

# Informace o přípravku Vectibix<sup>®</sup> a biomarkeru *RAS*

**Tato edukační příručka pro lékaře vysvětluje význam stanovení stavu *RAS* nádoru před předepsáním přípravku Vectibix<sup>®</sup>**

## **Schválená indikace přípravku Vectibix<sup>®1</sup>**

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

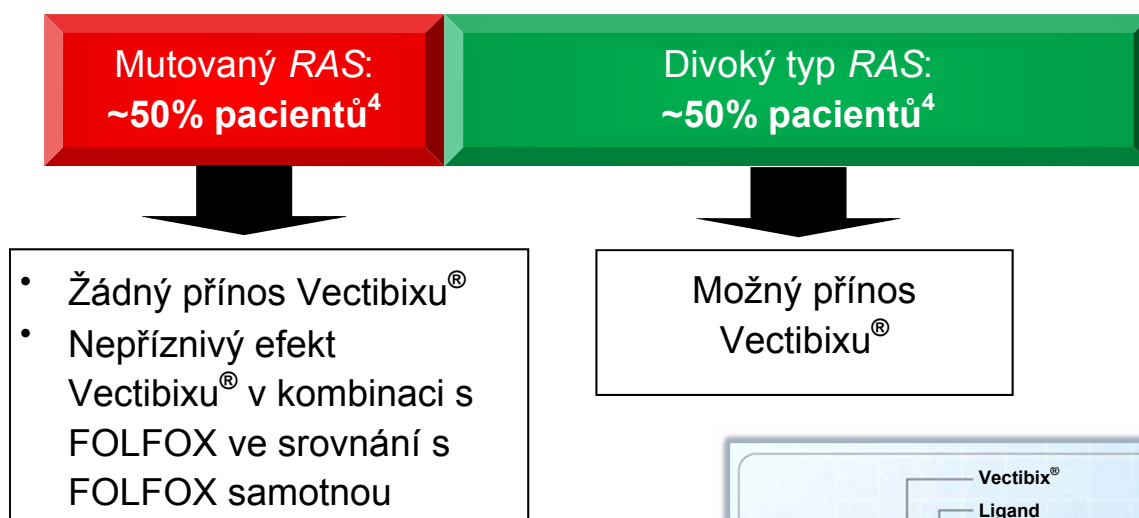
- **v první linii v kombinaci s FOLFOX**
- **v druhé linii v kombinaci s FOLFIRI u pacientů, kteří dostali v první linii chemoterapii obsahující fluoropyrimidin (kromě irinotekanu)**
- **jako monoterapie po selhání léčby chemoterapeutickými režimy zahrnujícími fluoropyrimidin, oxaliplatinu a irinotekan.**

**Kombinace Vectibixu<sup>®</sup> 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 znám<sup>1</sup>.**

Verze 4.0

# 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)<sup>1,2</sup>
- Vectibix® v kombinaci s FOLFOX chemoterapií prokázal nepříznivý efekt na dobu přežití u pacientů s tumory s mutovaným *RAS* ve srovnání s FOLFOX samotnou<sup>1,3,4</sup>
- V exploratorní analýze uložených vzorků nádorů ze studie fáze III s monoterapií Vectibix® neprokázal žádný přínos pacientům s tumory s mutovaným *KRAS* a žádný přínos pacientům s tumory s mutovanými *RAS* (*KRAS* a *NRAS*)<sup>1,5,6</sup>
- Vectibix neprokázal žádný přínos v kombinaci s FOLFIRI chemoterapií u pacientů s nádory s mutovaným *KRAS*. Z biologického hlediska je pravděpodobné, že tumory s mutovaným *RAS* nebudou odpovídat na léčbu Vectibixem® podávaným v kombinaci s FOLFIRI.
- Oproti tomu může být Vectibix® přínosem pro pacienty s tumory s divokým typem *RAS*<sup>1,3, 5, 6</sup>

