



**INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS**

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITÉ DE L'ANSM



Lettre aux professionnels de Santé

03 janvier 2014

Erbitux® (cétuximab) : importance de la détermination du statut mutationnel des gènes RAS de type sauvage (exons 2, 3 et 4 des gènes KRAS et NRAS) avant d'instaurer un traitement par Erbitux®

Information destinée aux gastro-entérologues, oncologues, radiothérapeutes, anatomopathologistes, pharmaciens hospitaliers

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

En accord avec l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), Merck Serono souhaite vous informer d'une modification concernant l'indication thérapeutique d'Erbitux® dans le cancer colorectal métastatique (CCRm).

Résumé

- La détermination du statut mutationnel RAS de type sauvage (exons 2, 3 et 4 du KRAS et du NRAS) est impérative avant l'instauration d'un traitement par Erbitux®. Le statut mutationnel des gènes RAS (exons 2, 3 et 4 de KRAS et NRAS) doit être déterminé par un laboratoire expérimenté utilisant une méthode d'analyse validée.
- Le statut mutationnel du gène KRAS sur l'exon 2 de type sauvage était déjà nécessaire pour l'initiation du traitement par Erbitux®, mais de nouvelles données montrent que d'autres gènes RAS de type sauvage (tel que défini ci-dessus) jouent un rôle dans l'activité d'Erbitux®.
- Une survie globale (SG), une survie sans progression (SSP) plus courtes et des taux de réponses objectives (ORR) inférieurs ont été observés chez les patients porteurs des mutations RAS (exons 2, 3 et 4 de KRAS et NRAS) qui ont reçu Erbitux® en association avec une chimiothérapie FOLFOX4 par rapport à ceux porteurs de ces mutations ayant uniquement reçu le protocole FOLFOX4.
- La contre-indication concernant l'utilisation d'Erbitux® en association avec une chimiothérapie à base d'oxaliplatine (telle que FOLFOX4) inclut désormais tous les patients atteints d'un CCRm avec RAS muté (exons 2, 3 et 4 de KRAS et NRAS) ou dont le statut RAS n'a pas été déterminé.

Informations générales

La modification de l'information sur le produit Erbitux® afin d'inclure les informations sur les mutations RAS supplémentaires repose sur une analyse rétrospective de données issues d'une étude randomisée multicentrique de phase 2 (essai OPUS EMR 62202-047) ayant comparé l'administration d'Erbitux® plus FOLFOX4 à celle de FOLFOX4 seule chez des patients atteints d'un CCRm n'ayant pas été traités au préalable. L'essai OPUS a inclus 337 patients, dont 179 présentaient une tumeur avec un statut KRAS (exon 2) de type sauvage. L'incidence des mutations RAS supplémentaires dans la population avec gène KRAS de type sauvage (exon 2) était de 30,5 %.

Lorsque les patients portant des mutations supplémentaires sur les exons 2, 3 et 4 de NRAS et sur les exons 3 et 4 de KRAS ont été exclus de la population des patients avec gène KRAS de type sauvage sur l'exon 2, les résultats d'efficacité semblaient être améliorés. Réciproquement, il a été observé que les patients avec des mutations RAS (sur et au-delà de l'exon 2 de KRAS) ayant été traités par Erbitux® plus FOLFOX4 présentaient une survie globale, une SSP et des ORR plus faibles que s'ils avaient été traités uniquement par FOLFOX4.

Les données d'efficacité générées par cette étude sont résumées dans le tableau suivant :

Variable/ statistique	Patients avec gène <i>RAS</i> de type sauvage		Patients avec gène <i>RAS</i> mutants	
	Cetuximab plus FOLFOX4 (N = 36)	FOLFOX4 (N = 46)	Cetuximab plus FOLFOX4 (N = 94)	FOLFOX4 (N = 78)
SG				
mois, médiane (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)	
Valeur de p	0,4974		0,0890	
SSP				
mois, médiane (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)	
Valeur de p	0,0180		0,0183	
ORR				
% (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)
Rapport des cotes (IC 95%)	3,460 (1,375 ; 8,707)		0,606 (0,328 ; 1,119)	
Valeur de p	0,0081		0,1099	

IC = intervalle de confiance, FOLFOX4 = oxaliplatine plus perfusion continue de 5-FU/AF, ORR = *objective response rate*, taux de réponses objectives (patients avec réponse complète ou réponse partielle),

SG = durée de survie globale (*overall survival time*),,

SSP = durée de survie sans progression (*progression-free survival time*), NE = non estimable

L'évaluation des données de sécurité comparant les patients porteurs de *RAS* de type sauvage et les patients porteurs de *RAS* mutés n'a pas mis en évidence de nouveaux signaux de sécurité imputables à Erbitux.

Les résultats ci-dessus concernant Erbitux® sont par ailleurs étayés par de récentes études cliniques indépendantes qui ont mis en évidence le rôle des mutations *RAS* comme biomarqueurs prédictifs négatifs vis-à-vis du traitement du CRC par des anti-EGFR (Douillard *et al*, 2013, Patterson *et al*, 2013, Schwartzberg *et al*, 2013, Seymour *et al*, 2013, Stintzing *et al*, 2013).

Le résumé des caractéristiques du produit d'Erbitux® a été mis à jour pour réduire le risque d'un impact négatif sur les patients présentant des mutations *RAS* au-delà de l'exon 2 du gène *KRAS*.

Informations complémentaires

Les nouvelles indications thérapeutiques d'Erbitux® apparaîtront comme suit :

Erbitux® est indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique avec gène *RAS* de type sauvage exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) :

- en association avec une chimiothérapie à base d'irinotecan,
- en association au FOLFOX, en 1ère ligne,
- en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotecan et en cas d'intolérance à l'irinotecan.

Déclaration des effets indésirables

Nous vous rappelons que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement et dont les coordonnées sont disponibles dans le dictionnaire Vidal ou sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>.

Information

Pour toute question ou information complémentaire, notre service de pharmacovigilance et d'Information Médicale se tient à votre disposition au numéro vert suivant : 0800 888 024.

Nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, Cher Confrère, en l'assurance de toute notre considération.

Valérie LETO
Pharmacien Responsable Merck Serono



Références bibliographiques

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*.

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant :

<http://ansm.sante.fr>