
Decembrie 2013

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 I).

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)
Supraviețuire globală				
Luni (valoarea mediană)	20,7	17,8	13,4	17,8
(II 95%)	(18,2; 26,8)	(12,4; 23,9)	(11,1; 17,7)	(15,9; 24,8)
Risc relativ (II 95%)	0,833 (0,492; 1,412)		1,353 (0,954; 1,918)	
valoare p		0,4974		0,0890
Supraviețuire fără progresia bolii				
Luni (valoarea mediană)	12,0	5,8	5,6	7,8
(II 95%)	(7,7; NE)	(4,5; 7,5)	(4,4; 7,4)	(6,7; 9,3)
Risc relativ (II 95%)	0,433 (0,212; 0,884)		1,594 (1,079; 2,355)	
valoare p		0,0180		0,0183
Rata de răspuns obiectiv				
%	61,1	30,4	36,2	48,7
(II 95%)	(43,5; 76,9)	(17,7; 45,8)	(26,5; 46,7)	(37,2; 60,3)
Raportul riscului (II 95%)	3,460 (1,375; 8,707)		0,606 (0,328; 1,119)	
valoare p		0,0081		0,1099

II = 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).