

**Comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății**

**privind importanța stabilirii statusului genelor *RAS***

**de tip sălbatic (exonii 2, 3 și 4 ai genelor *KRAS* și *NRAS*)**

**înaintea începerii tratamentului cu medicamentul Erbitux (cetuximab)**

---

---

Stimate profesionist din domeniul sănătății,

De comun acord cu Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) și cu Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, compania Merck Serono dorește să vă informeze cu privire la modificarea indicației terapeutice aprobate pentru medicamentul Erbitux în cancerul colorectal metastatic.

## Rezumat

- Înainte de inițierea tratamentului cu medicamentul Erbitux, este necesară demonstrarea existenței statusului *RAS* (exonii 2, 3 și 4 ai genelor *KRAS* și *NRAS*) de tip sălbatic. Statusul mutațional *RAS* (exonii 2, 3 și 4 ai genelor *KRAS* și *NRAS*) trebuie determinat de către un laborator cu experiență, care utilizează o metodă de testare validată.
- Statusul genei *KRAS*, exonul 2, de tip sălbatic este deja cerut pentru inițierea tratamentului cu medicamentul Erbitux, dar au apărut date suplimentare care au demonstrat și necesitatea stabilirii statusului *RAS* de tip sălbatic, conform definiției de mai sus, pentru ca medicamentul Erbitux să fie activ.
- La pacienții cu mutații *RAS* (exonii 2, 3 și 4 ai genelor *KRAS* și *NRAS*), cărora li s-a administrat medicamentul Erbitux în asociere cu chimioterapia FOLFOX4, s-au evidențiat valori inferioare ale supraviețuirii globale, ale supraviețuirii fără progresia bolii și ratelor de răspuns obiectiv, comparativ cu cei cărora li s-a administrat FOLFOX4 ca monoterapie.
- Contraindicația administrării medicamentului Erbitux în asociere cu scheme chimioterapice care conțin oxaliplatină (de exemplu, FOLFOX4) se aplică în prezent tuturor pacienților cu cancer colorectal metastatic care prezintă gena *RAS* mutantă (exonii 2, 3 și 4 ai genelor *KRAS* și *NRAS*) sau la care statusul genei *RAS* este necunoscut.

Informațiile despre medicament referitoare la medicamentul Erbitux au fost actualizate în scopul comunicării acestor informații importante (vezi Anexa 1).

---

## Informații de fond

Actualizarea informațiilor privind prescrierea și includerea mutațiilor *RAS* suplimentare se bazează pe o analiză retrospectivă a subsetului de date provenite dintr-un studiu de fază 2, multicentric, randomizat (studiul OPUS EMR 62202-047) al medicamentului Erbitux plus FOLFOX4, comparativ cu monoterapia cu FOLFOX4 la pacienți cu cancer colorectal metastatic netratat anterior. Studiul OPUS a inclus 337 de pacienți, dintre care 179 de pacienți cu status tumoral cu genă *KRAS* (exon 2) de tip sălbatic. Incidența mutațiilor *RAS* suplimentare la populația cu exon 2 al genei *KRAS* de tip sălbatic a fost de 30,5%.

În cazul excluderii din populația cu exon 2 al genei *KRAS* de tip sălbatic a pacienților cu mutații suplimentare la nivelul exonilor 2, 3 și 4 ai genei *NRAS* și la nivelul exonilor 3 și 4 ai genei *KRAS*, rezultatele privitoare la eficacitate par să se îmbunătățească. Pe de cealaltă parte, s-a evidențiat faptul că pacienții cu mutații *RAS* (inclusiv și în afară de exonul 2 al genei *KRAS*) cărora li s-a administrat tratament cu medicamentul Erbitux plus FOLFOX4, au prezentat valori inferioare ale supraviețuirii globale, supraviețuirii fără progresia bolii și ratelor de răspuns obiectiv, comparativ cu cei cărora li s-a administrat FOLFOX4 ca monoterapie.

