

Para: **Profesionales Sanitarios**

for 

De: **MAGÍSTER ERIC CONTE**

Director Nacional de Farmacia y Drogas

NOTA INFORMATIVA

Cetuximab: importancia de establecer el estado del wild type RAS (KRAS y NRAS) antes del tratamiento del cáncer colorrectal metastático.

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DEL MINISTERIO DE SALUD DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LAS ALERTAS Y NOTAS INFORMATIVAS EMITIDAS POR AUTORIDADES REGULATORIAS INTERNACIONALES EN MATERIA DE MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA) del Reino Unido anuncia nueva información sobre el tratamiento del cáncer colorrectal metastático, en donde la supervivencia global total, la supervivencia libre de progresión, y las tasas de respuesta objetiva han demostrado en pacientes con mutaciones de RAS (en los exones 2, 3 y 4 de KRAS y las ANR (NRAS)) que recibieron cetuximab en combinación con quimioterapia FOLFOX4 (conteniendo Oxaliplatino) versus FOLFOX4 solo. Cetuximab está indicado para el tratamiento de personas que expresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y el wild type RAS del cáncer colorrectal metastático en combinación quimioterapia basada en irinotecán u oxaliplatino o como agente único. La evidencia de la condición de wild type RAS en estos exones es requerida antes de iniciar el tratamiento con cetuximab solo o en combinación con quimioterapia en el cáncer colorrectal metastático. Cetuximab combinado con quimioterapia con oxaliplatino está contraindicado en personas con cáncer colorrectal metastático quienes tienen RAS mutantes de estos exones o un estatus del RAS desconocido.

Cetuximab es un tratamiento para pacientes con cáncer colorrectal metastático. Nueva información de seguridad está disponible a partir de un análisis retrospectivo de un subgrupo de los datos de un estudio aleatorio, multicéntrico de fase II (Ensayo OPUS EMR 62202-047) de una quimioterapia con cetuximab en combinación (que contiene oxaliplatino) FOLFOX4 versus FOLFOX4 solo, en personas con cáncer colorrectal metastático no tratadas previamente. El ensayo OPUS incluyó 337 personas, 179 los cuales tenían el exón KRAS no mutado, estadío 2; la incidencia de mutaciones de RAS adicionales (en los exones NRAS 2, 3 y 4, y en los exones KRAS 3 y 4) en este subgrupo fue de 30.5 %.

Las personas con mutaciones de RAS quienes fueron asignados aleatoriamente a quimioterapia con cetuximab más FOLFOX4 tuvieron una supervivencia inferior, supervivencia libre de progresión y tasas de respuesta objetiva que los que asignaron solo a FOLFOX4. Las evaluaciones de seguridad no mostraron nuevos resultados atribuibles a cetuximab cuando se compararon poblaciones con el wild type RAS y los RAS mutados: el resultado inferior fue debido a la falta de eficacia en combinación con el perfil de toxicidad conocido como se indica en la información del producto.

La evidencia del estatus de wild type RAS en los exones 2, 3 y 4 del KRAS y las NRAS es requerido antes de iniciar el tratamiento con quimioterapia con cetuximab solo o en combinación en el cáncer colorrectal metastático. Cetuximab combinado con quimioterapia con oxaliplatino (por ejemplo, FOLFOX4) está contraindicado en

personas con cáncer colorrectal metastático que tienen RAS mutante (en los exones 2, 3, y 4 del KRAS y las NRAS) o con estatus de RAS desconocido.

INDICACIONES: Cetuximab está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastático, 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.
- Cetuximab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello
- En combinación con radioterapia para la enfermedad localmente avanzada.
- En combinación con quimioterapia basada en platino, para la enfermedad recurrente y/o metastásica.

