

Tärkeä lääketurvatieote terveydenhuollon ammattilaisille.

***RAS*-villityyppistatuksen (*KRAS*- ja *NRAS*-statuksen**

eksoneissa 2, 3 ja 4) varmistaminen on tärkeää ennen

Erbitux® (setuksimabi) -hoidon aloittamista

Hyvä terveydenhuollon ammattilainen,

Merck Serono, yhteistyössä Euroopan lääkeviraston ja Fimean kanssa, haluaa tiedottaa seuraavasta Erbitux-valmisteen hyväksytyn käyttöaiheen, metastasoituneen kolorektaalisyövän (mCRC, *metastatic colorectal cancer*), hoitoa koskevasta muutoksesta.

Tiivistelmä

- *RAS*-geenin villityypistatus (*KRAS* ja *NRAS*-status eksoneissa 2, 3 ja 4) on osoitettava ennen Erbitux-hoidon aloittamista. *RAS*-geenin mutaation tila (*KRAS*- ja *NRAS*-status eksoneissa 2, 3 ja 4) on määritettävä kokemusta omaavassa laboratoriossa *validoidulla* testimetodilla.
- *KRAS*-villityypistatusta eksonissa 2 vaaditaan jo Erbitux hoidon aloittamiseen, mutta lisätieto osoittaa että, yllä kuvattua *RAS*-geenin villityyppejä edellytetään, jotta Erbitux olisi aktiivinen.
- Erbituxin ja FOLFOX4-hoidon yhdistelmän on havaittu lyhentävän elossaoloaikaa (OS, *overall survival*), aikaa elossa ilman taudin etenemistä (PFS) ja objektiivista vastetta (ORR) pelkkään FOLFOX4-hoitoon verrattuna, kun sitä on annettu potilaille, joilla on *RAS*-mutaatioita (*KRAS*- ja *NRAS*-geenien eksoneissa 2, 3 ja 4).
- Vasta-aihe, joka kieltää Erbituxin käytön yhdessä oksaliplatiinia sisältävän solunsalpaajahoidon (esim. FOLFOX-yhdistelmän) kanssa, koskee nyt kaikkia potilaita, joiden metastasoituneen kolorektaalisyövän on todettu ilmentävän *RAS*-mutaatioita (*KRAS*- ja *NRAS*-geenien eksoneissa 2, 3 ja 4) tai joiden kasvaimen *RAS*-geenin status on tuntematon.

Nämä tärkeät tiedot on lisätty Erbituxin valmistetietoihin (ks. liite).

Taustatietoa

Valmisteyhteenvedon päivitys ja uusien *RAS*-mutaatioiden lisääminen siihen perustuu retrospektiiviseen alaryhmäanalyysiin, johon tiedot saatiin satunnaistetusta faasin 2 monikeskustutkimuksesta (OPUS-tutkimus EMR 62202-047). OPUS-tutkimuksessa tarkasteltiin Erbituxia yhdistettynä FOLFOX4-hoitoon verrattuna yksinään annettuun FOLFOX4-hoitoon potilailla, joilla oli aikaisemmin hoitamaton metastasoitunut kolorektaalisyöpä. Tähän tutkimukseen osallistui 337 potilasta, joista 179 potilaan kasvaimella oli *KRAS*-villityypistatus (eksonissa 2). Muiden *RAS*-mutaatioiden insidenssi villityypin *KRAS*-ryhmässä (eksonissa 2) oli 30,5 %.

Setuksimabia (Erbitux) koskeva DHPC-tiedote 20.12.2013

Kun potilaat, joilla oli lisäksi mutaatioita *NRAS*-geenin eksonissa 2, 3 ja 4 ja *KRAS*-geenin eksonissa 3 ja 4, suljettiin pois *KRAS*-villityyppejä (eksonissa 2) ilmentävästä ryhmästä, tehoon liittyvät tulokset vaikuttivat parantuvan. Toisaalta havaittiin, että niiden potilaiden, joilla oli *RAS*-mutaatioita (sekä muita kuin *KRAS*-geenin eksonissa 2 oleva mutaatio), ja joita hoidettiin Erbituxilla yhdistettynä FOLFOX4-hoitoon, elossaoloaika oli lyhyempi kun heillä, jotka saivat pelkästään FOLFOX4-hoitoa.

