

**Orðsending til heilbrigðisstarfsfólks**

**varðandi mikilvægi þess að staðfesta**

**stöðu *RAS* af villigerð (táknraðir 2, 3 og 4 á *KRAS* og *NRAS*)**

**fyrir meðferð með Erbitux® (cetuximab)**

Ágæti heilbrigðisstarfsmaður,

Merck Serono, í samráði við Lyfjastofnun Evrópu, vill koma á framfæri eftirfarandi breytingu á viðurkenndri ábendingu til meðferðar með Erbitux við ristil- eða endaparmskrabbameini með meinvörpum (mCRC, *metastatic colorectal cancer*).

## Samantekt

- Staðfesta skal að um *RAS* af villigerð (táknraðir 2, 3 og 4 á *KRAS* og *NRAS*) sé að ræða áður en meðferð með Erbitux er hafin. Ákvörðun á stökkbreytingarstöðu *RAS* (táknraðir 2, 3 og 4 á *KRAS* og *NRAS*) á að fara fram á rannsóknarstofu þar sem reynsla af slíku er fyrir hendi og skal gerð með gildaðri prófunaraðferð.
- Staðfestingar á *KRAS* af villigerð, táknröð 2, er nú þegar krafist við upphaf meðferðar með Erbitux, en ítarlegri gögn sýna einnig að *RAS* af villigerð eins og skilgreint er hér að ofan er þörf til þess að Erbitux sé virkt.
- Styttri heildarlífun (OS, overall survival), styttri lífun án versnunar sjúkdóms (PFS, progression-free survival) og lægra hlutlægt svörunarhlutfall (sjúklingar sem sýna fullkomna svörun eða að hluta til) (ORR, objective response rate) hefur komið fram hjá sjúklingum með *RAS* stökkbreytingar (táknraðir 2, 3 og 4 á *KRAS* og *NRAS*) sem fengu Erbitux samhliða FOLFOX4 krabbameinslyfjameðferð, samanborið við sjúklinga sem fengu FOLFOX4 eitt sér.
- Frábending fyrir Erbitux samhliða krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur oxalíplatín (t.d. FOLFOX4) varðar nú einnig alla sjúklinga með stökkbreytt *RAS* í tengslum við ristil- og endaparmskrabbamein með meinvörpum (táknraðir 2, 3 og 4 á *KRAS* og *NRAS*) eða með óþekkta *RAS* stöðu.

Lyfjatextar fyrir Erbitux hafa verið uppfærðar til að koma þessum mikilvægu upplýsingum á framfæri (sjá viðauka).

## Bakgrunnsupplýsingar

Uppfærsla upplýsinga um ávísun lyfsins og viðbót frekari *RAS* stökkbreytinga er byggð á afturvirkri greiningu hlutmengis gagna úr slembiraðaðri, fjölsetra fasa II rannsókn (OPUS rannsókn EMR 62202-047) með Erbitux ásamt FOLFOX4 samanborið við FOLFOX4 eitt sér hjá sjúklingum með áður ómeðhöndlað ristil- og endaparmskrabbamein með meinvörpum. Í OPUS rannsókninni voru 337 sjúklingar, þar af 179 sjúklingar með æxlisstöðu af *KRAS* villigerð (táknröð 2). Tíðni viðbótar *RAS* stökkbreytinga hjá þýðinu með táknröð 2 af *KRAS* villigerð var 30,5%.

Þegar sjúklingar með viðbótar *NRAS* táknröð 2, 3 og 4 og *KRAS* táknröð 3 og 4 stökkbreytingar voru útilokaðir frá þýðinu með táknröð 2 af *KRAS* villigerð, virtist verkun batna. Ennfremur, kom í ljós að sjúklingar með *RAS* stökkbreytingar (þar á meðal og umfram *KRAS* táknröð 2) sem fengu meðferð með Erbitux ásamt FOLFOX4 voru með styttri lífun (PFS og ORR) samanborið við þá

---

## DHPC bréf um Cetuximab (Erbix) 8. janúar 2014

sem fengu FOLFOX4 eitt sér.

