

EDUKAČNÍ MATERIÁLY

panitumumab

Informace o přípravku Vectibix[®] a biomarkeru *RAS*

Tato edukační příručka pro lékaře vysvětluje význam stanovení stavu *RAS* nádoru před předepsáním přípravku Vectibix[®]

Schválená indikace přípravku Vectibix^{®1}

Vectibix je určen k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) s divokým typem (wild-type) onkogenu *RAS*:

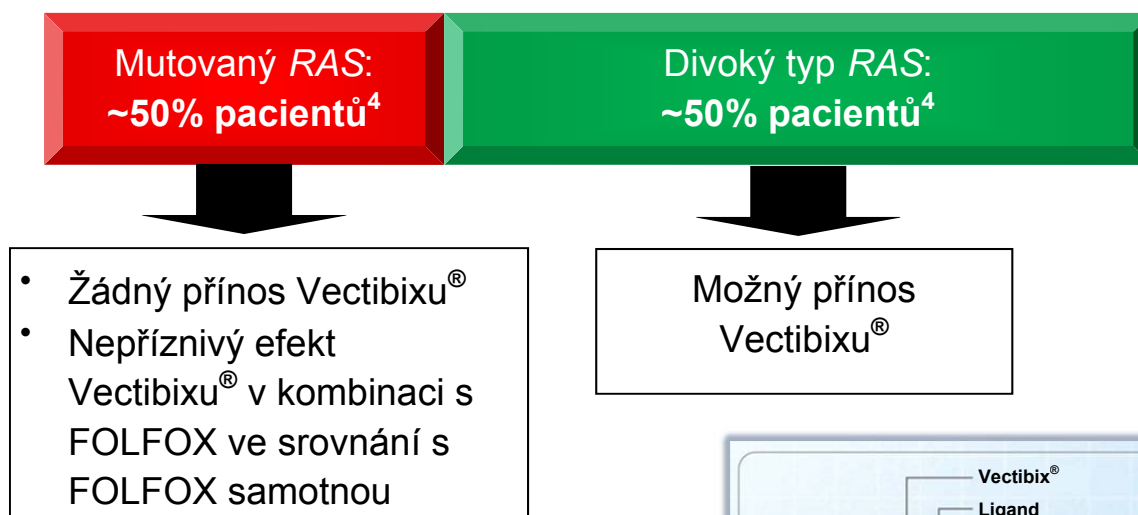
- v první linii v kombinaci s FOLFOX nebo FOLFIRI
- v druhé linii v kombinaci s FOLFIRI u pacientů, kteří dostali v první linii chemoterapii obsahující fluoropyrimidin (kromě irinotekanu)
- jako monoterapie po selhání léčby chemoterapeutickými režimy zahrnujícími fluoropyrimidin, oxaliplatinu a irinotekan.

Kombinace Vectibixu[®] s chemoterapií obsahující oxaliplatinu je kontraindikována u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) s mutovaným *RAS* nebo u pacientů s mCRC, kde *RAS* status není znám¹.

Verze 7.0

Význam *RAS* jako předpovědního ukazatele: výběr pacientů, pro které může být Vectibix® přínosem

- Geny *RAS* (*KRAS* a *RAS*) se nacházejí 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 *RAS* ve srovnání s FOLFOX samotnou^{1,3,4}
- Vectibix® nemá v monoterapii a v kombinaci s FOLFIRI chemoterapií příznivý efekt u pacientů s tumory s mutovaným *RAS*¹
- Oproti tomu může být Vectibix® přínosem pro pacienty s tumory s divokým typem *RAS*^{1,3, 5, 6}



Jak působí Vectibix® u pacientů s divokým typem *RAS*

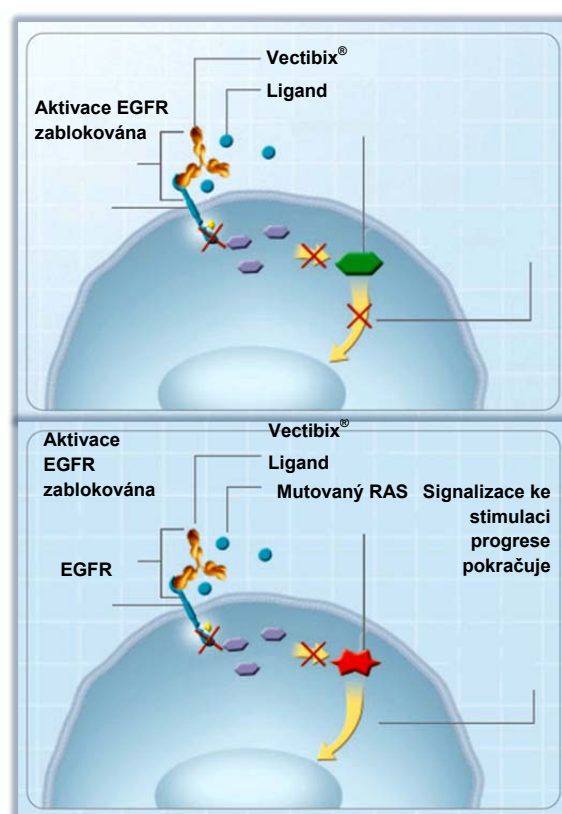
Vectibix® blokuje aktivaci EGFR. U divokého typu *RAS* léčba Vectibixem® inhibuje signalizaci vedoucí k proliferaci, angiogenezi a vzniku metastáz.^{1,8}

