

Informácia pre zdravotníckych pracovníkov o dôležitosti zisťovania divokého (nezmutovaného) typu génov *RAS* (exóny 2, 3 a 4 génov *KRAS* a *NRAS*) pred liečbou liekom Erbitux® (cetuximab)

30.12.2013

Vážená pani doktorka,
Vážený pán doktor,

spoločnosť Merck Serono na základe schválenia Európskou agentúrou pre lieky a Štátnym ústavom pre kontrolu liečiv Vás chce informovať o nasledujúcej úprave schválenej therapeutickej indikácie Erbituxu pri metastatickom kolorektálnom karcinóme (mCRC; *metastatic colorectal cancer*).

Súhrn

- Pred začiatkom liečby Erbituxom sa vyžaduje dôkaz génov *RAS* divokého (nezmutovaného) typu (exóny 2, 3 a 4 génov *KRAS* a *NRAS*). Mutačný stav génov *RAS* (exóny 2, 3 a 4 génov *KRAS* a *NRAS*) sa má určovať v laboratóriu so skúsenými pracovníkmi použitím validovanej testovacej metódy.
- Už v súčasnosti sa pred začiatkom liečby Erbituxom vyžaduje dôkaz divokého typu génu *KRAS*, exón 2. Ďalšie údaje však poukazujú na fakt, že pre účinnosť Erbituxu je potrebný divoký (nezmutovaný) typ *RAS* génov, ako je uvedené vyššie.
- U pacientov s mutáciami génov *RAS* (exóny 2, 3 a 4 génov *KRAS* a *NRAS*), ktorí dostávali Erbitux v kombinácii s chemoterapiou FOLFOX4, bola pozorovaná kratšia celková doba prežívania (OS), doba prežívania bez progresie (PFS) a miera objektívnej odpovede (ORR) v porovnaní s podávaním samotného režimu FOLFOX4.
- Kontraindikácia Erbituxu v kombinácii s chemoterapiou obsahujúcou oxaliplatinu (napr. FOLFOX4) teraz zahŕňa všetkých pacientov s mCRC s mutovanými génmi *RAS* (exóny 2, 3 a 4 génov *KRAS* a *NRAS*) alebo neznámym stavom génov *RAS*.

Informácie o lieku Erbitux boli aktualizované s cieľom oznámiť tieto dôležité informácie (pozri Prílohu).

Základné informácie

Aktualizácia therapeutickej indikácie a zaradenie ďalších mutácií génov *RAS* je založená na retrospektívnej analýze údajov z podskupín z randomizovanej multicentrickej štúdie fázy 2 (OPUS EMR 62 202-047) s Erbituxom v kombinácii s FOLFOX4 v porovnaní so samotným režimom FOLFOX4 u pacientov s predtým neliečeným mCRC. Štúdia OPUS zahŕňala 337 pacientov, z ktorých 179 mali tumor s génom *KRAS* (exón 2) divokého typu.

Merck spol. s r.o. · Slovakia

Dvořákovo nábrežie 4 · 810 06 Bratislava 16
P.O. Box 72
Phone: +421 (0) 2/49 267 111
Fax: +421 (0) 2/49 267 777
e-mail: merck@merck.sk

Registration number / IČO: 31338101
VAT ID number / registračné číslo pre DPH: SK2020333678
Tax registration number / daňové identifikačné číslo: 2020333678
Commercial register of District court Bratislava I.
section Sro, file No. 3975/B
Obchodný register Okresného súdu Bratislava I.
Oddiel: Sro, vložka číslo: 3975/B



Výskyt ďalších mutácií génov *RAS* v populácii s génom *KRAS* exón 2 divokého typu bol 30,5 %.

Keď boli pacienti s ďalšími mutáciami génu *NRAS* exón 2, 3 a 4 a génu *KRAS* exón 3 a 4 vylúčení z populácie s génom *KRAS* exón 2 divokého typu, došlo k zlepšeniu niektorých parametrov účinnosti. Naopak sa zistilo, že pacienti s mutáciami génov *RAS* (vrátane mutácie génu *KRAS* exón 2 a ďalších mutácií), ktorí boli liečení Erbituxom spolu s FOLFOX4, dosahovali kratšie OS, PFS a horšie ORR v porovnaní so samotným režimom FOLFOX4.

