

Een Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) is een schrijven dat naar de gezondheidszorgbeoefenaars wordt gezonden door de farmaceutische firma's, om hen te informeren over mogelijke risico's, opgetreden tijdens het gebruik van bepaalde geneesmiddelen, alsook over de maatregelen of de aanbevelingen om deze risico's te beperken. De bedoeling van dit soort communicatie is de gezondheidszorgbeoefenaars zo goed mogelijk te informeren om de gebruiksveiligheid te verbeteren in het kader van het correct gebruik van geneesmiddelen. Voor de verspreiding dienen de firma's hun voorstel voor de DHPC voor te leggen aan de bevoegde autoriteiten ter goedkeuring.

Deze DHPC's zijn specifiek bestemd voor artsen en apothekers. Aangezien de DHPC's wel toegankelijk zijn voor het publiek, verzoeken wij patiënten die naar aanleiding van het vernemen van deze informatie vragen hebben, hun arts of apotheker te raadplegen.

**Betreft:** het belang van het vaststellen van de wildtype RAS status (exons 2, 3 en 4 van KRAS en NRAS) voor behandeling met Erbitux® (cetuximab)

Geachte gezondheidszorgbeoefenaar,

In overeenstemming met het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA: European Medicines Agency) en het federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (fagg) wil Merck Serono u graag informeren over de volgende wijziging van de goedgekeurde therapeutische indicatie van Erbitux bij gemetastaseerde colorectale kanker (mCRC, metastatic colorectal cancer).

### Samenvatting

- Bewijs van de wildtype RAS status (exons 2, 3 en 4 van KRAS en NRAS) is vereist voordat behandeling met Erbitux wordt aangevangen. De RAS mutatiestatus (exons 2, 3 en 4 van KRAS en NRAS) moet door een ervaren laboratorium worden bepaald met behulp van een gevalideerde testmethode.
- Wildtype KRAS exon 2 status is al vereist voordat behandeling met Erbitux wordt begonnen, maar verdere gegevens tonen ook aan dat het wildtype RAS, zoals boven gedefinieerd, nodig is voor Erbitux om actief te zijn.
- Er werd een inferieure totale overleving (OS, overall survival), een inferieure progressievrije overleving (PFS, progression-free survival) en een inferieur aantal objectieve respons (ORR, objective response rates,) aangetoond bij patiënten met RAS mutaties (exons 2, 3 en 4 van KRAS en NRAS) die Erbitux kregen in combinatie met FOLFOX4 chemotherapie versus alleen FOLFOX4.
- De contra-indicatie voor Erbitux in combinatie met oxaliplatinebevattende chemotherapie (bijv. FOLFOX) omvat nu alle patiënten met mCRC met RAS mutatie (exons 2, 3 en 4 van KRAS en NRAS) of onbekende RAS status.

De Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) en de bijsluitervoor Erbitux zijn bijgewerkt om deze belangrijke informatie kenbaar te maken (zie Bijlage voor de nieuwe toegevoegde vermeldingen in de SKP).

### Achtergrondinformatie

De wijzigingen van de voorschrijfinformatie en opname van aanvullende RAS mutaties zijn gebaseerd op een retrospectieve subsetanalyse van gegevens afkomstig uit een gerandomiseerd fase II multicenteronderzoek (OPUS onderzoek EMR 62202 047) van Erbitux plus FOLFOX4 versus alleen FOLFOX4 bij patiënten met nog niet eerder behandelde mCRC. Het OPUS onderzoek omvatte 337 patiënten, onder wie 179 patiënten met tumoren met wildtype KRAS status (exon 2). De incidentie van aanvullende RAS mutaties in de populatie met KRAS exon 2 wildtype was 30,5%.

Wanneer patiënten met aanvullende NRAS- (exon 2, 3 en 4) en KRAS mutaties (exon 3 en 4) worden uitgesloten van de populatie met KRAS exon 2 wildtype, leken de resultaten van de werkzaamheid te verbeteren. Omgekeerd werd geconstateerd dat patiënten met andere RAS mutaties dan die op of buiten KRAS exon 2, die werden behandeld met Erbitux plus FOLFOX4, een inferieure overlevingstijd, PFS en ORR hadden vergeleken met patiënten die met alleen FOLFOX4 werden behandeld.

