

Akademisk medarbejder**Lene Sylvest Keller**

Sundhedsstyrelsen/Lægemiddelovervågning og Medicinsk udstyr

Axel Heides Gade 1

2300 København S

30. december 2013

Vigtigheden af etablering af vildtype-*RAS*-status (exon 2, 3 og 4 af *KRAS* og *NRAS*) inden behandling med Erbitux® (cetuximab)

Merck Serono vil gerne informere dig om følgende ændring af Erbitux' godkendte terapeutiske indikation i metastatisk colorectal cancer (mCRC), efter aftale med Det Europæiske Lægemiddelagentur og Sundhedsstyrelsen.

Resumé

- Dokumentation for vildtype-*RAS*-status (exon 2, 3 og 4 af *KRAS* og *NRAS*) er påkrævet, inden behandling med Erbitux iværksættes. *RAS*-mutationsstatus (exon 2, 3 og 4 af *KRAS* og *NRAS*) skal bestemmes af et erfarent laboratorium med validerede testmetoder.
- Vildtype-*KRAS* exon 2 status er allerede påkrævet for iværksætning af behandling med Erbitux, men yderligere data viser at også vildtype *RAS* status som defineret ovenfor er nødvendig for at opnår virkning med Erbitux.
- Lavere samlet overlevelse (OS), progressionfri overlevelsestid (PFS) og objektiv response rate (ORR) er blevet påvist hos patienter med *RAS*-mutationer (exon 2, 3 og 4 af *KRAS* og *NRAS*), som fik Erbitux i kombination med FOLFOX4 kemoterapi versus FOLFOX4 alene.
- Kontraindikationen for Erbitux i kombination med oxaliplatinholdig kemoterapi (f.eks. FOLFOX4) omfatter nu alle mCRC patienter med *RAS* mutation (exon 2, 3 og 4 af *KRAS* og *NRAS*) eller ukendt *RAS*-status.

Produktresuméet for Erbitux er blevet opdateret med henblik på at kommunikere disse vigtige oplysninger (se referencer).

Baggrundsinformation

Opdateringen af produktresuméet er baseret på inklusionen af yderligere *RAS*-mutationer fra en retrospektiv subgruppe-analyse af data fra OPUS (EMR 62202-047), et randomiseret fase 2, multicenterforsøg med Erbitux plus FOLFOX4 versus FOLFOX4 alene hos patienter med tidligere behandlet mCRC. OPUS studiet omfattede 337 patienter, hvoraf 179 patienter havde vildtype

Side 1/4

KRAS (exon 2) tumorstatus. Forekomsten af yderligere *RAS*-mutationer hos populationen med *KRAS*-vildtypen exon 2 var 30,5 %.

Når patienter med yderligere *NRAS* exon 2, 3 og 4 mutationer og *KRAS* exon 3 og 4 mutationer, udelukkes fra populationen med vildtypen *KRAS*- exon 2, ser effektdata ud til at være forbedret. I modsætning dertil fandtes det, at patienter med *RAS*-mutationer (inklusive og ud over *KRAS* exon 2), der blev behandlet med Erbitux plus FOLFOX4 havde lavere overlevelse, PFS og ORR sammenlignet med dem, der blev behandlet med FOLFOX4 alene.

Forsøgets effektdata er resumeret i nedenstående tabel:

Variabel/statistik	Population med RAS-vildtypen		Population med RAS-mutationen	
	Cetuximab plus FOLFOX4 (N=36)	FOLFOX4 (N=46)	Cetuximab plus FOLFOX4 (N=94)	FOLFOX4 (N=78)
OS				
måneder, median	20,7	17,8	13,4	17,8
(95% CI)	(18,2; 26,8)	(12,4; 23,9)	(11,1; 17,7)	(15,9; 24,8)
Risikorate (95% CI)	0,833 (0,492; 1,412)		1,353 (0,954; 1,918)	
p-værdi	0,4974		0,0890	
PFS				
måneder, median	12,0	5,8	5,6	7,8
(95% CI)	(7,7; NE)	(4,5; 7,5)	(4,4; 7,4)	(6,7; 9,3)
Risikorate (95% CI)	0,433 (0,212; 0,884)		1,594 (1,079; 2,355)	
p-værdi	0,0180		0,0183	
ORR				
%	61,1	30,4	36,2	48,7
(95% CI)	(43,5; 76,9)	(17,7; 45,8)	(26,5; 46,7)	(37,2; 60,3)
Oddsrate (95% CI)	3,460 (1,375; 8,707)		0,606 (0,328; 1,119)	
p-værdi	0,0081		0,1099	