Údaje o účinnosti získané v rámci tejto štúdie sú zhrnuté v nižšie uvedenej tabuľke:

Štatistická premenná	Populácia s génom <i>RAS</i> divokého typu		Populácia s mutovaným génom <i>RAS</i>	
	Cetuximab a FOLFOX4 (N=36)	FOLFOX4 (N=46)	Cetuximab a FOLFOX4 (N=94)	FOLFOX4 (N=78)
OS				
mesiace, 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)
Rizikový pomer (95 % CI)	0,833 (0,492; 1,412)		1,353 (0,954; 1,918)	
Hodnota p	0,4974		0,0890	
PFS				
mesiace, medián	12,0	5,8	5,6	7,8
(95 % CI)	(7,7; NO)	(4,5; 7,5)	(4,4; 7,4)	(6,7; 9,3)
Rizikový pomer (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)
Miera pravdepodobnosti (95 % CI)	3,460 (1,375; 8,707)		0,606 (0,328; 1,119)	
Hodnota p	0,0081		0,1099	

CI = interval spoľahlivosti, FOLFOX4 = oxaliplatina spolu s kontinuálne infúzne podávanými 5-FU/FA, ORR = miera objektívnej odpovede (pacienti s kompletnou odpoveďou alebo čiastočnou odpoveďou), OS = celková doba prežívania, PFS = doba prežívania bez progresie, NO = nemožno odhadnúť

Hodnotenie bezpečnosti neodhalilo žiadne nové zistenia pre Erbitux pri porovnaní populácie s gémi *RAS* divokého typu a populácie s mutovanými gémi *RAS*.

Vyššie uvedené zistenia pre Erbitux sú v súlade s nedávnymi nezávislými klinickými štúdiami, ktoré preukázali mutácie génov *RAS* ako negatívne prediktívne biomarkery anti-EGFR liečby kolorektálneho karcinómu (Douillard et al, 2013; Patterson et al, 2013; Schwartzberg et al, 2013; Seymour et al, 2013; Stintzing et al, 2013).

Schválené indikácie na liečbu Erbituxom boli zmenené za účelom zmiernenia rizika negatívneho vplyvu na pacientov s mutáciami génu *RAS* inými ako *KRAS* exón 2.

Ďalšie informácie

Terapeutická indikácia bude znieť nasledovne:

Erbitux je indikovaný na liečbu pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom s divokým (nezmutovaným) typom génov *RAS* s expresiou epidermálneho receptora rastového faktoru (EGFR – *epidermal growth factor receptor*)

- v kombinácii s chemoterapiou na báze irinotekanu,
- pri prvolíniovej liečbe v kombinácii s FOLFOX,
- ako samostatne podávaný liek u pacientov, u ktorých zlyhala liečba na základe oxaliplatinu a irinotekanu a ktorí trpia neznášanlivosťou na irinotekan.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie sa majú hlásiť na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia bezpečnosti liekov a klinického skúšania, Kvetná 11, 825 02 Bratislava, tel. č. +421 2 50 70 12 06, fax +421 2 50 70 12 37, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk.

Hlásenie je možné poslať aj spoločnosti Merck spol. s r.o., Dvořákovo nábrežie 4, 810 06 Bratislava, na tel.č. +421 2 49 267 111, prípadne fax +421 2 49 267 777.

Kontaktné údaje

Ak máte akékoľvek otázky alebo potrebujete ďalšie informácie týkajúce sa používania lieku Erbitux, prosím, kontaktujte medicínske oddelenie spoločnosti Merck spol. s r.o.:

MUDr. Lenka Kostková, tel. č. +421 2 49267394, e-mail: lenka.kostkova@merckgroup.com.

S pozdravom,



MUDr. Lenka Kostková
Medical Director
Merck spol. s r.o.

Prílohy

Príloha 1 Aktualizované znenie Súhrnu charakteristických vlastností lieku
Príloha 2 Literatúra

Merck spol. s r.o. · Slovakia

Dvořákovo nábrežie 4 · 810 06 Bratislava 16
P.O. Box 72
Phone: +421 (0) 2/49 267 111
Fax: +421 (0) 2/49 267 777
e-mail: merck@merck.sk

Registration number / IČO: 31338101
VAT ID number / registračné číslo pre DPH: SK2020333678
Tax registration number / daňové identifikačné číslo: 2020333678
Commercial register of District court Bratislava I.
section Sro, file No. 3975/B
Obchodný register Okresného súdu Bratislava I.
Oddiel: Sro, vložka číslo: 3975/B



Literatúra

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.