De gegevens met betrekking tot de werkzaamheid die uit dit onderzoek voortkwamen, worden samengevat in de onderstaande tabel:

Variabele/statistisch	Populatie met RAS-wildtype		Populatie met RAS-mutatie	
	Cetuximab plus FOLFOX4 (N=36)	FOLFOX4 (N=46)	Cetuximab plus FOLFOX4 (N=94)	FOLFOX4 (N=78)
<b>OS</b>				
maanden, mediaan	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)
Hazard Ratio (95% CI)	0,833 (0,492; 1,412)		1,353 (0,954; 1,918)	
p-waarde	0,4974		0,0890	
<b>PFS</b>				
maanden, mediaan	12,0	5,8	5,6	7,8
(95% CI)	(7,7; NS)	(4,5; 7,5)	(4,4; 7,4)	(6,7; 9,3)
Hazard Ratio (95% CI)	0,433 (0,212; 0,884)		1,594 (1,079; 2,355)	
p-waarde	0,0180		0,0183	
<b>ORR</b>				
%	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)
Odds Ratio (95% CI)	3,460 (1,375; 8,707)		0,606 (0,328; 1,119)	
p-waarde	0,0081		0,1099	

CI = confidence interval  
(betrouwbaarheidsinterval)

FOLFOX4 = oxaliplatine plus continu via infuus toegediend 5-FU/FA

ORR = objective response rate  
(patiënten met complete respons of gedeeltelijke respons)

OS = overall survival time  
(totale overlevingstijd)

PFS = progression-free survival  
(progressievrije overleving)

NS = niet te schatten

Uit veiligheidsonderzoeken kwamen geen nieuwe veiligheidsbevindingen naar voren die waren toe te schrijven aan Erbitux wanneer de populatie met wildtype RAS en die met RAS mutaties met elkaar werden vergeleken.

De bovengenoemde bevindingen voor Erbitux worden verder ondersteund door recent onafhankelijk klinisch onderzoek waarbij RAS mutaties werden gezien als negatieve voorspellende biomarkers van behandeling met anti EGFR-therapie bij CRC (Douillard *et al*, 2013, Patterson *et al*, 2013, Schwartzberg *et al*, 2013, Seymour *et al*, 2013, Stintzing *et al*, 2013).

Om het risico van een negatief effect op patiënten die andere RAS-mutaties hebben dan die in KRAS-exon 2 te beperken, werd de goedgekeurde therapeutische indicatie van Erbitux aangepast.

### Bijkomende informatie

Gedetailleerde informatie over Erbitux is beschikbaar op de website van het Europees geneesmiddelenbureau (EMA:European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/ema/>

De therapeutische indicatie wordt als volgt:

Erbitux is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met epidermale groeifactor receptor (EGFR)-expressie en het wildtype RAS gen

- in combinatie met chemotherapie op basis van irinotecan,
- als eerstelijnsbehandeling in combinatie met FOLFOX,
- als monotherapie bij patiënten bij wie behandeling op basis van oxaliplatine en irinotecan heeft gefaald en die irinotecan niet verdragen.

### Oproep tot het melden van bijwerkingen

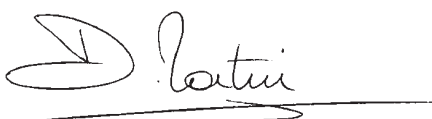
De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht bijwerkingen van Erbitux te melden aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking voor geneesmiddelen voor Humaan gebruik (BCGH) van het fagg. Het melden kan online gebeuren via [www.gelefiche.be](http://www.gelefiche.be) of via de "papierene gele fiche" beschikbaar via het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium en via de Folia Pharmacotheapeutica. De gele fiche kan worden verzonden naar het BCGH per post naar het adres Fagg – BCGH – Eurostation II – Victor Hortaplein 40/40 – 1060 Brussel, per fax op het nummer 02/524.80.01, of per email naar [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be).

Bijwerkingen dienen eveneens te worden gemeld aan Merck nv/sa per fax op het nummer 02/767.41.20 of per email op [drug.safety@merck.be](mailto:drug.safety@merck.be) of via het telefoonnummer: 02/686.07.88 (24h/24h).

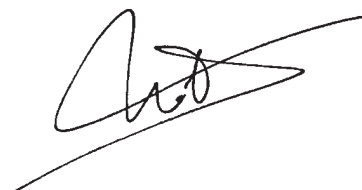
### Contactgegevens voor aanvullende informatie

Als u vragen heeft of bijkomende informatie wenst te ontvangen, kan u contact opnemen met Merck nv/sa op het nummer 02/686.07.11 (24h/24h).

Hoogachtend,



Apr Dominique MARTIN  
Regulatory and Public Affairs Manager



Dr Stijn HOLLEMEERSCH  
Medical Director

## Bijlagen

- Bijlage 1: Uittreksel van de nieuwe toegevoegde vermeldingen in de SKP
- Bijlage 2: Referenties

## Referenties

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*

Merck n.v./s.a. • België - Belgique

Brusselssteenweg 288

B-3090 Overijse

Tel. (32 2) 686 07 11 • Fax (32 2) 686 08 90

RPR-RPM: Brussel • BTW-TVA BE 0403 047 965

www.merck.be