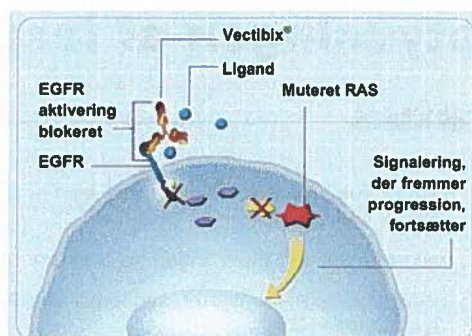
Betydningen af *RAS* som prædiktiv biomarkør: valg af de patienter, der med størst sandsynlighed vil have fordel af Vectibix®

- *RAS*-generne (*KRAS* og *NRAS*) findes i to former: muteret og vildtype (ikke-muteret)^{1,2}
- Vectibix® i kombination med FOLFOX-kemoterapi har udvist en skadelig virkning på overlevelsen hos patienter, hvis tumorer bærer muteret *RAS*^{1,3,4}
- Vectibix® har ikke udvist nogen fordel for patienter, hvis tumorer bærer muteret *KRAS*, og ingen fordel hos patienter, hvis tumorer bærer muteret *RAS* (*KRAS* og *NRAS*) i en eksplorativ analyse af eksisterende tumorprøver fra et fase III monoterapi-studie^{1,5,6}
- Omvendt kan patienter, hvis tumorer bærer vildtype-*RAS*, opnå en fordel af Vectibix®^{1,3,5,6}



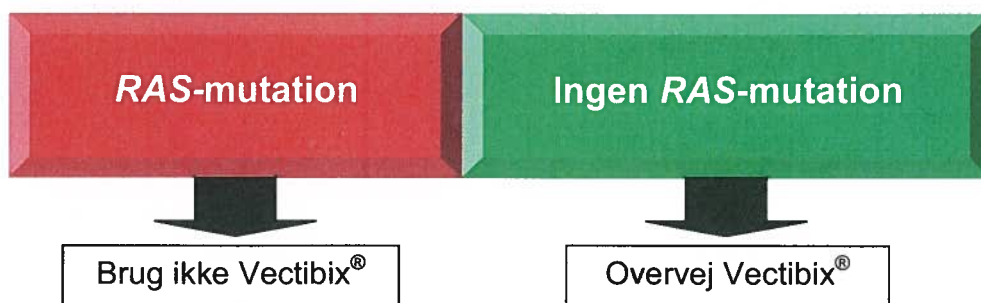
Under behandling — muteret *RAS*

Men når *RAS* er muteret, har Vectibix® ingen virkning, da enten *KRAS*- eller *NRAS*-generne producerer et dysfunktionelt protein. Det dysfunktionelle protein forbliver aktiveret downstream fra EGFR og sender signaler, også selvom EGFR er hæmmet.^{5,9,10}



Betydningen af fastlæggelse af *RAS*-status

- Ved at bruge *RAS*-mutationsstatus som en biomarkør kan man identificere de patienter, der er bedst egnede til behandling med Vectibix[®] ^{3,5,6,10}
- Ved at fokusere behandlingen på patienter med vildtype-*RAS*:
 - maksimeres responsrater, sygdomskontrol, progressionsfri overlevelse (PFS) og den samlede overlevelse (OS) ^{1,3,5,6}
 - undgås unødvendig skade på patienter, der ikke opnår nogen fordel ^{3,6,11}



Påvisningen af muteret *RAS* (*KRAS*- eller *NRAS*-mutationer) bør udføres af et laboratorium med erfaring, som anvender en valideret testmetode. Hvis Vectibix[®] skal anvendes i kombination med FOLFOX, anbefales det, at mutationsstatus fastlægges af et laboratorium, som deltager i et *KRAS* eksternt kvalitetssikringsprogram, eller at vildtypestatus bekræftes i en ekstra test.

Kombinationen af Vectibix[®] og kemoterapi, der indeholder oxaliplatin, er kontraindiceret til patienter med muteret *RAS*-mCRC eller til patienter med mCRC, hvor *RAS*-status er ukendt.¹ Data fra kliniske fase III-forsøg har udvist en skadelig virkning på PFS og OS hos patienter med muteret *RAS*-status, der får Vectibix[®] sammen med FOLFOX-kemoterapi.^{1,3,4} Dette understreger yderligere vigtigheden af at fastlægge *RAS*- tumorstatus inden indgift af Vectibix[®], enten som monoterapi eller sammen med kemoterapi, for at sikre, at kun patienter med vildtype-*RAS* (ikke-muteret) får behandling.

Det aktuelt gældende produktresumé for Vectibix[®] er vedlagt dette dokument. Hvis De har spørgsmål eller ønsker yderligere information om anvendelsen af Vectibix[®], bedes De kontakte Amgens afdeling for medicinsk information på telefonnummer +45 39 61 75 00 eller via email: medinfonb@amgen.com.

Referencer: 1. Vectibix[®] Produktresumé. 2. Schubert S, Shannon K, Bollag G. Hyperactive Ras in developmental disorders and cancer. *Nature Rev Cancer*. 2007;7(4):295-308. 3. Oliner KS, Douillard J-Y, Siena S, et al. Analysis of *KRAS/NRAS* and *BRAF* mutations in the phase III PRIME study of panitumumab (pmab) plus FOLFOX versus FOLFOX as first-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC). 2013 ASCO Annual Meeting, Temporary Abstract ID: 115136; Permanent Abstract ID: 3511, http://www.asco.org/sites/www.asco.org/files/abstract_115136.pdf. 4. Douillard J-Y, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol*. 2010;28(31):4697-4705. 5. Benvenuti S, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, et al. Oncogenic activation of the *RAS/RAF* signaling pathway impairs the response of metastatic colorectal cancers to anti-epidermal growth factor receptor antibody therapies. *Cancer Res*.

2007;67(6):2643-2648. 6. Peeters M, Oliner K, Parker A, et al. Massively parallel tumor multigene sequencing to evaluate response to panitumumab in a randomized phase 3 study of metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2013. Published Online First January 16, 2013 at: doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-1913. 7. Vaughn CP, ZoBell SD, Furtado LV, Baker CL, Samowitz WS. Frequency of *KRAS*, *BRAF*, and *NRAS* mutations in colorectal cancer. *Genes Chromosome, and Cancer.* 2011; wileyonlinelibrary.com. 8. Baselga J. The EGFR as a target for anticancer therapy—focus on cetuximab. *Eur J Cancer.* 2001;37(suppl 4):S16-S22. 9. Khambata-Ford S, Garrett CR, Meropol NJ, et al. Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. *J Clin Oncol.* 2007;25(22):3230-3237. 10. Conlin A, Smith G, Carey FA, et al. The prognostic significance of K-ras, p53, and APC mutations in colorectal carcinoma. *Gut.* 2005;54(9):1283-1286. 11. Lièvre A, Bachet J-B, Le Corre D, et al. *KRAS* mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res.* 2006;66(8):3992-3995.

