

Vectibix[®] a informace o biomarkeru *KRAS*

Schválená indikace přípravku Vectibix[®]

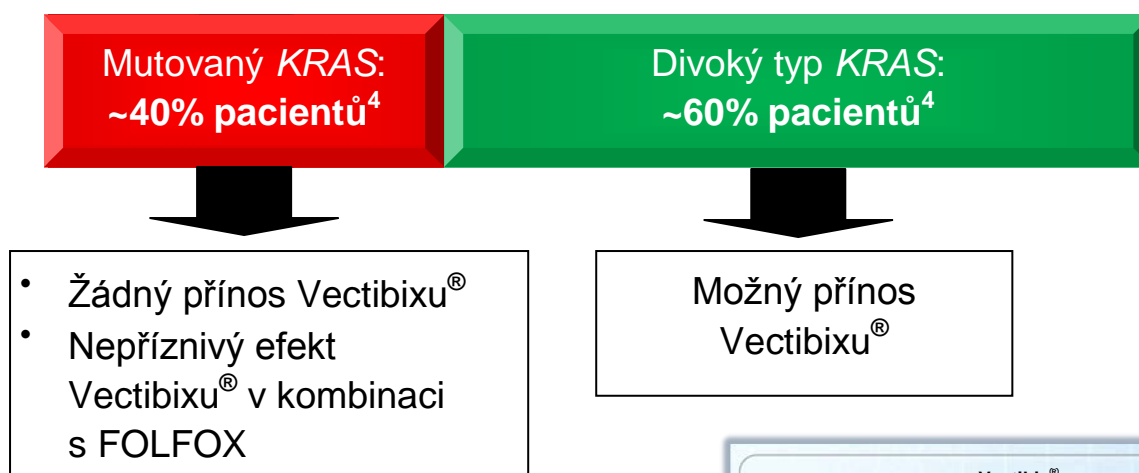
Vectibix je určen k léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) s divokým typem (wild-type) onkogenu *KRAS* (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog)

- v první linii v kombinaci s FOLFOX
- v druhé linii v kombinaci s **FOLFIRI u pacientů, kteří dostali v první linii chemoterapii obsahující fluoropyrimidin (kromě irinotekanu)**
- **jako monoterapie po selhání léčby** chemoterapeutickými režimy zahrnujícími fluoropyrimidin, oxaliplatinu a irinotekan.

Verze 1.0

Význam *KRAS* jako **předpovědního** ukazatele: **výběr** pacientů, pro které **bude s největší pravděpodobností** Vectibix® **přínosem**

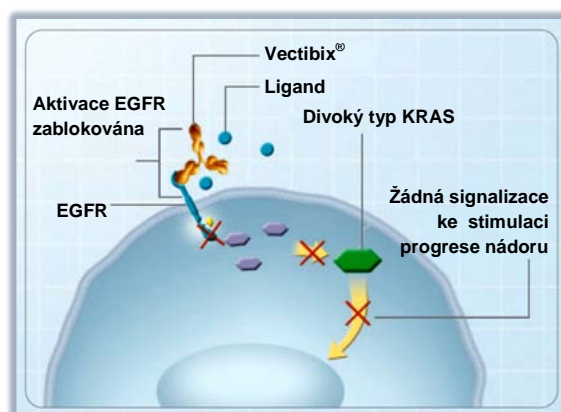
- Gen *KRAS* se nachází ve dvou formách: mutované a divokého typu (nemutované)^{1,2}
- Vectibix® v kombinaci s FOLFOX chemoterapií prokázal nepříznivý efekt na dobu přežití u pacientů s tumory s mutovaným *KRAS*^{1,9}
- Vectibix® neprokázal žádný přínos pacientům s tumory s mutovaným *KRAS* léčenými Vectibixem v monoterapii nebo v kombinaci s FOLFIRI^{1,3}
- Oproti tomu může být Vectibix® přínosem pro pacienty s tumory s divokým typem *KRAS*^{1,3}



Jak **působí** *KRAS*

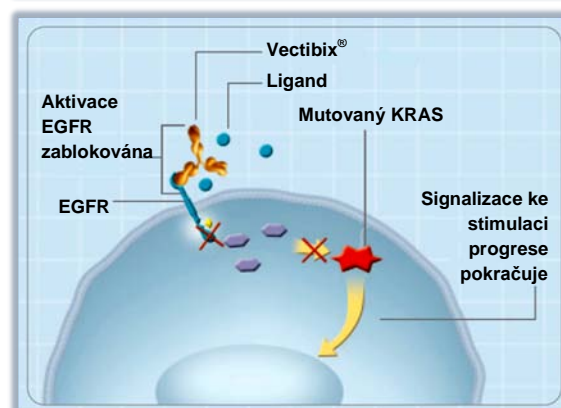
Během léčby — divoký typ *KRAS*

Vectibix® blokuje aktivaci EGFR. To má obvykle (tj. s *KRAS* divokého typu) za následek inhibici signalizace vedoucí k proliferaci, angiogenezi a vzniku metastáz.^{1,5}



