

Tietoa Vectibix[®]-valmisteesta (panitumumabista) ja *RAS*- biomarkkerista

Tässä Lääkärin ohjekirjassa selitetään, miksi on tärkeää määrittää kasvaimen *RAS*-mutaatiostatus ennen kuin Vectibix-hoito aloitetaan.

Vectibixin hyväksytty käyttöaihe¹

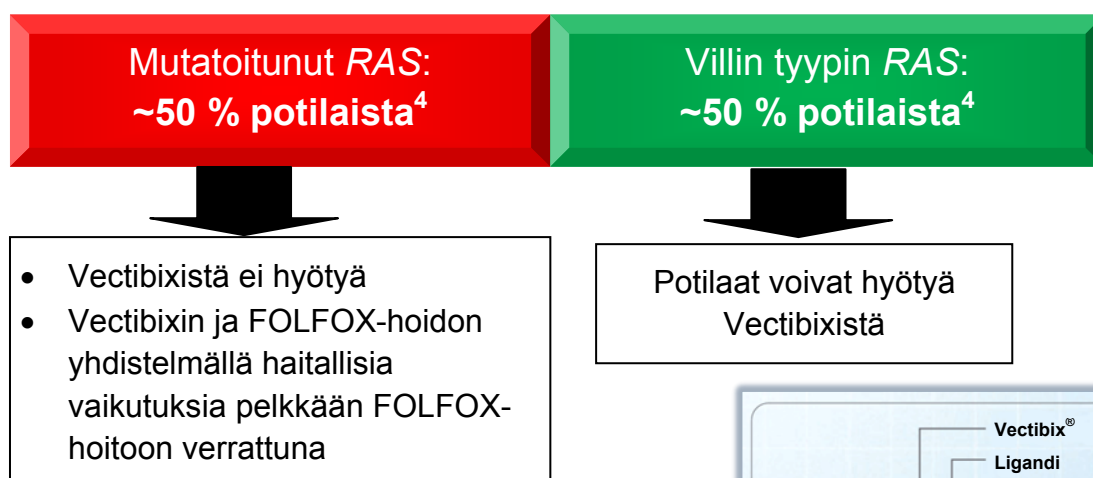
Vectibix on tarkoitettu aikuisille potilaille villin tyypin *RAS*-geeniä ilmentävän metastasoituneen kolorektaalisyövän hoitoon:

- **ensilinjan hoitona yhdessä FOLFOX- tai FOLFIRI-yhdistelmän kanssa**
- **toisen linjan hoitona yhdessä FOLFIRI-yhdistelmän kanssa potilaille, jotka ovat saaneet ensilinjan hoitona fluoropyrimidiinipohjaista solunsalpaajahoitoa (ilman irinotekaania)**
- **ainoana lääkkeenä, kun fluoropyrimidiiniä, oksaliplatiinia ja irinotekaania sisältävä solunsalpaajahoito on osoittautunut tehottomaksi.**

Vectibixiä ei saa antaa yhdessä oksaliplatiinia sisältävän solunsalpaajahoidon kanssa metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastaville potilaille, joiden kasvaimessa on todettu *RAS*-mutaatioita tai joiden kasvaimen *RAS*-status on tuntematon.¹

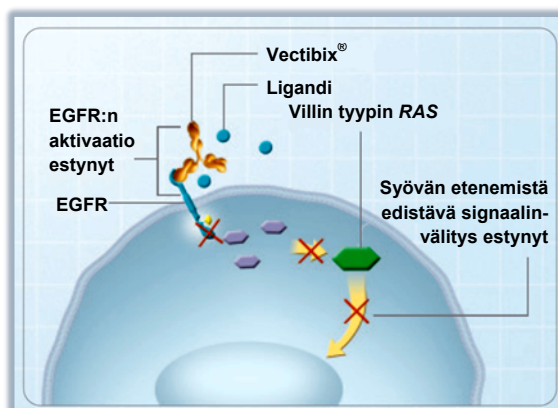
RAS tärkeä hoitovastetta ennustava biomarkkeri: se auttaa tunnistamaan potilaat, jotka saattavat hyötyä Vectibix-hoidosta

