

Pismo zdravstvenim radnicima o važnosti utvrđivanja RAS statusa „divljeg tipa“ (eksoni 2, 3 i 4 KRAS-a i NRAS-a) prije liječenja lijekom Erbitux (cetuksimab)

Zagreb, 7. siječnja 2014.

Poštovani,

Tvrtka Merck Serono, u suradnji s Europskom agencijom za lijekove (EMA) i Agencijom za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) želi vas obavijestiti o dolje navedenoj izmjeni odobrene terapijske indikacije lijeka Erbitux za metastatski kolorektalni karcinom (mCRC).

Sažetak

- Prije početka liječenja lijekom Erbitux potrebno je potvrditi nepostojanje RAS mutacija, odnosno potvrditi RAS status „divljeg tipa“ (eksoni 2, 3 i 4 KRAS-a i NRAS-a). RAS mutacijski status (eksoni 2, 3 i 4 KRAS-a i NRAS-a) mora se odrediti u iskusnom laboratoriju korištenjem validirane metode.
- Trenutno je prije početka liječenja lijekom Erbitux potrebno odrediti KRAS mutacijski status na eksonu 2 i utvrditi nepostojanje mutacija, međutim, dodatni podaci pokazuju da je također potrebno potvrditi nepostojanje RAS mutacija tj. utvrditi RAS status „divljeg tipa“ prema gore navedenoj definiciji kako bi Erbitux bio aktivan.
- U bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom koji su primali Erbitux u kombinaciji s kemoterapijom FOLFOX4, a čiji tumori imaju RAS mutacije (eksoni 2, 3 i 4 KRAS-a i NRAS-a) uočeno je inferiorno ukupno preživljenje (*overall survival*, OS), preživljenje bez progresije bolesti (*progression-free survival*, PFS) i stopa objektivnog odgovora (*objective response rate*, ORR) naspram onih koji su primali samo FOLFOX4 protokol.
- Kontraindikacija za Erbitux u kombinaciji s kemoterapijom koja sadrži oksaliplatin (npr. FOLFOX4) sada obuhvaća sve bolesnike s metastatskim kolorektalnim karcinomom čiji tumori sadrže RAS mutaciju (eksoni 2, 3 i 4 KRAS-a i NRAS-a) ili je RAS mutacijski status nepoznat.

Informacije o lijeku Erbitux ažurirane su kako bi se uvrstile ove važne informacije (vidjeti Dodatak 1).

Osnovne informacije

Ažuriranje informacija o propisivanju i uključivanje dodatnih RAS mutacija temelje se na retrospektivnoj analizi podataka podskupina iz randomiziranog multicentričnog ispitivanja faze 2 lijekom Erbitux i FOLFOX4 protokolom naspram samog FOLFOX4 u bolenika s prethodno neliječenim mCRC-om (OPUS ispitivanje EMR 62202-047). OPUS ispitivanje obuhvaćalo je 337 bolesnika, od kojih je 179 bolesnika imalo KRAS „divlji tip“ tumora (na eksonu 2). Incidencija dodatnih RAS mutacija unutar populacije KRAS „divljeg tipa“ a na eksonu 2 bila je 30,5%.

Isključenjem bolesnika čiji su tumori imali dodatne mutacije na NRAS eksonima 2, 3 i 4 i KRAS eksonima 3 i 4 iz populacije KRAS „divljeg tipa“ na eksonu 2, došlo je do poboljšanja kliničkih ishoda. S druge pak strane, utvrđeno je da bolesnici čiji tumori imaju RAS mutacije (uključujući i

one izvan eksona 2 KRAS-a) a bili su liječeni lijekom Erbitux i FOLFOX4 protokolom imaju inferiorno preživljenje, PFS i ORR nego da su bili liječeni samo protokolom FOLFOX4.