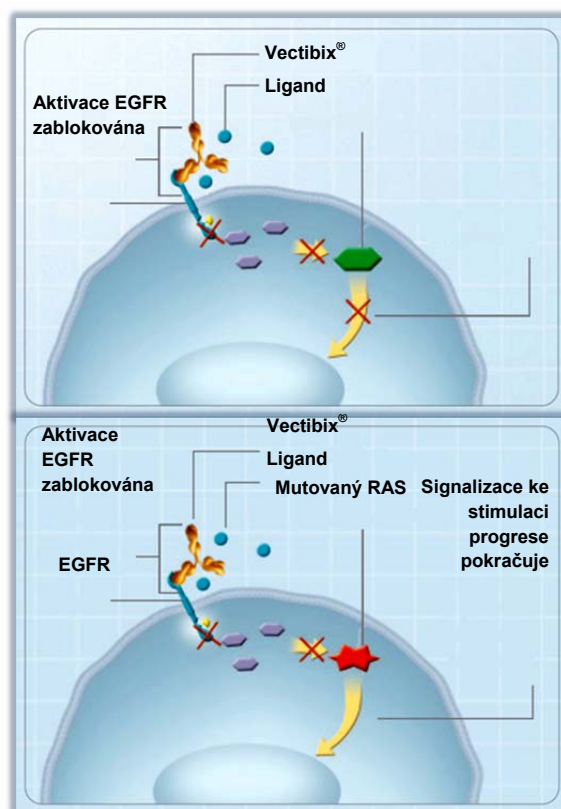


## Jak působí Vectibix® u pacientů s divokým typem *RAS*

Vectibix® blokuje aktivaci EGFR. U divokého typu *RAS* léčba Vectibixem® inhibuje signalizaci vedoucí k proliferaci, angiogenezi a vzniku metastáz.<sup>1,8</sup>

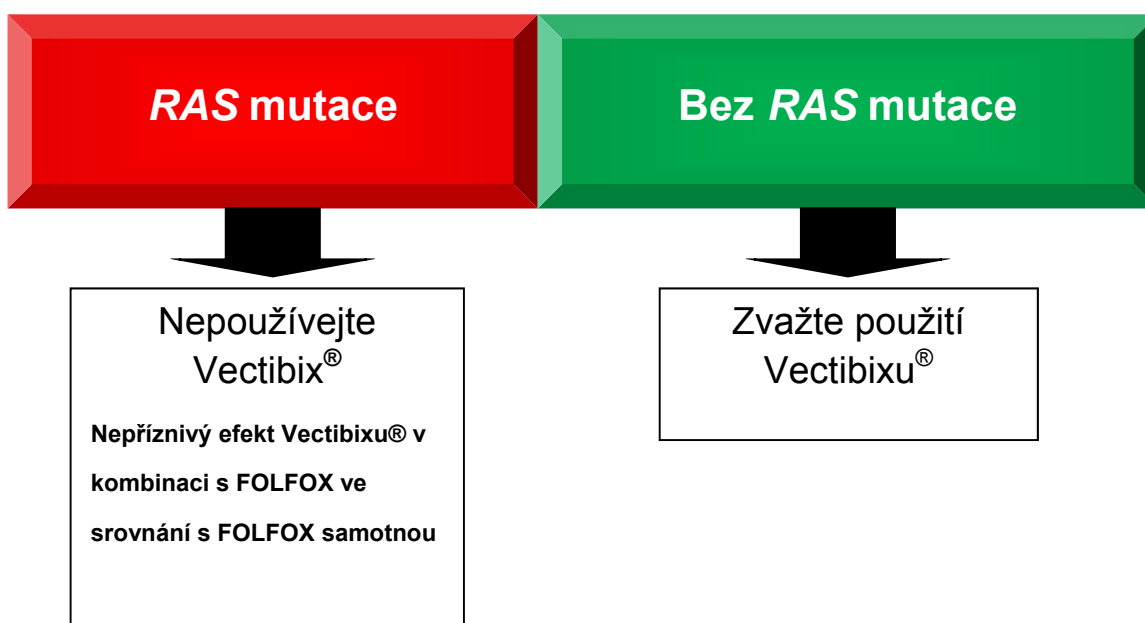
## Vectibix u pacientů s mutovaným *RAS*

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.<sup>5,9,10</sup>



# Důležitost testování stavu *RAS*

- Pomocí mutačního stavu *RAS* jako biomarkeru mohou být identifikováni pacienti vhodní pro léčbu Vectibixem<sup>®</sup> 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)<sup>1,3, 5, 6</sup>
  - zabrání zbytečnému poškození pacientů, pro které není léčba přínosem<sup>3,6,11</sup>



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 znám<sup>1</sup>. 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<sup>1,3,4</sup>. To rovněž dokládá důležitost stanovení mutačního stavu *RAS* tumoru před podáním Vectibixu<sup>®</sup> 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 zástupce společnosti Amgen s.r.o - MUDr. Jana Lupínková - oddělení lékařských informací na tel. 221 773 500.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

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](mailto: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. 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 FOLFIRI as first-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol*. 2013;31(suppl; abstr 3511). 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.