Alla olevassa taulukossa on yhteenveto tässä tutkimuksessa tehon osalta saaduista tuloksista:

Muuttuja / tunnusluku	Villityypin <i>RAS</i> -geeniä ilmentävä ryhmä		Mutatoitunutta <i>RAS</i> -geeniä ilmentävä ryhmä	
	Setuksimabi + FOLFOX4 (N = 36)	FOLFOX4 (N = 46)	Setuksimabi + FOLFOX4 (N = 94)	FOLFOX4 (N = 78)
OS				
kk, mediaani	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)
Hasardisuhde (<i>Hazard Ratio</i> ; 95 % CI)	0,833 (0,492; 1,412)		1,353 (0,954; 1,918)	
p-arvo	0,4974		0,0890	
PFS				
kk, mediaani	12,0	5,8	5,6	7,8
(95 % CI)	(7,7; EA)	(4,5; 7,5)	(4,4; 7,4)	(6,7; 9,3)
Hasardisuhde (<i>Hazard Ratio</i> ; 95 % CI)	0,433 (0,212; 0,884)		1,594 (1,079; 2,355)	
p-arvo	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)
Ristitulosuhde (<i>Odds Ratio</i> ; 95 % CI)	3,460 (1,375; 8,707)		0,606 (0,328; 1,119)	
p-arvo	0,0081		0,1099	

CI = *confidence interval* eli luottamusväli, FOLFOX4 = oksaliplatiini yhdessä jatkuvasti infusoitavan 5-FU/FA:n kanssa, ORR = *objective response rate* eli objektiivinen vaste (potilaat, joilla oli täydellinen tai osittainen vaste), OS = *overall survival time* eli elossaoloaika, PFS = *progression-free survival time* eli aika elossa ilman taudin etenemistä, EA = ei arvioitavissa

Turvallisuuden arvioinnissa ei ilmennyt uusia Erbitux-valmisteen käyttöön liitettäviä turvallisuuslöydöksiä verrattaessa *RAS*-villityyppejä ja mutatoitunutta *RAS*-geeniä ilmentäviä ryhmiä.

Lisää tukea yllä mainituille Erbituxia koskeville löydöksille on saatu viimeaikaisista riippumattomista tutkimuksista, joissa on todettu *RAS*-mutaatioiden olevan kolorektaalisyövän EGFR-lääkehoidon negatiivisia ennustavia biomarkkereita (Douillard et al, 2013, Patterson et al, 2013, Schwartzberg et al, 2013, Seymour et al, 2013, Stintzing et al, 2013).

Käyttöaiheen muutoksen tarkoitus on vähentää haitallisia riskejä jotka kohdistuvat niihin potilaisiin, joilla on jokin muu *RAS*-mutaatio kuin *KRAS*-geenin eksonissa 2 oleva mutaatio.

Lisätietoja

Lisätietoa Erbitux-valmisteesta on yksityiskohtaisissa tuotetiedoissa EMA:n verkkosivuilla:
<http://www.ema.europa.eu>

Käyttöaiheet-kohdassa lukee seuraavasti:

Erbitux-valmistetta käytetään sellaisten potilaiden hoitoon, joilla on epidermaalisen kasvutekijän reseptoreita (EGFR) ilmentävä, *RAS*-villityypin metastasoitunut kolorektaalisyöpä

- yhdessä irinotekaanipohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa
- ensilinjan hoitona yhdessä FOLFOX:n kanssa
- ainoana lääkkeenä potilailla, joilla oksaliplatiini- ja irinotekaanipohjainen hoito on epäonnistunut ja jotka eivät siedä irinotekaaia.

Raportointipyyntö

Terveystieteiden ammattilaisia kehoitetaan raportoimaan kaikki epäillyt Erbituxin käyttöön liittyvät haittatapahtumat Fimealle, www.fimea.fi tai Merck Oy:n lääketurvayksikköön (puh. +46 8 5624 4532, tai drug.safety.finland@merckgroup.com)

Liitteet

Liite 1 Tarkistetut valmistetiedot

Liite 2 Viitteet

Kirjallisuusviitteet

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; Abstract 3617).

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*.