Podaci o djelotvornosti izvedeni iz ovog ispitivanja prikazani su u tablici:

Varijabla/statistika	Populacija „divljeg tipa“ RAS-a		Populacija mutiranog RAS-a	
	Cetuksimab i FOLFOX4 (N=36)	FOLFOX4 (N=46)	Cetuksimab i FOLFOX4 (N=94)	FOLFOX4 (N=78)
OS				
mjeseci, medijan (95% CI)	20,7 (18,2; 26,8)	17,8 (12,4; 23,9)	13,4 (11,1; 17,7)	17,8 (15,9; 24,8)
Omjer hazarda (95% CI)	0,833 (0,492; 1,412)		1,353 (0,954; 1,918)	
p-vrijednost	0,4974		0,0890	
PFS				
mjeseci, medijan (95% CI)	12,0 (7,7; NE)	5,8 (4,5; 7,5)	5,6 (4,4; 7,4)	7,8 (6,7; 9,3)
Omjer hazarda (95% CI)	0,433 (0,212; 0,884)		1,594 (1,079; 2,355)	
p-vrijednost	0,0180		0,0183	
ORR				
% (95% CI)	61,1 (43,5; 76,9)	30,4 (17,7; 45,8)	36,2 (26,5; 46,7)	48,7 (37,2; 60,3)
Omjer vjerojatnosti (95% CI)	3,460 (1,375; 8,707)		0,606 (0,328; 1,119)	
p-vrijednost	0,0081		0,1099	

CI = interval pouzdanosti, FOLFOX4 = oksaliplatin i kontinuirano infuzijski 5-FU/FA, ORR = (objective response rate) stopa objektivnog odgovora (bolesnici s potpunim ili djelomičnim odgovorom), OS (overall survival time) = ukupno vrijeme preživljenja, PFS (progression-free survival time) = vrijeme preživljenja bez napredovanja bolesti, NE = nije procjenjivo

Procjenom sigurnosti nisu utvrđena nova sigurnosna otkrića koja se mogu pripisati lijeku Erbitux uspoređujući populaciju RAS „divljeg tipa“ s populacijom mutiranog RAS-a.

Prethodno navedena otkrića u vezi s lijekom Erbitux dodatno su potkrijepljena nedavnim neovisnim kliničkim ispitivanjima koja su uključivala RAS mutacije kao negativne prediktivne biomarkere liječenja anti-EGFR terapijom u kolorektalnom karcinomu (Douillard *et al*, 2013, Patterson *et al*, 2013, Schwartzberg *et al*, 2013, Seymour *et al*, 2013, Stintzing *et al*, 2013).

Odobrene terapijske indikacije za Erbitux su prema tome izmijenjene radi otklanjanja rizika negativnog utjecaja na bolesnike s dodatnim RAS mutacijama pored onih KRAS mutacija na eksonu 2.

Nova terapijska indikacija u liječenju bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom glasi:

Erbitux je indiciran za liječenje bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom koji iskazuje receptor za epidermalni čimbenik rasta (EGFR) s „divljim tipom“ gena RAS

- u kombinaciji s kemoterapijom na bazi irinotekana,
- u prvoj liniji liječenja u kombinaciji s FOLFOX-om,
- kao samostalan lijek nakon neuspjeha terapije na bazi oksaliplatina i irinotekana i kod bolesnika koji ne podnose irinotekan.

Poziv na prijavljivanje nuspojava

Podsjećamo da su zdravstveni radnici obavezni prijaviti HALMED-u svaku nuspojavu lijeka kao i neispravnost u kakvoći lijeka na službenim obrascima dostupnim na internetskoj stranici Agencije (www.halmed.hr)

Ukoliko su Vam potrebne dodatne informacije, možete se obratiti na broj telefona 01 4864 111 ili pismenim putem elektronskom poštom (merck@merck.hr) odnosno na adresu Merck d.o.o., Ulica A. Hebranga 32-34, 10 000 Zagreb.

S poštovanjem,

Za Merck d.o.o.



Daniela Čutić, dr.med.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju

Dodaci

Dodatak 1 Revidirane informacije o lijeku

Dodatak 2 Literatura

Literatura

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*.