CI = *confidence interval*, konfidensinterval, FOLFOX4 = oxaliplatin plus kontinuerlig 5-FU/FA-infusion, ORR = *objective response rate* (patienter med komplet respons eller delvis respons), OS = overlevelsestid, PFS = progressionsfri overlevelsestid, NE = kan ikke estimeres

Sikkerhedsevalueringer viste ingen nye sikkerhedsfund, der kunne tilskrives Erbitux, når populationerne med *RAS*-vildtypen og *RAS*-mutation blev sammenlignet.

Ovenstående resultater for Erbitux understøttes yderligere af nylige uafhængige kliniske forsøg, der har impliceret *RAS*-mutationer som negative prädiktive biomarkører for behandling med anti-EGFR-terapi ved mCRC (Douillard et al, 2013, Patterson et al, 2013, Schwartzberg et al, 2013, Seymour et al, 2013, Stintzing et al, 2013).

De godkendte terapeutiske indikationer for Erbitux er derfor blevet ændret for at mindske risikoen for en negativ indvirkning på patienter med *RAS* mutationer ud over *KRAS* exon 2.

Yderligere oplysninger

Den opdaterede terapeutiske indikation

Erbitux er indiceret til behandling af patienter med metastatisk kolorektal cancer af *RAS*-vildtypen, som udviser epidermale vækstfaktorreceptorer (EGFR)

- i kombination med irinotecanbaseret kemoterapi,
- som 1. linjebehandling i kombination med FOLFOX,
- som enkeltstofbehandling til patienter, som har gennemgået en virkningsløs oxaliplatin- og irinotecan-baseret behandling og ikke tåler irinotecan.

Indberetning af bivirkninger

Sundhedspersonale skal indrapportere enhver alvorlig bivirkning, som formodes at være forbundet med anvendelse af Erbitux til:

Sundhedsstyrelsen, Axel Heides Gade 1, 2300 København S
Tlf: 44 88 97 57 Fax 44 88 95 99, eller www.meldenbivirkning.dk

Derudover kan information om bivirkninger rapporteres til:

Merck AB, Box 3033, SE-169 03 Solna, Sverige
Tlf: +46 8 562 44 532 Fax: +46 8 562 44 510 eller
e-mail. Drugsafety.denmark@merckgroup.com

For yderligere information eller skulle der være yderligere spørgsmål vedrørende anvendelsen af Erbitux kontakt venligst:

Merck A/S, Att: Nordic Medical Manager, Bjarke Moosgaard, Strandvejen 102 B,
2900 Hellerup Tlf: 2131 0656 eller e-mail: bjarke.moosgaard@merckgroup.com

Detaljeret information om Erbitux kan findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside:
<http://www.ema.europa.eu/>

Med venlig hilsen,
Merck A/S



Bjarke Moosgaard
Nordic Medical Manager, oncology
Referencerliste vedlagt - se næste side

Referencer

Produktresumé

Produktresuméet for Erbitux er blevet opdateret og kan findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu/>

Litteratur

Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013;369:1023-34.

Patterson S, Peeters M, Siena S, et al. Comprehensive analysis of KRAS and NRAS mutations as predictive biomarkers for single agent panitumumab (pmab) response in a randomized, phase III metastatic colorectal cancer (mCRC) study (20020408). *J Clin Oncol* 2013;31 (Suppl; Abstract3617).

Schwartzberg L, Rivera F, Karthaus M, et al. Analysis of KRAS/NRAS mutations in PEAK: A randomized phase II study of FOLFOX6 plus panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) as first-line treatment (tx) for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2013;31 (Suppl; Abstract 3631).

Seymour MT, Brown SR, Middleton G, et al. Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial. *Lancet Oncol* 2013;14:749-59.

Stintzing S, Jung A, Rossius J, et al. Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in FIRE-3: A randomized phase III study of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab as first-line treatment for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients. *ESMO* 2013, late breaking abstract.