- RAS-geenit (*KRAS* ja *NRAS*) voivat esiintyä kahdessa muodossa: mutatoituneina ja viltin tyyppinä (mutatoitumattomina)^{1,2}
- Vectibixin ja FOLFOX-solunsalpaajahoidon yhdistelmän on havaittu vaikuttavan haitallisesti elinaikaan, kun sitä on annettu potilaille, joiden kasvaimessa on todettu RAS-mutaatioita, verrattuna pelkkään FOLFOX-hoitoon^{1,3,4}
- Vectibix-hoidosta ei ole hyötyä yksinään käytettynä eikä FOLFIRI-solunsalpaajahoitoon yhdistettynä potilaille, joiden kasvaimessa on RAS-mutaatioita¹
- Sitä vastoin potilaat, joiden kasvaimessa on villin tyyppin RAS, saattavat hyötyä Vectibix-hoidosta^{1,3,5,6}



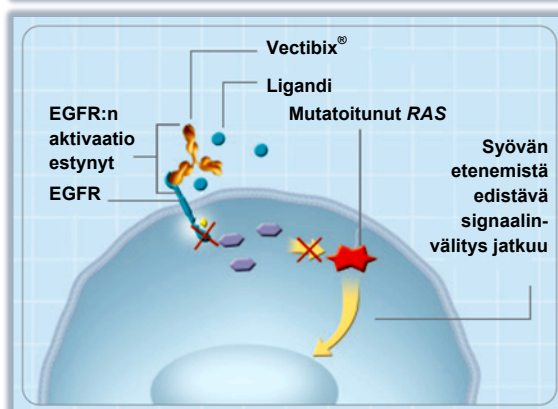
Kuinka Vectibix vaikuttaa kasvaimiin, joissa on villin tyyppin RAS

Vectibix estää EGFR:n aktivoitumisen. Kun kasvaimessa on villin tyyppin RAS, Vectibix salpaa proliferaatioon, angiogeneesiin ja etäpesäkkeiden muodostumiseen johtavan signaalinvälitysreitin.^{1,8}



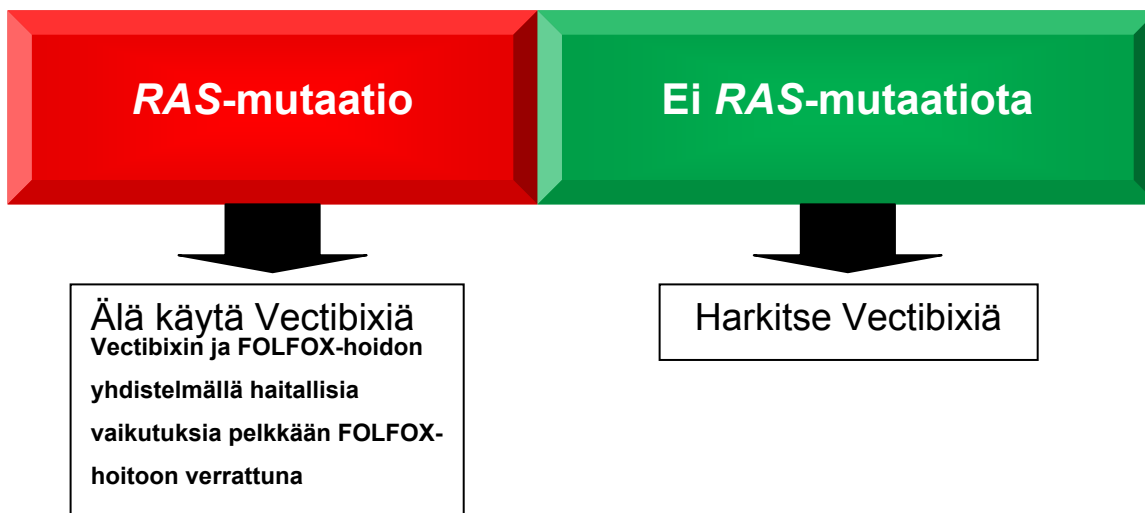
Vectibix, kun kasvaimessa on mutatoitunut RAS

