

# **Informação de segurança sobre Vectibix<sup>®</sup> e o Biomarcador *RAS***

**Este Folheto Educacional para Médicos Oncologistas explica a importância de determinar o estado do *RAS* tumoral antes de prescrever Vectibix<sup>®</sup>**

**Vectibix<sup>®</sup> está indicado para o tratamento de doentes adultos com carcinoma colo-retal metastizado (CCRm) sem mutação do *RAS*:**

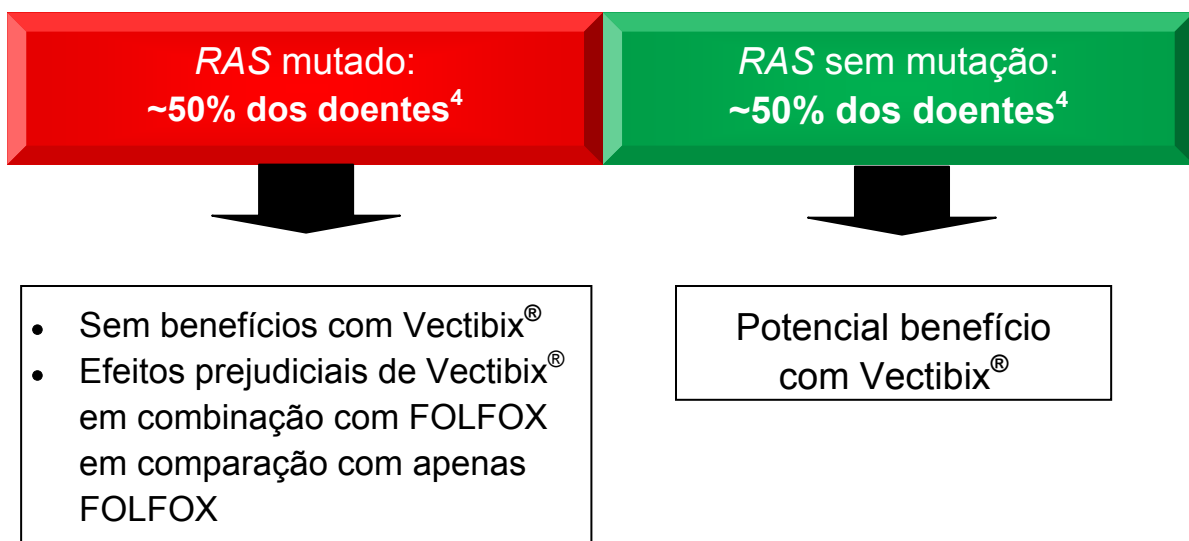
- **em primeira linha em combinação com quimioterapia com FOLFOX ou FOLFIRI**
- **em segunda linha em combinação com quimioterapia com FOLFIRI para doentes que receberam em primeira linha quimioterapia baseada em fluoropirimidina (excluindo irinotecano)**
- **em monoterapia após insucesso terapêutico com regimes de quimioterapia contendo fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano**

**A combinação de Vectibix<sup>®</sup> com quimioterapia contendo oxaliplatina é contraindicada em doentes com CCRm com *RAS* mutado ou para os quais a tipificação *RAS* no CCRm é desconhecida<sup>1</sup>**