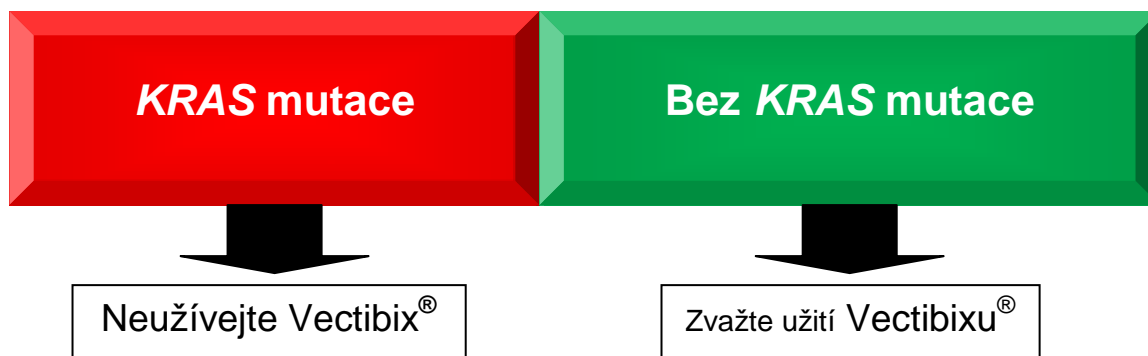
Během léčby — mutovaný *KRAS*

Když je však *KRAS* mutovaný, nemá Vectibix® žádný efekt, protože gen produkuje mutovaný *KRAS* protein. Tento protein zůstává aktivovaný a vysílá signály, i když je EGFR inhibovaný.^{3,6,7}



Důležitost testování stavu *KRAS*

- Pomocí mutačního stavu *KRAS* jako biomarkeru mohou být identifikováni pacienti vhodní pro léčbu Vectibixem[®] 3,7
- Zaměření léčby na pacienty s *KRAS* divokého typu:
 - zvýší odpověď na léčbu, kontrolu onemocnění a délku přežití bez progresu (PFS)^{1,3}
 - zabrání zbytečnému poškození pacientů, pro které není léčba přínosem⁸



Mutační stav onkogenu *KRAS* by měl být stanoven v laboratoři s odpovídajícími zkušenostmi a používající validovanou metodu. Má-li být Vectibix použit v kombinaci s FOLFOX, je doporučeno, aby byl mutační stav stanoven v laboratoři účastníci se programu *KRAS* European Quality Assurance nebo by mělo být stanovení divokého typu potvrzeno opakovaným testem.

Kombinace Vectibixu s chemoterapií obsahující oxaliplatinu je kontraindikována u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) s mutovaným *KRAS* nebo u pacientů s mCRC, kde *KRAS* status není znám¹. Klinické studie fáze III prokázaly nepříznivý efekt na délku přežití bez progresu onemocnění a na celkovou délku přežití u pacientů s tumory s *KRAS* mutací v kombinaci s FOLFOX chemoterapií^{1,9}. To rovněž dokládá důležitost stanovení mutačního stavu *KRAS* tumoru před podáním Vectibixu[®] buď v monoterapii nebo s chemoterapií, aby se zajistilo, že léčbu dostanou pouze pacienti s divokým typem (nemutovaným) *KRAS*.

Vectibix nesmí být podán v monoterapii nebo v kombinaci s FOLFIRI pacientům s mutantními *KRAS* nádory nebo pacientům, u nichž nebyly provedeny testy ke zjištění stavu *KRAS*¹.

Přílohou tohoto dokumentu je aktuální Souhrn údajů o přípravku. Pokud budete mít jakékoli dotazy nebo budete potřebovat další informace týkající se použití přípravku Vectibix, kontaktujte prosím zástupce společnosti Amgen s.r.o - MUDr. Lucia Kvočková - oddělení lékařských informací na tel. 221 773 521.

Reference: 1. Vectibix[®] Souhrn údajů o přípravku. 2. Schubbert S, Shannon K, Bollag G. Hyperactive Ras in developmental disorders and cancer. *Nature Rev Cancer*. 2007;7(4):295-308. 3. 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. 4. Esteller M, González S, Risques RA, et al. K-ras and p16 aberrations confer poor prognosis in human colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19(2):299-304. 5. Baselga J. The EGFR as a target for anticancer therapy—focus on cetuximab. *Eur J Cancer*. 2001;37(suppl 4):S16-S22. 6. 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. 7. 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. 8. 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. 9. 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.