



Wichtige sicherheitsrelevante Information für Angehörige medizinischer Heilberufe

hinsichtlich der Bedeutung des Nachweises des *Ras*-Wildtyp-Status (Exons 2, 3 und 4 von *K-Ras* und *N-Ras*)

vor der Behandlung mit Erbitux® (Cetuximab)

Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor,

Merck Serono möchte Sie über die folgende Änderung des zugelassenen Anwendungsgebiets von Erbitux beim metastasierenden Kolorektalkarzinom informieren, um das Risiko negativer Auswirkungen auf Patienten zu mindern, die *Ras*-Mutationen außerhalb des *K-Ras*-Exon 2 haben.

Zusammenfassung

- Der Nachweis des *Ras*-Wildtyp-Status (Exons 2, 3 und 4 von *K-Ras* und *N-Ras*) ist vor Beginn der Behandlung mit Erbitux erforderlich.
- Der *K-Ras*-Mutationsstatus (Exons 2, 3 und 4 von *K-Ras* und *N-Ras*) sollte durch ein erfahrenes Labor mittels einer validierten Prüfmethode bestimmt werden.

1/6

Merck Serono GmbH

Alsfelder Straße 17 · 64289 Darmstadt Gesellschaft mit beschränkter Haftung Geschäftsführer:
Postfach 100133 · 64201 Darmstadt Handelsregister AG Darmstadt HRB Dr. Sören Hermansson, Holger Pickenbrock
Tel. +49 (0) 6151/6285-0 86145
Fax +49 (0) 6151/6285-821 Sitz der Gesellschaft: Darmstadt
www.merckserono.de

- Patienten mit *Ras*-Mutationen (Exons 2, 3 und 4 von *K-Ras* und *N-Ras*), die Erbitux in Kombination mit einer FOLFOX4-Chemotherapie erhielten, hatten ein geringeres Gesamtüberleben (OS), eine geringere progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) und eine geringere objektive Ansprech- bzw. Remissionsrate (ORR) als bei einer alleinigen FOLFOX4-Therapie.
- Die Gegenanzeige für Erbitux in Kombination mit einer Oxaliplatin-haltigen Chemotherapie (z. B. FOLFOX4) umfasst nun alle Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit mutiertem *Ras* (Exons 2, 3 und 4 von *K-Ras* und *N-Ras*) oder mit unbekanntem *Ras*-Status.

Diese Informationen wurden mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur und dem Paul Ehrlich Institut abgestimmt.

Zur Kommunikation dieser wichtigen Informationen wurde die Produktinformation von Erbitux aktualisiert (siehe Anhang).

Hintergrundinformationen

Die Aktualisierung der Produktinformation und die Aufnahme zusätzlicher *Ras*-Mutationen beruht auf einer retrospektiven Subgruppenanalyse von Daten aus einer randomisierten, multizentrischen Phase 2-Studie (OPUS-Studie EMR 62202-047) zu Erbitux plus FOLFOX4 im Vergleich zur alleinigen FOLFOX4-Therapie bei Patienten mit nicht vorbehandeltem, metastasierendem Kolorektalkarzinom. Die OPUS-Studie umfasste 337 Patienten, von denen 179 Patienten einen Wildtyp-*K-Ras*-Tumorstatus (Exon 2) aufwiesen. Die Inzidenz zusätzlicher *Ras*-Mutationen in der Population mit *K-Ras*-Exon-2 vom Wildtyp betrug 30,5%.

Schließt man Patienten mit zusätzlichen Mutationen in den *N-Ras*-Exons 2, 3 und 4 sowie den *K-Ras*-Exons 3 und 4 aus der Population mit *K-Ras*-Exon 2-Wildtyp aus, scheinen die Ergebnisse zur Wirksamkeit besser zu sein. Umgekehrt wurde festgestellt, dass Patienten mit *Ras*-Mutationen außerhalb des *K-Ras*-Exon 2, die mit Cetuximab plus FOLFOX4 behandelt wurden, eine geringere Überlebenszeit, ein geringeres PFS und ein geringeres ORR zeigen als jene unter alleiniger FOLFOX4-Therapie.

Die in dieser klinischen Studie erhobenen Daten zur Wirksamkeit sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst:

Variable/Statistik	Population mit <i>Ras</i> -Wildtyp		Population mit <i>Ras</i> -Mutation	
	Cetuximab plus FOLFOX4 (N=36)	FOLFOX4 (N=46)	Cetuximab plus FOLFOX4 (N=94)	FOLFOX4 (N=78)
OS				
Monate, Median (95% KI)	20,7 (18,2; 26,8)	17,8 (12,4; 23,9)	13,4 (11,1; 17,7)	17,8 (15,9; 24,8)
Hazard Ratio (95% KI)	0,833 (0,492; 1,412)		1,353 (0,954; 1,918)	
p-Wert	0,4974		0,0890	
PFS				
Monate, Median (95% KI)	12,0 (7,7; NA)	5,8 (4,5; 7,5)	5,6 (4,4; 7,4)	7,8 (6,7; 9,3)
Hazard Ratio (95% KI)	0,433 (0,212; 0,884)		1,594 (1,079; 2,355)	
p-Wert	0,0180		0,0183	
ORR				
% (95% KI)	61,1 (43,5; 76,9)	30,4 (17,7; 45,8)	36,2 (26,5; 46,7)	48,7 (37,2; 60,3)
Odds Ratio (95% KI)	3,460 (1,375; 8,707)		0,606 (0,328; 1,119)	
p-Wert	0,0081		0,1099	