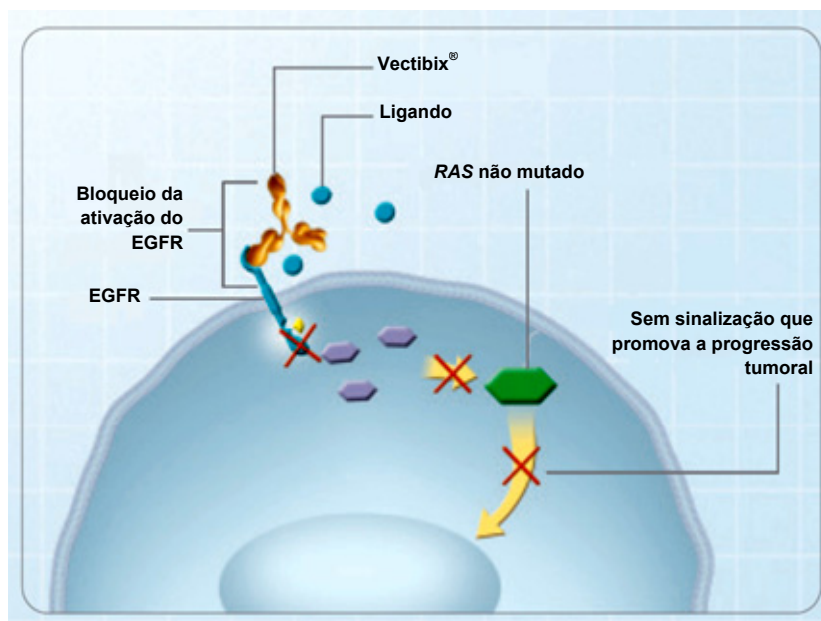
# A importância do *RAS* como um biomarcador preditivo: seleção dos doentes que podem beneficiar de Vectibix®

- Os genes *RAS* (*KRAS* e *NRAS*) existem de duas formas: mutado e sem mutação (não mutado)<sup>1,2</sup>
- Vectibix® em combinação com quimioterapia com FOLFOX demonstrou um efeito prejudicial na sobrevivência dos doentes cujos tumores apresentam mutação do *RAS* em comparação com apenas FOLFOX<sup>1,3,4</sup>
- Vectibix® em monoterapia ou em combinação com FOLFIRI não tem nenhum efeito benéfico em doentes com tumores com *RAS* mutado<sup>1</sup>
- Pelo contrário, doentes cujos tumores apresentam *RAS* sem mutação podem beneficiar do tratamento com Vectibix®<sup>1,3,5,6</sup>



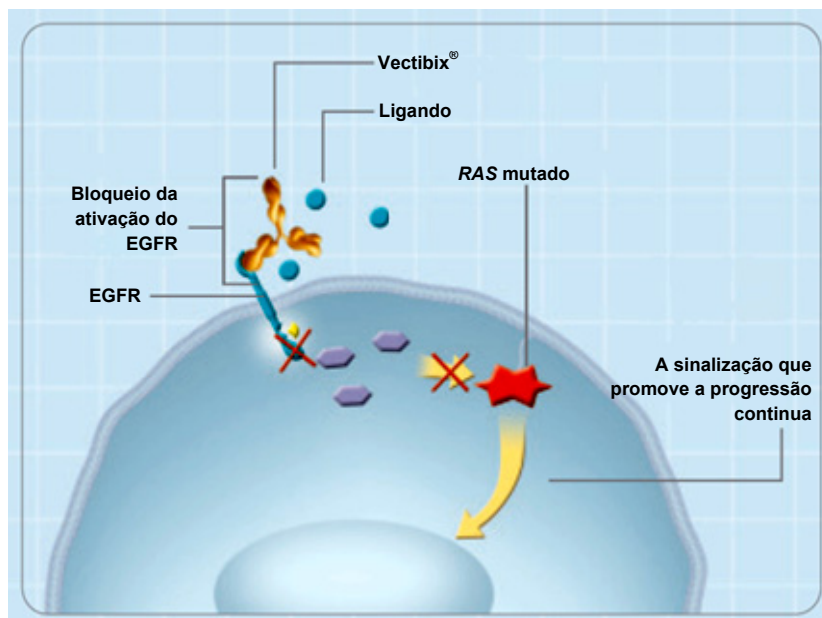
## Como funciona Vectibix® em doentes com *RAS* sem mutação

Vectibix® bloqueia a ativação do EGFR. Com o *RAS* sem mutação, o tratamento com Vectibix® resulta na inibição da sinalização que conduz à proliferação, angiogénese e metastização.<sup>1,8</sup>



