

Komunikat skierowany do fachowego personelu medycznego

dotyczący znaczenia, jakie ma ustalenie statusu

genów *RAS* (eksony 2, 3 i 4 genów *KRAS* i *NRAS*)

typu dzikiego

przed rozpoczęciem leczenia produktem

Erbitux® (cetuksymab)

Szanowni Państwo,

Merck Serono, w porozumieniu z Europejską Agencją Leków i Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych w Polsce, informuje o następującej zmianie w zatwierdzonym wskazaniu do stosowania produktu leczniczego Erbitux w przypadku raka jelita grubego z przerzutami (ang. *metastatic colorectal cancer*, mCRC).

Podsumowanie

- Przed rozpoczęciem leczenia produktem Erbitux wymagane jest potwierdzenie braku mutacji genów *RAS* (eksony 2, 3 i 4 genów *KRAS* i *NRAS*). Status mutacji genów *RAS* (eksony 2, 3 i 4 genów *KRAS* i *NRAS*) powinien zostać określony przez doświadczone laboratorium za pomocą zwalidowanej metody badania.
- Stwierdzenie braku mutacji w eksonie 2 genu *KRAS* (typ dziki), było już wcześniej warunkiem rozpoczęcia leczenia produktem Erbitux, ale dodatkowo dane wskazują, że brak mutacji genów *RAS*, jak zdefiniowano powyżej, jest warunkiem skuteczności działania produktu Erbitux.
- Wykazano krótszy całkowity czas przeżycia (ang. *overall survival*, OS), krótszy czas przeżycia bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) i niższy obiektywny odsetek odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR) u pacjentów z mutacjami genów *RAS* (eksony 2, 3 i 4 genów *KRAS* i *NRAS*), którzy otrzymywali Erbitux w skojarzeniu ze schematem chemioterapii FOLFOX4, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi sam schemat FOLFOX4.
- Przeciwwskazanie do stosowania produktu Erbitux w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą oksaliplatynę (np. FOLFOX4) dotyczy obecnie wszystkich pacjentów z mCRC z mutacją genów *RAS* (eksony 2, 3 i 4 genów *KRAS* i *NRAS*) lub z nieznanym statusem genów *RAS*.

Informacja o produkcie Erbitux została zaktualizowana w celu udostępnienia tej ważnej informacji ([patrz załącznik](#)).

Informacje podstawowe

Aktualizacja informacji o produkcie leczniczym i uwzględnienie dodatkowych mutacji genów *RAS* wynika z retrospektywnej analizy podzbioru danych z randomizowanego, wielośrodkowego badania fazy II (badanie OPUS, EMR 62202-047) dotyczącego produktu Erbitux podawanego ze schematem FOLFOX4 w porównaniu z samym schematem FOLFOX4 u pacjentów z wcześniej nieleczonym mCRC. Badanie OPUS obejmowało 337 pacjentów, w tym 179 pacjentów z brakiem mutacji genu *KRAS* (ekson 2). Częstość występowania dodatkowych mutacji genów *RAS* w populacji pacjentów z genem *KRAS* (ekson 2) typu dzikiego wynosiła 30,5%.

Gdy pacjenci z dodatkowymi mutacjami *NRAS* w eksonach 2, 3 i 4 oraz *KRAS* w eksonach 3 i 4 zostali wykluczeni z populacji z genem *KRAS* (ekson 2) typu dzikiego wyniki skuteczności wydawały się być lepsze. Wykryto również, że pacjenci z mutacjami genów *RAS* (w tym i poza eksonem 2. genu *KRAS*) leczeni produktem Erbitux w skojarzeniu ze schematem FOLFOX4 wykazywali gorsze wyniki przeżycia, PFS i ORR w porównaniu z pacjentami leczonymi samym schematem FOLFOX4.

Dane dotyczące skuteczności uzyskane w tym badaniu są podsumowane w tabeli poniżej:

Zmienna/statystyczna	Populacja z genem <i>RAS</i> typu dzikiego		Populacja z mutacją genu <i>RAS</i>	
	Cetuksymab plus FOLFOX4 (N=36)	FOLFOX4 (N=46)	Cetuksymab plus FOLFOX4 (N=94)	FOLFOX4 (N=78)
OS				
Miesiące, mediana (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)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,833 (0,492; 1,412)		1,353 (0,954; 1,918)	
Wartość p	0,4974		0,0890	
PFS				
Miesiące, mediana (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)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,433 (0,212; 0,884)		1,594 (1,079; 2,355)	
Wartość p	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)
Iloraz szans (95% CI)	3,460 (1,375; 8,707)		0,606 (0,328; 1,119)	
Wartość p	0,0081		0,1099	

CI (*confidence interval*) = przedział ufności, FOLFOX4 = oksaliplatyna plus podawany we wlewie ciągłym 5-FU/FA, ORR (*objective response rate*) = obiektywny odsetek odpowiedzi (pacjenci z odpowiedzią całkowitą lub częściową), OS (*overall survival time*) = całkowity czas przeżycia, PFS (*progression-free survival*) = czas przeżycia bez progresji choroby, NE (*not estimable*) = nie do oceny

Przy ocenie bezpieczeństwa stosowania leku w populacji z genami *RAS* bez mutacji i ze zmutowanymi genami *RAS*, nie wykryto nowych danych dotyczących bezpieczeństwa dla produktu Erbitux.

Powyższe wyniki dotyczące produktu Erbitux znajdują dodatkowo oparcie w ostatnich niezależnych badaniach klinicznych, według których mutacje w genach *RAS* stanowią ujemne biomarkery predykcyjne odnośnie leczenia CRC substancjami anty-EGFR (Douillard et al, 2013, Patterson et al, 2013, Schwartzberg et al, 2013, Seymour et al, 2013, Stintzing et al, 2013).

W konsekwencji, wskazania do stosowania dla produktu Erbitux zostały zmodyfikowane, w celu zmniejszenia ryzyka niekorzystnego wpływu u pacjentów z mutacją genów *RAS*, poza *KRAS* w eksonie 2.

Dalsze informacje

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

Wskazania do stosowania będą brzmieć, jak następuje

Erbix jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, wykazującym ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genami *RAS* typu dzikiego

- w skojarzeniu z chemioterapią opartą na irynotekanie,
- w leczeniu pierwszego rzutu w skojarzeniu z FOLFOX,
- w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia chemioterapią opartą na oksaliplatynie oraz irynotekanie, i u których występuje nietolerancja irynotekanu.

Wezwanie do zgłaszania

W celu dalszego, nieprzerwanego monitorowania stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Erbix wszelkie podejrzewane działania niepożądane należy zgłaszać do:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

ul. Żąbkowska 41

03-736 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: adr@urpl.gov.pl

lub do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Merck Sp. z o.o.

ul. Jutrzenki 137

02-231 Warszawa

Tel.: + 48 22 53 59 700

Faks: + 48 22 53 59 761

e-mail: drugsafety@merck.pl

Z poważaniem



Krzysztof Duma
Dyrektor Działu ds. Medycznych
Merck Sp. z o.o.



Przemysław Jurek
Specjalista ds. Rejestracji i Bezpieczeństwa Farmakoterapii
Merck Sp. z o.o.

Załączniki

Załącznik 1 Zmieniona informacja o produkcie

Załącznik 2 Piśmiennictwo

Piśmiennictwo

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.