KI = Konfidenzintervall, FOLFOX4 = Oxaliplatin plus 5-FU/FA-Dauerinfusion, ORR = objektive Ansprech- bzw. Remissionsrate (Patienten mit Voll- oder Teilremission), OS = Gesamtüberlebenszeit, PFS = progressionsfreie Überlebenszeit, NA = nicht abschätzbar

Sicherheitsuntersuchungen ergaben beim Vergleich der Populationen mit Wildtyp- bzw. mutierten *Ras*-Genen keine neuen sicherheitsrelevanten Ergebnisse für Cetuximab.

Die oben erwähnten Ergebnisse für Erbitux werden durch jüngste unabhängige klinische Studien weiter gestützt, die *Ras*-Mutationen als negative prädiktive Biomarker einer Anti-EGFR-Therapie beim metastasierenden Kolorektalkarzinom identifizierten (Douillard et al, 2013, Patterson et al, 2013, Schwartzberg et al, 2013, Seymour et al, 2013, Stintzing et al, 2013).

Die zugelassenen Anwendungsgebiete von Erbitux wurden deshalb korrigiert, um das Risiko von negativen Auswirkungen bei Patienten mit *Ras*-Mutationen außerhalb des *K-Ras*-Exons 2 zu minimieren.

Weitere Informationen

Veröffentlichung des Rote Hand Briefes unter: <http://www.pei.de/vigilanz>

Die Anwendungsgebiete lauten:

Erbix ist indiziert zur Behandlung des metastasierenden, EGFR (epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor) exprimierenden Kolorektalkarzinoms mit *Ras*-Wildtyp

- in Kombination mit einer Irinotecan-basierenden Chemotherapie,
- als Erstlinienbehandlung in Kombination mit FOLFOX,
- als Monotherapie bei Patienten, bei denen die Therapie mit Oxaliplatin und Irinotecan versagt hat und die Irinotecan nicht vertragen.

Aufforderung zur Meldung

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51, 63225 Langen, Telefon: +49 6 10 31 70, Telefax: +49 61 01 77 12 34, Website: www.pei.de anzuzeigen.

Alternativ können Verdachtsfälle auch telefonisch, per Fax oder E-Mail an die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (Tel.: 030/400 456 500, Fax: 030/400 456 555, E-Mail: phv@akdae.de) berichtet werden.

Mit freundlichen Grüßen

Merck Serono GmbH



ppa. Dr. Michael Hübschen
Direktor Medical Affairs



i.V. Dr. Dieter Fritsch
Leiter Drug Safety / Stufenplanbeauftragter

Anhänge

Anhang 1 Überarbeitete Produktinformation (Auszüge)

Anhang 2 Literatur

Anhang 1

Überarbeitete Produktinformation (Auszüge)

4.1 Anwendungsgebiete

Erbitux ist indiziert zur Behandlung des metastasierenden, EGFR (epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor) exprimierenden Kolorektalkarzinoms mit Ras-Wildtyp

- in Kombination mit einer Irinotecan-basierenden Chemotherapie,
- als Erstlinienbehandlung in Kombination mit FOLFOX,
- als Monotherapie bei Patienten, bei denen die Therapie mit Oxaliplatin und Irinotecan versagt hat und die Irinotecan nicht vertragen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Kolorektalkarzinom

Bei Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom wird Cetuximab in Kombination mit einer Chemotherapie oder als Monotherapie angewendet (siehe Abschnitt 5.1). Der Nachweis des Ras-Wildtyp-Status (K-Ras und N-Ras) ist vor Beginn der Behandlung mit Erbitux erforderlich. Der Mutationsstatus sollte durch ein erfahrenes Labor unter Einsatz validierter Prüfmethode zum Nachweis von K-Ras (Exons 2, 3 und 4)- und N-Ras (Exons 2, 3 und 4)-Mutationen bestimmt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit Ras-mutiertem Kolorektalkarzinom

Cetuximab sollte bei Patienten mit Kolorektalkarzinom, deren Tumoren Ras-Mutationen aufweisen oder bei denen der Ras-Tumorstatus unbekannt ist, nicht angewendet werden. Ergebnisse klinischer Studien zeigen für Tumoren mit Ras-Mutationen ein negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis. Insbesondere zeigte sich bei diesen Patienten bei Verwendung von Cetuximab als Zusatzbehandlung zu FOLFOX4 ein negativer Effekt auf die progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) und die Gesamtüberlebenszeit (OS).

Ähnliche Befunde wurden auch von der Gabe von Cetuximab als Zusatzbehandlung zu XELOX in Kombination mit Bevacizumab (CAIRO2) berichtet. In dieser Studie gelang es jedoch auch nicht, positive Effekte auf die PFS oder OS bei Patienten mit K-Ras-Wildtyp-Tumoren zu zeigen.

Weitere Daten sind in Abschnitt 5.1 aufgeführt.

Anhang 2

Literatur

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 3631).

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.