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales, código ATC: L01XC0

Reacciones adversas

Las principales reacciones adversas del cetuximab son las reacciones cutáneas, que se producen en más del 80% de los pacientes; hipomagnesemia, que se produce en más del 10% de los pacientes y reacciones relacionadas con la perfusión, que se producen con síntomas leves a moderados en más del 10% de los pacientes y con síntomas graves en más del 1% de los pacientes.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Hipomagnesemia

Frecuentes: Deshidratación, especialmente secundaria a diarrea o mucositis; Hipocalcemia, anorexia que puede llevar a disminución del peso

Mecanismo de acción

El cetuximab es un anticuerpo IgG1 monoclonal quimérico cuya diana específica es el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Las vías de señalización del EGFR están implicadas en el control de la supervivencia celular, la progresión del ciclo celular, la angiogénesis, la migración celular y la invasión celular/metástasis. El cetuximab se une al EGFR con una afinidad aproximadamente 5 a 10 veces superior a la de los ligandos endógenos. El cetuximab bloquea la unión de los ligandos endógenos al EGFR, lo que provoca la inhibición de la función del receptor. Además induce la internalización de EGFR lo que puede conllevar una disminución de los receptores disponibles en la superficie celular. El cetuximab también dirige a las células efectoras inmunitarias citotóxicas hacia las células tumorales que expresan EGFR (citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo, ADCC).

Poblaciones especiales

Hasta la fecha sólo se han estudiado pacientes con función renal y hepática normal. Cetuximab no ha sido estudiado en pacientes con trastornos hematológicos preexistentes. No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada, aunque la experiencia en pacientes de 75 años o más es limitada.

Población pediátrica

No se ha establecido la eficacia de cetuximab en pacientes pediátricos menores de 18 años. No se han identificado nuevas señales de seguridad en pacientes pediátricos de acuerdo con los datos nuevos notificados en un ensayo de fase I. No existe una recomendación de uso específica para cetuximab en la población pediátrica en las indicaciones autorizadas.

Situación en Panamá:

En la actualidad en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas se encuentran registrados los siguientes productos comerciales que contienen como principio activo Cetuximab.

Cetuximab	Laboratorio	No Registro
Erbitux 5mg/ml	Laboratorio Boehringer Ingelheim Pharma GMBH Ares Trading Uruguay S.A.	75271
Erbitux 5mg/ml	Laboratorio Boehringer Ingelheim Pharma GMBH Dilución y envasado primario de Alemania	81590

Fuente: Base de datos de Registro Sanitario DNFYD.

Hasta la fecha en el Centro Nacional de Farmacovigilancia no se han recibido notificaciones de sospechas de reacciones adversas para el producto registrado.

Tomando como base las conclusiones de la actualización de seguridad de este principio activo, el Centro Nacional de Farmacovigilancia recomienda a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- Se necesita tener evidencia del estatus del wild type RAS (en los exones 2, 3 y 4 del KRAS y las NRAS) antes de iniciar el tratamiento con cetuximab solo o en combinación para quimioterapia en el cáncer colorrectal metastático.
- El Cetuximab en combinación con quimioterapia con oxaliplatino (por ejemplo, FOLFOX4) está contraindicado en las personas con cáncer colorrectal metastático que tienen la condición de RAS mutante o desconocido.
- El estado de la mutación del RAS debe ser determinado por un laboratorio experimentado que emplee un método validado.
- La información para la prescripción de cetuximab en el tratamiento de personas con carcinoma de células escamosas, de cabeza y cuello, no cambia por la nueva información de este análisis.

Fuentes bibliográficas:

- [www.mhra.gov.uk/Safety information/DrugSafetyUpdate](http://www.mhra.gov.uk/Safety%20information/DrugSafetyUpdate)
- www.ema.europa.eu/doc/es
- Base de datos de Registro Sanitario DNFYD.

Les recordamos reportar sus sospechas de Reacciones Adversas, Fallas Farmacéuticas y Fallas Terapéuticas a Medicamentos al Centro Nacional de Farmacovigilancia. Teléfono 512-9404, fax 512-9404/9196, e-mail: fvigilancia@minsa.gob.pa.

Le solicitamos haga extensiva esta información a los profesionales sanitarios.

P.D. El objetivo de alerta es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras Internacionales. Esta es una traducción del texto original de carácter informativo. Cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá el del texto en su idioma original.