Yfirlit yfir upplýsingar um verkun sem fengust í þessari rannsókn er að finna í töflunni hér á eftir:

Breyta/stærð	Þýði með <i>RAS</i> villigerð		Þýði með stökkbreytt <i>RAS</i>	
	Cetuximab og FOLFOX4 (N=36)	FOLFOX4 (N=46)	Cetuximab og FOLFOX4 (N=94)	FOLFOX4 (N=78)
<b>OS</b>				
mánuðir, miðgildi (95% CI)	20,7 (18,2; 26,8)	17,8 (12,4; 23,9)	13,4 (11,1; 17,7)	17,8 (15,9; 24,8)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,833 (0,492; 1,412)		1,353 (0,954; 1,918)	
p-gildi	0,4974		0,0890	
<b>PFS</b>				
mánuðir, miðgildi (95% CI)	12,0 (7,7; NE)	5,8 (4,5; 7,5)	5,6 (4,4; 7,4)	7,8 (6,7; 9,3)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,433 (0,212; 0,884)		1,594 (1,079; 2,355)	
p-gildi	0,0180		0,0183	
<b>ORR</b>				
% (95% CI)	61,1 (43,5; 76,9)	30,4 (17,7; 45,8)	36,2 (26,5; 46,7)	48,7 (37,2; 60,3)
Likindahlutfall (Odds Ratio) (95% CI)	3,460 (1,375; 8,707)		0,606 (0,328; 1,119)	
p-gildi	0,0081		0,1099	

CI = öryggisbil, FOLFOX4 = oxaliplatin auk samfellds 5-FU/FA til innrenslis, ORR = hlutlægt svörunarhlutfall (sjúklingar sem sýna fullkomna svörun eða að hluta til), OS = heildarlifun, PFS = lifun án versunar sjúkdóms, NE = ekki hægt að meta

Við mat á öryggi lyfsins komu engar nýjar niðurstöður fram um áhættu sem hægt var að rekja til Erbitux þegar borin voru saman þýðin með *RAS* af villigerð og stökkbreytt *RAS*.

Ofangreindar niðurstöður fyrir Erbitux styðjast enn frekar við nýlegar óháðar klínískar rannsóknir þar sem *RAS* stökkbreytingar tengjast neikvæðum spágildislífmerkjum (negative predictive biomarkers) við meðferð með andvaxtarþáttarviðtökum húðþekju (anti-EGFR) við ristil- eða endaparmskrabbameini (*Douillard et al, 2013, Patterson et al, 2013, Schwartzberg et al, 2013, Seymour et al, 2013, Stintzing et al, 2013*).

Samþykktum ábendingum fyrir Erbitux hefur þess vegna verið breytt til að draga úr hættunni á neikvæðum áhrifum hjá sjúklingum með *RAS* stökkbreytingar umfram *KRAS* táknröð 2.

## Frekari upplýsingar

Breytt ábending hljóðar svo:

Erbix er ætlað til meðferðar hjá sjúklingum með ristil- eða endaparmskrabbamein með meinvörpum sem tjá vaxtarþáttarviðtaka húðþekju [*epidermal growth factor receptor*] (EGFR) ásamt RAS af villigerð

- samhliða krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur irinotecan,
- sem fyrstu meðferð samhliða FOLFOX,
- sem stakt lyf þegar meðferð með oxaliplatini og irinotecani hefur brugðist og fyrir sjúklinga sem þola ekki irinotecan.

## Tilkynning aukaverkana:

Vinsamlega tilkynnið allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist Erbitux til Lyfjastofnunar, sjá eyðublað og leiðbeiningar á: [www.lyfjastofnun.is/Aukaverkanir](http://www.lyfjastofnun.is/Aukaverkanir).

Einnig er hægt að tilkynna allar aukaverkanir sem koma fram við notkun Erbitux til Icepharma sem er umboðsaðili Merck Serono á Íslandi. Vinsamlegast hafið samband við:

Huldu Björgu Óladóttur, Markaðsstjóra Merck Serono á Íslandi í síma: 896 4081 eða sendið póst á netfangið: [hulda.oladottir@icepharma.is](mailto:hulda.oladottir@icepharma.is).

## Viðaukar

Viðauki 1 Endurskoðuð samantekt á eiginleikum lyfsins

Viðauki 2 Heimildir

---

## Heimildir

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*.