Vectibixillä ei kuitenkaan ole vaikutusta, jos RAS on mutatoitunut, sillä joko *KRAS*- tai *NRAS*-geeni tuottaa tällöin virheellisesti toimivaa proteiinia. Tämä EGFR:n signaalireitillä alavirtaan toimiva virheellinen proteiini pysyy aktivoituneena ja jatkaa signaalinvälitystä, vaikka EGFR:n toiminta on estynyt.^{5,9,10}



RAS-statuksen määrittäminen tärkeää

- Vectibix-hoitoon soveltuvat potilaat voidaan tunnistaa käyttämällä biomarkkerina RAS-mutaatiostatusta^{3,5,6,10}
- Kun hoito kohdistetaan potilaisiin, joilla on villin tyyppin RAS, voidaan:
 - saavuttaa paras mahdollinen hoitovaste, taudin hallinta, elinaika ilman taudin etenemistä (PFS) ja kokonaiselinaika (OS)^{1,3,5,6}
 - välttää aiheuttamasta tarpeetonta haittaa potilaille, jotka eivät hyödy hoidosta^{3,6,11}



RAS-mutaation esiintyminen on osoitettava *KRAS*-geenin (eksonien 2, 3 ja 4) ja *NRAS*-geenin (eksonien 2, 3 ja 4) mutaatioiden validoidulla testausmenetelmällä asiantuntevassa laboratoriossa. Jos Vectibixiä aiotaan käyttää yhdessä FOLFOX-yhdistelmän kanssa, mutaatiostatus tulisi määrittää laboratoriossa, joka on mukana ulkopuolisessa RAS-laadunvarmistusohjelmassa (*RAS External Quality Assurance program*), tai villin tyyppin status tulisi varmistaa uusintamäärityksellä.

Vectibixiä ei saa antaa yhdessä oksaliplatiinipohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastaville potilaille, joiden kasvaimessa on todettu RAS-mutaatioita tai joiden kasvaimen RAS-status on tuntematon.¹ Kolmannen vaiheen kliinisessä tutkimuksessa havaittiin, että Vectibixin ja FOLFOX-solunsalpaajahoidon yhdistelmällä oli haitallinen vaikutus elinaikaan ilman taudin etenemistä (PFS) ja kokonaiselinaikaan (OS) pelkkään FOLFOX-hoitoon verrattuna, kun sitä annettiin potilaille, joilla oli RAS-mutaatioita.^{1,3,4} Vectibixin ja FOLFIRI-solunsalpaajahoidon yhdistelmästä ei ole hyötyä potilaille, joiden kasvaimessa on RAS-mutaatioita.¹ Myös tämä osoittaa, että on tärkeää määrittää kasvaimen RAS-mutaatiostatus ennen kuin potilaalle annetaan Vectibixiä yksinään tai yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa. Näin varmistetaan, että Vectibix-hoitoa saavat vain potilaat, joilla on villin tyyppin (mutatoitumaton) RAS.

Vectibixin voimassa oleva valmisteyhteenveto on tämän asiakirjan liitteenä. Jos teillä on kysyttävää tai haluatte lisätietoja Vectibix-valmisteen käytöstä, pyydämme teitä ottamaan yhteyttä lääketietoasiantuntijaamme (medinfonb@amgen.com tai puhelimitse Amgenin vaihde (09) 54 900 500).

Kirjallisuutta: 1. Vectibix®-valmisteen valmisteyhteenveto. 2. Schubert S, Shannon K, Bollag G. Hyperactive Ras in developmental disorders and cancer. *Nature Rev Cancer*. 2007;7(4):295-308. 3. Douillard J-Y et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Eng J Med*. 2013;369: 1023-34. 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.