

Date: 21.11.2013

Přímé sdělení zdravotnickým pracovníkům týkající se důležitosti stanovení divokého typu *RAS* (exon 2, 3 a 4 genů *KRAS* a *NRAS*) před léčbou přípravkem Erbitux® (cetuximab)

Vážená paní doktorko, Vážený pane doktore,

společnost Merck Serono by Vás ráda informovala na základě dohody s Evropskou agenturou pro léčivé přípravky a Státním ústavem pro kontrolu léčiv o následující změně schválené terapeutické indikace přípravku Erbitux u metastazujícího kolorektálního karcinomu (mCRC, *metastatic colorectal cancer*).

Souhrn

- Před zahájením léčby přípravkem Erbitux musí být potvrzen divoký stav genů *RAS* (exon 2, 3 a 4 genů *KRAS* a *NRAS*). Mutační stav genů *RAS* (exon 2, 3 a 4 genů *KRAS* a *NRAS*) má být stanoven v laboratoři s odpovídajícími zkušenostmi a používající validovanou testovací metodu.
- V současnosti je požadován pro zahájení léčby přípravkem Erbitux divoký stav genu *KRAS* na exonu 2, avšak další údaje ukazují, že je nutné znát divoký stav genů *RAS* (jak je definován výše), aby byl Erbitux účinný.
- Bylo prokázáno nižší celkové přežití (*overall survival*, OS), doba přežití bez progresu (*progression free survival*, PFS) a četnost objektivních odpovědí (*objective response rate*, ORR) u pacientů s mutacemi genů *RAS* (exon 2, 3 a 4 genů *KRAS* a *NRAS*), kteří užívali přípravek Erbitux v kombinaci s chemoterapií FOLFOX4 proti užívání samotné chemoterapie FOLFOX4.
- Kontraindikace podávání přípravku Erbitux v kombinaci s chemoterapií zahrnující oxaliplatinu (např. FOLFOX4) se nyní vztahuje na všechny pacienty s mCRC s mutovanými geny *RAS* (exon 2, 3 a 4 genů *KRAS* a *NRAS*) nebo u nichž stav genů *RAS* není znám.

Informace o přípravku Erbitux budou v nejbližší době aktualizovány s ohledem na výše uvedené údaje

Základní informace

Aktualizace terapeutické indikace zahrnující další mutace genů *RAS* vychází z retrospektivní analýzy podskupiny pacientů z randomizované multicentrické studie fáze 2 (studie OPUS EMR 62202-047) u kombinace Erbitux plus FOLFOX4 srovnávané se samotnou chemoterapií FOLFOX4 u pacientů s dosud neléčeným mCRC. Studie OPUS zahrnovala 337 pacientů, z nichž 179 pacientů mělo nádor s genem *KRAS* (exon 2) divokého typu. Incidence dalších mutací genů *RAS* u populace s divokým stavem genu *KRAS* na exonu 2 byla 30,5 %.

Když byli pacienti s dalšími mutacemi genu *NRAS* v exonu 2, 3 a 4 a s mutacemi genu *KRAS* v exonu 3 a 4 vyloučeni z populace s divokým stavem genu *KRAS* na exonu 2, výsledná účinnost se dále zlepšila. A naopak bylo zjištěno, že pacienti s mutacemi genů *RAS* (včetně mutace genu *KRAS* na exonu 2 a dalších mutací), kteří byli léčeni přípravkem Erbitux plus FOLFOX4, mají kratší OS, PFS a ORR než pacienti léčení samotnou chemoterapií FOLFOX4.

