

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON LE AUTORITA' REGOLATORIE
EUROPEE E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

Gennaio 2014

Comunicazione diretta agli Operatori Sanitari sull'importanza di dimostrare lo stato senza mutazioni di RAS (*wild-type*) (esoni 2, 3 e 4 di KRAS e NRAS) prima del trattamento con Erbitux® (cetuximab)

Gentile Dottoressa, Gentile Dottore,

Merck Serono, in accordo con l'Agenzia Europea dei Medicinali e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), desidera informarla della seguente modifica apportata all'indicazione terapeutica approvata per Erbitux nel trattamento del carcinoma metastatico del colon-retto (mCRC).

In sintesi

- Prima di iniziare il trattamento con Erbitux è richiesta l'evidenza dello stato senza mutazioni (*wild type*) di RAS (esoni 2, 3 e 4 di KRAS e di NRAS) . Lo stato mutazionale deve essere determinato da un laboratorio competente che utilizzi un metodo di analisi validato per la diagnosi delle mutazioni di RAS (esoni 2, 3 e 4 di KRAS e di NRAS) .
- Lo stato senza mutazioni (*wild-type*) di KRAS sull'esone 2 è già richiesto per iniziare il trattamento con Erbitux, ma dati ulteriori dimostrano che lo stato RAS senza mutazioni (*wild-type*), come sopra definito, è necessario affinché Erbitux sia efficace.
- Nei pazienti con mutazioni RAS (esoni 2, 3 e 4 di KRAS e di NRAS), che hanno ricevuto Erbitux in associazione ad una chemioterapia a base di FOLFOX4, sono stati osservati un tempo di sopravvivenza globale (OS), un tempo di sopravvivenza libero da progressione (PFS) ed un tasso di risposta obiettiva (ORR) inferiori rispetto a quelli che hanno ricevuto FOLFOX4 da solo.
- La controindicazione all'uso di Erbitux in associazione ad una chemioterapia a base di oxaliplatino (ad es. FOLFOX4) include ora tutti i pazienti affetti da mCRC con RAS mutato (esoni 2, 3 e 4 di KRAS e di NRAS) o stato RAS sconosciuto.

Al fine di comunicare questo importante dato sono state aggiornate le informazioni sul prodotto di Erbitux (vedere l'Allegato).

Informazioni generali

L'aggiornamento delle informazioni sulla prescrizione e l'inclusione di mutazioni aggiuntive di RAS si basano su un'analisi retrospettiva di sottogruppi di dati di uno studio randomizzato, multicentrico, di fase 2 (studio OPUS, EMR 62202-047) condotto su Erbitux più FOLFOX4 rispetto a FOLFOX4 da solo in pazienti affetti da mCRC precedentemente non trattato. Lo studio OPUS è stato condotto su 337 pazienti, 179 dei quali avevano un tumore KRAS senza mutazioni (*wild-type*) (esone 2). L'incidenza di mutazioni aggiuntive di RAS nella popolazione con esone 2 di KRAS senza mutazioni (*wild-type*) era del 30,5%.

Quando i pazienti con mutazioni aggiuntive negli esoni 2, 3 e 4 di NRAS e negli esoni 3 e 4 di KRAS erano esclusi dalla popolazione con esone 2 di KRAS senza mutazioni (*wild-type*), gli esiti di efficacia sono parsi migliori. È stato invece osservato che i pazienti con mutazioni RAS (incluse e oltre a quelle dell'esone 2 di KRAS) che erano trattati con Erbitux più FOLFOX4 presentavano una sopravvivenza, una PFS ed una ORR inferiori rispetto a quelli trattati con FOLFOX4 da solo.

I dati di efficacia ottenuti da questo studio sono riassunti nella tabella sottostante:

Variabile / statistica	Popolazione RAS non mutato		Popolazione RAS mutato	
	Cetuximab più FOLFOX4 (N=36)	FOLFOX4 (N=46)	Cetuximab più FOLFOX4 (N=94)	FOLFOX4 (N=78)
OS				
mesi, 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)
Rapporto di rischio (95% CI)	0,833(0,492; 1,412)		1,353 (0,954; 1,918)	
valore p	0,4974		0,0890	
PFS				
mesi, mediana (95% CI)	12,0 (7,7; NV)	5,8 (4,5; 7,5)	5,6 (4,4; 7,4)	7,8 (6,7; 9,3)
Rapporto di rischio (95% CI)	0,433 (0,212; 0,884)		1,594 (1,079; 2,355)	
valore 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)
Odds ratio (95% CI)	3,460 (1,375; 8,707)		0,606 (0,328; 1,119)	
valore p	0,0081		0,1099	

CI = *confidence interval*, intervallo di confidenza, FOLFOX4 = oxaliplatino più 5-FU/AF ad infusione continua, ORR = *objective response rate*, tasso di risposta obiettiva (pazienti con risposta completa o risposta parziale), OS = *overall survival time*, tempo di sopravvivenza globale, PFS = *progression-free survival time*, tempo di sopravvivenza libero da progressione, NV = non valutabile

Le valutazioni di sicurezza effettuate non hanno rivelato alcun nuovo risultato relativo alla sicurezza attribuibile a Erbitux quando sono state confrontate popolazioni RAS senza mutazioni (wild-type) e popolazioni RAS mutato.

I risultati su Erbitux di cui sopra sono ulteriormente supportati da recenti studi clinici indipendenti che hanno evidenziato il ruolo delle mutazioni di RAS come biomarcatori predittivi negativi del trattamento con farmaci anti-EGFR nel CRC (Douillard et al, 2013, Patterson et al, 2013, Schwartzberg et al, 2013, Seymour et al, 2013, Stintzing et al, 2013).

Le indicazioni terapeutiche approvate di Erbitux sono quindi state modificate per attenuare il rischio di un impatto negativo nei pazienti con mutazioni RAS oltre a quelle di KRAS sull'esone 2.

Ulteriori informazioni

Ulteriori informazioni relative al monitoraggio sono reperibili al seguente link: http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/_Erbitux.zip

Le nuove indicazioni terapeutiche saranno:

Erbitux è indicato per il trattamento di pazienti affetti da carcinoma metastatico del colon-retto con espressione del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) e senza mutazioni di RAS (*wild-type*)

- in associazione con chemioterapia a base di irinotecan,
- in prima linea in associazione con FOLFOX,
- in monoterapia nei pazienti nei quali sia fallita la terapia a base di oxaliplatino e irinotecan e che siano intolleranti a irinotecan.

Richiamo alla segnalazione

I medici e gli altri operatori sanitari devono, a norma di legge, trasmettere le segnalazioni di sospette reazioni avverse di Erbitux, tramite l'apposita scheda cartacea (reperibile sul sito http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/tipo_filecb84.pdf) o compilando on-line la scheda elettronica

(http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/scheda_aifa_operatore_sanitario16.07.2012.doc), tempestivamente, al Responsabile di Farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza o, qualora operanti in strutture sanitarie private, tramite la Direzione sanitaria, al responsabile di farmacovigilanza della ASL competente per territorio.

Allegati

Allegato 1 Informazioni sul prodotto revisionate

Allegato 2 Riferimenti bibliografici

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti i medici e farmacisti l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.

Le segnalazioni di sospetta reazione avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza.

La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.

Riferimenti bibliografici

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*.
