

Comunicado aos Profissionais de Saúde.

Prezado(a) Doutor(a),

No ano passado, análises adicionais de estado de mutação dos genes RAS e sua relação com a eficácia de Erbitux® nos estudos clínicos de **câncer colorretal metastático** levaram a mudanças nas informações do produto presentes na bula na União Europeia, a qual foi aprovada pela Agência Regulatória Europeia, EMA.

As alterações na bula se referem à indicação do produto. A Merck Serono entende que se trata de uma informação importante que deve ser compartilhada com a classe médica. Obtivemos recentemente aprovação regulatória para implementação destas mudanças em bula pelas autoridades regulatórias do Brasil (ANVISA).

Resumo

- A evidência do estado de mutação dos genes RAS (KRAS e NRAS éxons 2, 3 e 4) é uma necessidade antes do início do tratamento com Erbitux®. O estado mutacional dos genes RAS (KRAS e NRAS éxons 2, 3 e 4) deve ser determinado por um laboratório com experiência e que utilize um método validado.
- Até o momento, o estado mutacional do KRAS éxon 2 já era necessário previamente ao início do tratamento com Erbitux®, porém os novos dados clínicos demonstraram que o estado selvagem dos genes RAS, como se descreve acima, é um melhor preditor da eficácia de Erbitux®.
- A sobrevida global (OS), a sobrevida livre de progressão (PFS) e a taxa de resposta global (ORR) foram inferiores em pacientes com mutações no RAS (KRAS ou NRAS éxons 2, 3 e 4) que receberam Erbitux® em combinação com FOLFOX4 versus FOLFOX4 isolado.
- Inclui-se agora uma contraindicação para Erbitux®:
“A combinação de Erbitux® com quimioterapia contendo oxaliplatina é contraindicada em pacientes com câncer colorretal metastático (CCRM) RAS mutado com base nos testes disponíveis ou cujo status RAS seja desconhecido.”
- A indicação de Erbitux® na indicação de câncer colorretal metastático foi alterada como segue:
“Erbitux® é indicado para o tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático RAS não mutado e com expressão do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR):
 - em combinação com quimioterapia à base de irinotecano ou com oxaliplatina mais 5-fluoruracila e ácido folínico em infusão contínua;
 - como agente único em pacientes que tenham falhado à terapia baseada em oxaliplatina e irinotecano, e que sejam intolerantes ao irinotecano.

A indicação em carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço permanece inalterada.

Histórico

A atualização da informação para prescrição e inclusão de mutações nos genes RAS está baseada na análise retrospectiva de um subgrupo obtida de um estudo fase 2 randomizado, multicêntrico (Estudo OPUS EMR 62202-047) de Erbitux® mais FOLFOX4 versus FOLFOX 4 isolado em pacientes com CCRM que não haviam sido tratados anteriormente. O estudo OPUS incluiu 337 pacientes, dos quais 179 pacientes tinham tumor com KRAS selvagem no éxon 2. A incidência de mutações adicionais nos genes RAS na população que tinha KRAS selvagem no éxon 2 foi 26%.

Quando pacientes com mutações adicionais no NRAS éxons 2, 3 e 4 ou KRAS éxons 3 e 4 foram excluídos da população que tinha KRAS selvagem éxon 2, os resultados de eficácia foram melhorados. Ao contrário, os pacientes com mutações nos genes RAS (incluindo o éxon 2 e além dele) que foram tratados com Erbitux® mais FOLFOX4, tiveram PFS e ORR significativamente inferiores e OS inferior, porém sem significância estatística, comparativamente aos que foram tratados com FOLFOX4 isolado.

Os dados de eficácia gerados neste estudo estão resumidos na tabela seguinte:

Variável/estatística	População RAS não-mutado		População RAS mutado	
	Cetuximabe + FOLFOX	FOLFOX	Cetuximabe + FOLFOX	FOLFOX
	(N=38)	(N=49)	(N=92)	(N= 75)
OS				
Meses, mediana (IC95%)	19,8 (16,6; 25,4)	17,8 (13,8; 23,9)	13,5 (12,1; 17,7)	17,8 (15,9; 23,6)
Hazard Ratio (IC95%)	0,937 (0,563; 1,558)		1,291 (0,905; 1,842)	
Valor p	0,8002		0,1573	
PFS				
Meses, mediana (IC95%)	12,0 (5,8; NE)	5,8 (4,7; 7,9)	5,6 (4,4; 7,5)	7,8 (6,7; 9,3)
Hazard Ratio (IC95%)	0,533 (0,272; 1,042)		1,541 (1,037; 2,289)	
Valor p	0,0615		0,0309	
ORR				
% (IC95%)	57,9 (40,8; 73,7)	28,6 (16,6; 43,3)	37,0 (27,1; 47,7)	50,7 (38,9; 62,4)
Odds ratio (IC95%)	3,302 (1,375; 8,172)		0,508 (0,311; 1,080)	
Valor p	0,0084		0,0865	

IC= Intervalo de Confiança, FOLFOX 4= oxaliplatina mais 5 fluorouracila/ácido folínico por infusão contínua, ORR = taxa de resposta global (pacientes com resposta completa ou resposta parcial), OS = Sobrevida global, PFS = Sobrevida livre de progressão, NE = não estimável

O perfil de segurança do Erbitux® na população de RAS selvagem permanece inalterado quando comparada com KRAS selvagem (éxon 2) e não há nova informação de segurança baseada na análise retrospectiva do estudo OPUS.

Os resultados do OPUS são suportados fortemente por estudos clínicos independentes recentemente publicados nos quais as mutações nos genes RAS demonstraram ser biomarcadores altamente preditivos de uma resposta negativa ao tratamento com terapias anti-EGFR em CCR (Douillard et al, 2013, Patterson et al, 2013, Schwartzberg et al, 2013, Seymour et al, 2013, Stintzing et al, 2013).

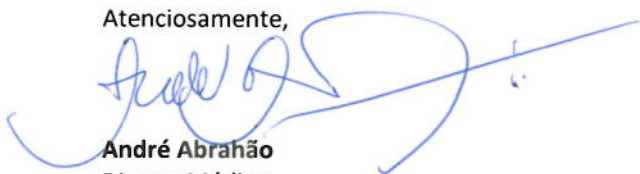
As atualizações na contra-indicação e indicações terapêuticas aprovadas para Erbitux® foram feitas para mitigar o risco de um impacto negativo em pacientes com mutações nos genes RAS além das mutações no KRAS éxon 2.

Notificação de Eventos Adversos.

A Merck reforça a importância da notificação de eventos adversos ocorridos em uso de nossos produtos, em acordo com as regulamentações locais. A notificação pode ser feita pelos seguintes canais:

- Por email, diretamente ao departamento de Farmacovigilância da Merck:
farmacovigilancia.br@merckgroup.com
- Através do Serviço de Atendimento ao Cliente - Merck Atende (0800 727 7293 – horário de funcionamento das 08:00 às 17:00hs).

Atenciosamente,



André Abrahão
Diretor Médico

Referências

1. Bokemeyer C, Köhne CH, Ciardello F et al. Outcome according to tumor RAS status in OPUS study patients with metastatic colorectal cancer randomized to FOLFOX4 with or without cetuximab as first-line treatment. *Ann Oncol* 2014; 25(2): ii105-ii117.
2. 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.
3. 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).
4. 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 (éxon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2013;31 (Suppl; Abstract 3631).
5. 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.
6. 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 (éxon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients. *ESMO 2013, late breaking abstract*.