Údaje o účinnosti získané v této studii jsou shrnuty v následující tabulce:

Proměnná/statistika	Populace vykazující gen <i>RAS</i> divokého typu		Populace vykazující mutovaný gen <i>RAS</i>	
	Cetuximab a FOLFOX4 (N=36)	FOLFOX4 (N=46)	Cetuximab a FOLFOX4 (N=94)	FOLFOX4 (N=78)
OS				
měsíce, medián	20,7	17,8	13,4	17,8
(95% CI)	(18,2, 26,8)	(12,4, 23,9)	(11,1, 17,7)	(15,9, 24,8)
Poměr rizik (95% CI)	0,833 (0,492, 1,412)		1,353 (0,954, 1,918)	
Hodnota p	0,4974		0,0890	
PFS				
měsíce, medián	12,0	5,8	5,6	7,8
(95% CI)	(7,7, NE)	(4,5, 7,5)	(4,4, 7,4)	(6,7, 9,3)
Poměr rizik (95% CI)	0,433 (0,212, 0,884)		1,594 (1,079, 2,355)	
Hodnota p	0,0180		0,0183	
ORR				
%	61,1	30,4	36,2	48,7
(95% CI)	(43,5, 76,9)	(17,7, 45,8)	(26,5, 46,7)	(37,2, 60,3)
Poměr šancí (95% CI)	3,460 (1,375, 8,707)		0,606 (0,328, 1,119)	
Hodnota p	0,0081		0,1099	

CI = *confidence interval*, interval spolehlivosti, FOLFOX4 = oxaliplatina a kontinuální infuze 5-FU/FA, ORR = *objective response rate*, četnost objektivní odpovědi (pacienti s kompletní odpovědí nebo částečnou odpovědí), OS = *overall survival time*- celková doba přežití, PFS = *progression-free survival time*, doba přežívání bez progresu, NE = nelze odhadnout

Hodnocení bezpečnosti nepřinesla žádná nová zjištění v léčbě přípravkem Erbitux při srovnání populace vykazující geny *RAS* divokého typu a populace vykazující mutované geny *RAS*.

Výše uvedená zjištění týkající se přípravku Erbitux jsou dále podporována aktuálními nezávislými klinickými studiemi, které poukázaly na to, že mutace genů *RAS* jsou negativními prediktivními biomarkery u léčby zaměřené proti receptoru epidermálního růstového faktoru (anti-EGFR) u kolorektálního karcinomu (CRC) (Douillard et al, 2013, Patterson et al, 2013, Schwartzberg et al, 2013, Seymour et al, 2013, Stintzing et al, 2013).

Schválená terapeutická indikace přípravku Erbitux byla změněna proto, aby se zmírnilo riziko negativního vlivu na pacienty s mutacemi genů *RAS* mimo exon 2 genu *KRAS*.

Terapeutická indikace nyní zní:

Erbitux je indikován k léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem exprimujícím receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR; *Epidermal Growth Factor Receptor*) a vykazujícím geny *RAS* divokého typu

- v kombinaci s chemoterapií na základě irinotekanu,
- v první linii léčby v kombinaci s FOLFOX,
- jako samostatná látka k léčbě pacientů, u kterých selhala léčba na základě oxaliplatiny a irinotekanu a kteří nesnáší irinotekan.

Výzva k hlášení

Veškerá podezření na nežádoucí účinky je třeba v souladu s vnitrostátními předpisy hlásit prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků.

Hlášení je možné zasílat jak poštou na adresu SÚKL, Šrobárova 48, 100 41 Praha10, tak elektronicky na adresu farmakovigilance@sukl.cz nebo pomocí elektronického formuláře dostupného na webové stránce SÚKL <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

Kontakt

Budete-li mít jakékoli dotazy nebo budete-li potřebovat doplňující informace týkající se používání léčivého přípravku Erbitux, kontaktujte prosím zástupce společnosti Merck spol. s r.o., Česká republika:

MUDr. Ivo Apetauer, tel. 272 084 217.

S pozdravem

MUDr. Ivo Apetauer

Medical Director

Merck spol. s r.o.

Na Hřebenech II 1718/10

Praha 4

Přílohy

Příloha 1

Reference

Reference

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.