În tabelul de mai jos se prezintă datele obținute în acest studiu privitor la eficacitate:

Variabilă/statistică	Populația cu genă <i>RAS</i> de tip sălbatic		Populația cu genă <i>RAS</i> mutantă	
	Cetuximab plus FOLFOX4 (N=36)	FOLFOX4 (N=46)	Cetuximab plus FOLFOX4 (N=94)	FOLFOX4 (N=78)
<b>Supraviețuire globală</b>				
Luni (valoarea mediană)	20,7	17,8	13,4	17,8
(Î 95%)	(18,2; 26,8)	(12,4; 23,9)	(11,1; 17,7)	(15,9; 24,8)
Risc relativ (Î 95%)	0,833 (0,492; 1,412)		1,353 (0,954; 1,918)	
valoare p	0,4974		0,0890	
<b>Supraviețuire fără progresia bolii</b>				
Luni (valoarea mediană)	12,0	5,8	5,6	7,8
(Î 95%)	(7,7; NE)	(4,5; 7,5)	(4,4; 7,4)	(6,7; 9,3)
Risc relativ (Î 95%)	0,433 (0,212; 0,884)		1,594 (1,079; 2,355)	
valoare p	0,0180		0,0183	
<b>Rata de răspuns obiectiv</b>				
%	61,1	30,4	36,2	48,7
(Î 95%)	(43,5; 76,9)	(17,7; 45,8)	(26,5; 46,7)	(37,2; 60,3)
Raportul riscului (Î 95%)	3,460 (1,375; 8,707)		0,606 (0,328; 1,119)	
valoare p	0,0081		0,1099	

Î = interval de încredere, FOLFOX4 = oxaliplatină plus 5-fluorouracil/acid folinic în perfuzie continuă, rata de răspuns obiectiv (pacienți cu răspuns complet sau parțial), NE = nu se poate estima

În cadrul comparației dintre populațiile cu genă *RAS* de tip sălbatic și cele cu genă *RAS* mutantă, evaluările privind siguranța nu au evidențiat date noi de siguranță, care să poată fi atribuite medicamentului Erbitux.

În plus, datele de mai sus privind medicamentul Erbitux sunt confirmate și de studii clinice independente efectuate recent, care au implicat mutațiile *RAS* ca biomarkeri predictivi negativi ai tratamentului cu anti-RFCE în cancerul colorectal (Douillard et al, 2013, Patterson et al, 2013, Schwartzberg et al, 2013, Seymour et al, 2013, Stintzing et al, 2013).

---

Prin urmare, indicațiile terapeutice aprobate pentru medicamentul Erbitux au fost modificate în vederea diminuării riscului unui impact negativ asupra pacienților care prezintă mutații *RAS* în afară de exonul 2 al genei *KRAS*.

### **Informații suplimentare**

Indicația terapeutică va cuprinde:

Medicamentul Erbitux este indicat pentru tratamentul pacienților cu cancer colorectal metastatic, care prezintă gena *RAS* de tip sălbatic și care exprimă receptorul pentru factorul de creștere epidermică (RFCE)

- în asociere cu chimioterapie pe bază de irinotecan,
- ca tratament de primă linie, în asociere cu FOLFOX,
- în monoterapie, la pacienții la care terapia pe bază de oxaliplatină și irinotecan a eșuat și care prezintă intoleranță la irinotecan.

### **Apel la raportarea reacțiilor adverse:**

Este important să raportați orice reacții adverse suspectate, asociate cu administrarea medicamentului Erbitux, către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale ([www.anm.ro](http://www.anm.ro)), în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, prin intermediul „Fișei pentru raportarea spontană a reacțiilor adverse la medicamente”, disponibilă pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale/Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă sau prin fax către:

Centrul Național de Farmacovigilență  
Str. Aviator Sănătescu, Nr. 48, Sector 1, București, România  
fax nr: +40 213 163 497

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, la următoarele date de contact:

Merck România S.R.L.  
tel nr.: +40 735 835 527 , +40 722 225 266, +40729 883 897  
fax: +40 213198848  
e-mail [drug.safety.romania@merckserono.net](mailto:drug.safety.romania@merckserono.net)  
Persoane de contact: Alexandra Nastasescu și Adina Dan

### **Anexe**

Anexa 1      Versiunea actualizată a informațiilor despre medicament  
Anexa 2      Referințe

---

---

Anexa 2

**Referințe**

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.

---