

## Comunicación dirigida a profesionales sanitarios

### Importancia de comprobar que el gen RAS (exones 2, 3 y 4 de KRAS y NRAS) es de tipo nativo antes del inicio del tratamiento con Erbitux® (cetuximab)

7 de Enero de 2014

Estimado/a profesional sanitario:

Merck Serono, de acuerdo con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), desea informarle sobre la siguiente modificación de la indicación terapéutica aprobada de Erbitux® para el cáncer colorrectal metastásico (CCRm).

#### Resumen

- **Antes de iniciar el tratamiento con Erbitux® es necesario determinar el estado mutacional de RAS (KRAS y NRAS exones 2, 3 y 4) en un laboratorio con experiencia utilizando un método validado para comprobar que es de tipo nativo.**
- **Actualmente se requiere que el estado del exón 2 de KRAS sea de tipo nativo antes de comenzar el tratamiento con Erbitux®, sin embargo nuevos datos han demostrado que para que Erbitux® sea activo, el gen RAS debe ser de tipo nativo, como se ha indicado en el párrafo anterior.**
- **Se ha constatado una supervivencia global (OS, *overall survival*), supervivencia libre de progresión (PFS, *progression-free survival*) e índices de respuesta objetivos (ORR *objective response rates*) inferiores en los pacientes con mutaciones de RAS (exones 2, 3 y 4 de KRAS y NRAS) que recibieron tratamiento combinado de Erbitux® y FOLFOX4 frente a FOLFOX4 en monoterapia.**
- **El tratamiento combinado de Erbitux® y quimioterapia con oxaliplatino (p.ej., FOLFOX4) está contraindicado en pacientes con CCRm y RAS mutado (exones 2, 3 y 4 de KRAS y NRAS) o con estado de RAS desconocido.**

La ficha técnica de Erbitux® se ha actualizado con el fin de incorporar esta información (ver el Anexo 1).

#### Información general

La actualización de la información del producto con la inclusión de mutaciones adicionales de RAS se basa en un análisis retrospectivo por subgrupos de los datos procedentes en un estudio multicéntrico aleatorizado en fase 2 (ensayo OPUS EMR 62202-047) con Erbitux® más FOLFOX4 frente a FOLFOX4 en monoterapia en pacientes con CCRm sin tratamiento previo. En el ensayo OPUS participaron 337 pacientes, de los cuales 179 presentaban un estado tumoral KRAS (exón 2) de tipo nativo. La incidencia de mutaciones adicionales de RAS en la población con exón 2 del gen KRAS de tipo nativo fue del 30,5%.

Cuando los pacientes que presentaban mutaciones adicionales de los exones 2, 3 y 4 del gen NRAS y de los exones 3 y 4 del gen KRAS se excluyeron de la población con exón 2 del gen KRAS de tipo nativo, los resultados de eficacia parecen mejorar. De forma recíproca, se constató que los pacientes con mutaciones de RAS incluidas las del exón 2 del gen KRAS y otras adicionales tratados con Erbitux<sup>®</sup> más FOLFOX4, presentaron una supervivencia, PFS y ORR menores que los tratados solo con FOLFOX4.

Los datos de eficacia obtenidos en este ensayo se resumen en la siguiente tabla:

Variable / estadístico	<b>Población con RAS de tipo nativo</b>		<b>Población con RAS mutados</b>	
	<b>Cetuximab más FOLFOX4</b> (N=36)	<b>FOLFOX4</b> (N=46)	<b>Cetuximab más FOLFOX4</b> (N=94)	<b>FOLFOX4</b> (N=78)
<b>OS</b>				
meses, mediana (IC 95%)	20,7 (18,2-26,8)	17,8 (12,4-23,9)	13,4 (11,1- 17,7)	17,8 (15,9- 24,8)
Hazard Ratio (IC 95%)	0,833 (0,492-1,412)		1,353 (0,954- 1,918)	
Valor p	0,4974		0,0890	
<b>PFS</b>				
meses, mediana (IC 95%)	12,0 (7,7-NE)	5,8 (4,5- 7,5)	5,6 (4,4- 7,4)	7,8 (6,7- 9,3)
Hazard Ratio (IC 95%)	0,433 (0,212-0,884)		1,594 (1,079- 2,355)	
Valor p	0,0180		0,0183	
<b>ORR</b>				
% (IC 95%)	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 (IC 95%)	3,460 (1,375, 8,707)		0,606 (0,328, 1,119)	
Valor p	0,0081		0,1099	

IC = intervalo de confianza, FOLFOX4 = oxaliplatino más 5-FU/AF en perfusión continua, ORR = objective response rate, tasa de respuesta objetiva (pacientes con respuesta completa o respuesta parcial), OS = overall survival, supervivencia global, PFS = progression-free survival time, tiempo de supervivencia libre de progresión, NE = no estimable.

Los análisis de seguridad realizados comparando las poblaciones con RAS de tipo nativo con las poblaciones con RAS mutado no revelaron nuevos hallazgos de seguridad atribuibles al Erbitux<sup>®</sup>

Estudios clínicos independientes recientes en los que se han estudiado las mutaciones de RAS como biomarcadores predictivos negativos del tratamiento con terapia anti-EGFR en el tratamiento de CCR respaldan aun más estos hallazgos sobre Erbitux<sup>®</sup> (Douillard et al, 2013, Patterson et al, 2013, Schwartzberg et al, 2013, Seymour et al, 2013, Stintzing et al, 2013).

Por lo tanto, las indicaciones terapéuticas aprobadas de Erbitux<sup>®</sup> se han modificado para disminuir el riesgo de repercusiones negativas sobre los pacientes que presentan mutaciones de RAS diferentes de las del exón 2 del gen KRAS.

### **Información adicional**

La indicación terapéutica autorizada de Erbitux<sup>®</sup> descrita en la ficha técnica del producto es:

Erbitux<sup>®</sup> está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico, con expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), con gen RAS de tipo nativo

- En combinación con quimioterapia basada en irinotecán.
- En primera línea en combinación con FOLFOX.
- En monoterapia en aquellos pacientes en los que haya fracasado el tratamiento con oxaliplatino e irinotecán y que no toleren irinotecán.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

Si desea realizar alguna consulta o requiere información adicional sobre la seguridad del producto, o centros donde realizar la determinación de RAS, puede ponerse en contacto con el departamento médico de Merck SL España ([enrique.granados@merckgroup.com](mailto:enrique.granados@merckgroup.com)).

### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Se recuerda la importancia de la notificación de todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente del Sistema Español de Farmacovigilancia (<http://www.aemps.gob.es>) o bien a través del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaram.es>.

Adicionalmente, también pueden notificarlas directamente a la unidad de Farmacovigilancia de Merck SL España por teléfono: 91 745 44 59, móvil 618 375 752 o mail: [drug.safety.spain@merckgroup.com](mailto:drug.safety.spain@merckgroup.com)

Un cordial saludo,

Dr. Ramón Hernández Vecino  
Director Médico  
Merck S.L.