Vectibix u pacientů s mutovaným *RAS*

Když je však *RAS* mutovaný, nemá Vectibix® žádný efekt, protože buď *KRAS* nebo *NRAS* gen produkuje dysfunkční protein. Tento dysfunkční protein zůstává aktivovaný a vysílá signály, i když je EGFR inhibovaný.^{5,9,10}

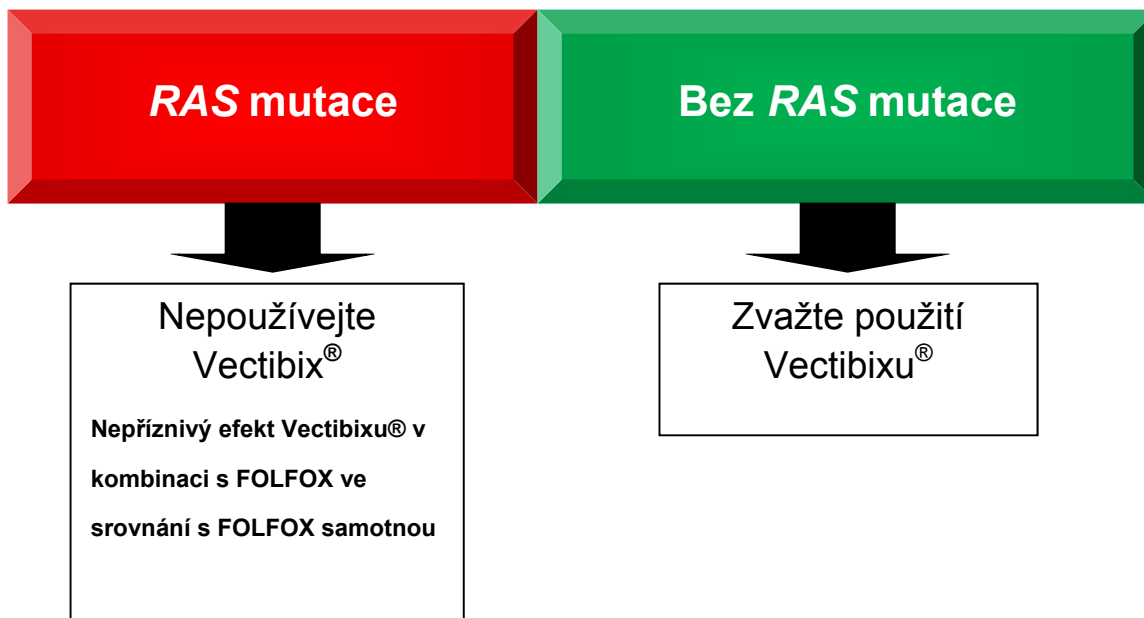
Důležitost testování stavu *RAS*

- Pomocí mutačního stavu *RAS* jako biomarkeru



mohou být identifikováni pacienti vhodní pro léčbu Vectibixem[®] 3,5,6,10

- Zaměření léčby na pacienty s *RAS* divokého typu:
 - zvýší odpověď na léčbu, kontrolu onemocnění, délku přežití bez progresu (PFS) a celkovou délku přežití (OS)^{1,3, 5, 6}
 - zabrání zbytečnému poškození pacientů, pro které není léčba přínosem^{3,6,11}



Mutační stav onkogenu *RAS* (*KRAS* [exony 2, 3 a 4] a *NRAS* [exony 2, 3 a 4] mutace) 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 účastnící se programu *RAS* External 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 *RAS* nebo u pacientů s mCRC, kde *RAS* status není znám¹. Klinické studie fáze III prokázaly nepříznivý efekt na PFS a na OS u pacientů s tumory s *RAS* mutací v kombinaci s FOLFOX chemoterapií ve srovnání s FOLFOX samotnou^{1,3,4}. Vectibix[®] nemá v kombinaci s FOLFIRI chemoterapií žádný přínos u pacientů s tumory s mutovaným *RAS*¹. To rovněž dokládá důležitost stanovení mutačního stavu *RAS* tumoru před podáním Vectibixu[®] buď v monoterapii nebo s chemoterapií, aby se zajistilo, že léčbu dostanou pouze pacienti s divokým typem (nemutovaným) *RAS*.

Přílohou tohoto dokumentu je aktuální Souhrn údajů o přípravku (SPC). Pokud budete mít jakékoli dotazy nebo budete potřebovat další informace týkající se použití přípravku Vectibix, kontaktujte prosím oddělení lékařských informací společnosti Amgen s.r.o. na tel. 221 773 500.

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Podrobnosti o hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: farmakovigilance@sukl.cz.

Reference: 1. Vectibix® Souhrn údajů o přípravku. 2. Schubert S, Shannon K, Bollag G. Hyperactive Ras in developmental disorders and cancer. *Nature Rev Cancer*. 2007;7(4):295-308. 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.