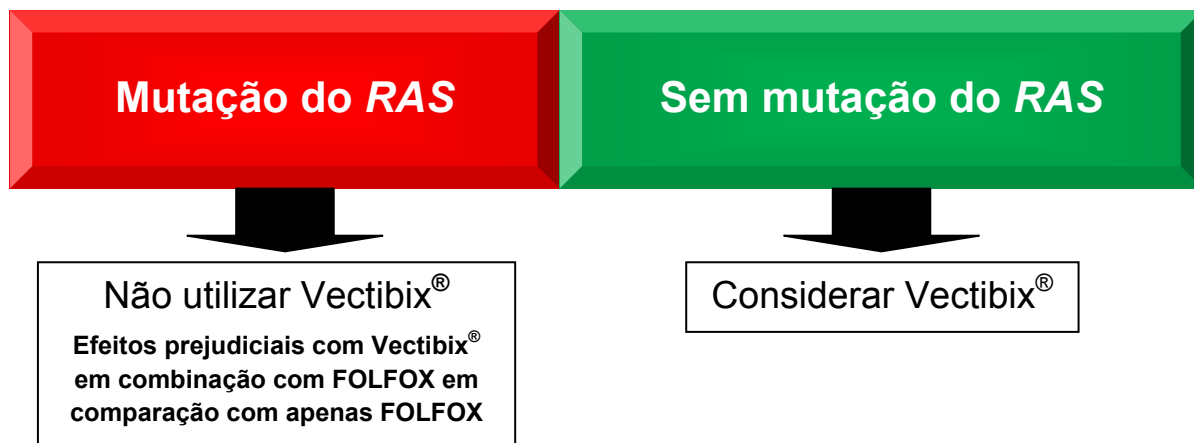
## Vectibix® em doentes com *RAS* mutado

Contudo, quando o *RAS* está mutado, Vectibix® não tem efeito, porque os genes *KRAS* ou *NRAS* produzem uma proteína disfuncional. Esta proteína disfuncional permanece ativada, a jusante do EGFR, transmitindo sinais mesmo quando o EGFR é inibido.<sup>5,9,10</sup>



# A importância de testar o estado do *RAS*

- Utilizando o estado mutacional do *KRAS* como um biomarcador pode identificar doentes apropriados para fazer tratamento com Vectibix®
- Dirigir o tratamento aos doentes com *RAS* sem mutação irá:
  - maximizar as taxas de resposta, de controlo da doença, da sobrevivência livre de progressão (PFS) e da sobrevivência global (OS)
  - evitar efeitos desnecessários nos doentes que não beneficiarão do tratamento



A deteção do *RAS* mutado (mutações do *KRAS* [exões 2, 3 e 4] e *NRAS* [exões 2, 3 e 4]) deve ser determinada por um laboratório com experiência e utilizando um método de teste validado. No caso de Vectibix® ser utilizado em combinação com FOLFOX recomenda-se que o estado mutacional seja determinado por um laboratório que participe num programa de Garantia de Qualidade Externo associado ao *RAS* ou que o estado sem mutação seja confirmado através da análise ao *KRAS* efetuada duas vezes utilizando o mesmo método.

A combinação de Vectibix® com quimioterapia com oxaliplatina é contraindicada em doentes com CCRm com *RAS* mutado ou para os quais a tipificação *RAS* no CCRm é desconhecida. Dados de estudos clínicos de fase III demonstraram que a utilização de Vectibix® em combinação com quimioterapia com FOLFOX em doentes com *RAS* mutado tem um efeito prejudicial na sobrevivência livre de progressão e na sobrevivência global em comparação com apenas FOLFOX. Vectibix® em combinação com FOLFIRI não tem nenhum benefício em doentes cujos tumores apresentam mutação do gene *RAS*<sup>1</sup>. Tal salienta a importância de determinar o estado do *RAS* do tumor antes da administração deste medicamento tanto em monoterapia, como em combinação com quimioterapia, de forma a assegurar que apenas os doentes com *RAS* sem mutação (não mutado) recebem tratamento.

O Resumo das Características do Medicamento (RCM) atualizado de Vectibix® encontra-se disponível no site do Infomed. Caso tenha qualquer questão ou necessite de informação adicional no que diz respeito à utilização deste medicamento, por favor contacte o Departamento de Informação Médica da Amgen Biofarmacêutica, Lda., através do seguinte número de telefone: 21 422 05 50, ou alternativamente para o e-mail: [MedInfoPT@amgen.com](mailto:MedInfoPT@amgen.com).

**Referências:** 1. Resumo das Características do Medicamento Vectibix® 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.