



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Erbitux

Estensione di indicazione nel carcinoma colorettales metastatico pre-trattato con mutazione BRAF V600E, in associazione con encorafenib

Autore: Arianna Bandini

Revisore: Daniela Gabbia

Giugno 2026

Il 21 maggio 2026, il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'EMA ha espresso parere positivo per l'estensione dell'indicazione di Erbitux (cetuximab) in combinazione con encorafenib per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma coloretale metastatico con mutazione *BRAF V600E* che hanno ricevuto una precedente terapia sistemica.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Erbitux (cetuximab) è un anticorpo monoclonale chimerico IgG1 diretto contro il recettore del Fattore di crescita epidermico (*Epidermal growth factor receptor*, EGFR), una proteina coinvolta nella regolazione della proliferazione, della sopravvivenza e della diffusione delle cellule tumorali¹. Erbitux esercita la propria attività antitumorale legandosi con elevata affinità al dominio extracellulare di EGFR, impedendone l'attivazione da parte di ligandi fisiologici, come il fattore di crescita epidermico (*Epidermal growth factor*, EGF) e il fattore di crescita trasformante (*Transforming growth factor- α* , TGF- α)². Questo legame blocca la dimerizzazione del recettore EGFR e la sua successiva autofosforilazione tirosinchinasica inibendo le principali vie di segnalazione intracellulari coinvolte nella crescita neoplastica, tra cui MAPK/ERK, PI3K/Akt e JAK/STAT, con conseguente riduzione della proliferazione tumorale associata all'arresto del ciclo cellulare e induzione dell'apoptosi³. Oltre agli effetti antiproliferativi diretti, Erbitux riduce l'espressione di fattori coinvolti nell'angiogenesi e nella progressione tumorale, come il Fattore di crescita endoteliale vascolare (*Vascular endothelial growth factor*, VEGF) e la metalloproteinasi della matrice (*Matrix metalloproteinases*, MMPs), contribuendo a limitare la capacità invasiva e metastatica delle cellule neoplastiche. Inoltre, cetuximab attiva la risposta immunitaria antitumorale attraverso una citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente (*Antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC), favorendo l'eliminazione delle cellule che esprimono EGFR³.

Erbitux è già approvato nel trattamento del carcinoma coloretale metastatico *RAS wild-type* in combinazione con chemioterapia a base di irinotecan, in prima linea in combinazione con FOLFOX e come agente singolo in pazienti che non hanno risposto alla terapia a base di oxaliplatino e irinotecan e che sono intolleranti all'irinotecan; inoltre, è approvato nel carcinoma squamocellulare della testa e del collo in combinazione con la radioterapia per la malattia localmente avanzata, e in combinazione con la chemioterapia a base di platino per la malattia ricorrente e/o metastatica¹.

La nuova indicazione, che era già stata approvata in precedenza per encorafenib, un inibitore selettivo della proteina BRAF mutata, amplia l'impiego di cetuximab nel carcinoma coloretale metastatico con mutazione *BRAF V600E*. La combinazione consente il blocco simultaneo di EGFR e BRAF, superando uno dei principali meccanismi di resistenza che limitano l'efficacia dell'inibizione di BRAF in monoterapia.

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

Il carcinoma coloretale (*colorectal cancer*, CRC) rappresenta una delle principali cause di mortalità oncologica a livello mondiale. Nonostante i progressi nella diagnosi precoce e nelle strategie terapeutiche, una quota significativa di pazienti sviluppa malattia metastatica (*metastatic colorectal cancer*, mCRC), condizione caratterizzata da una prognosi sfavorevole e da una notevole eterogeneità biologica⁴. Tra le alterazioni molecolari di maggiore rilevanza clinica vi è la mutazione *BRAF V600E*, presente in circa l'8-12% dei pazienti con mCRC e associata a un comportamento biologico particolarmente aggressivo, maggiore capacità metastatica e ridotta sopravvivenza rispetto ai tumori *BRAF wild-type*⁵. Tale mutazione determina un'attivazione costitutiva della via di segnalazione di MAPK (*Mitogen-activated protein kinase*) che coinvolge RAS-RAF-MEK-ERK, promuovendo la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule tumorali indipendentemente dagli stimoli extracellulari⁶. I pazienti con mCRC *BRAF V600E*-mutato mostrano generalmente una minore

sensibilità alle terapie convenzionali e continuano a rappresentare una popolazione con significative esigenze terapeutiche ancora irrisolte⁶.

Per molti anni il trattamento di questi pazienti si è basato prevalentemente su regimi chemioterapici a base di fluoropirimidine, oxaliplatino e irinotecan (FOLFOX/FOLFIRI), in associazione a farmaci biologici anti-VEGF (bevacizumab)⁴. Tuttavia, queste strategie hanno mostrato beneficio clinico limitato nei pazienti con mCRC *BRAF V600E*-mutato, evidenziando la necessità di approcci terapeutici mirati⁶. L'identificazione della mutazione *BRAF V600E* come *driver* oncogenico ha favorito lo sviluppo di strategie terapeutiche mirate. Alcuni studi clinici hanno dimostrato che l'inibizione di BRAF in monoterapia determina una rapida riattivazione compensatoria della segnalazione mediata da EGFR nelle cellule del carcinoma coloretale, limitandone l'efficacia. Questo razionale biologico ha portato allo sviluppo della combinazione di encorafenib, inibitore selettivo di BRAF, e cetuximab, anticorpo monoclonale anti-EGFR, finalizzata a ottenere un duplice blocco della via MAPK e a superare uno dei principali meccanismi di resistenza al trattamento.

Dati di efficacia e sicurezza a supporto della nuova indicazione

Il parere positivo del CHMP si basa sui risultati dello studio di fase III BEACON CRC, uno studio multicentrico, randomizzato, controllato e in aperto che ha arruolato 665 pazienti affetti da mCRC con mutazione *BRAF V600E* in progressione dopo una o due precedenti linee di trattamento sistemico⁷. I pazienti sono stati randomizzati 1:1:1 a ricevere encorafenib in associazione con cetuximab, encorafenib in associazione con cetuximab e binimetinib oppure trattamento di controllo costituito da irinotecan-cetuximab o FOLFIRI-cetuximab. La combinazione encorafenib-cetuximab ha determinato un miglioramento significativo della sopravvivenza globale (*overall survival*, OS) rispetto al trattamento di controllo, con una OS mediana di 9,3 mesi rispetto a 5,9 mesi (HR 0,61; IC 95% 0,48-0,77). Inoltre, il tasso di risposta obiettiva confermata (*objective response rate*, ORR) è risultato pari al 19,5% nel braccio trattato con encorafenib e cetuximab rispetto all'1,8% osservato nel gruppo di controllo. Anche la sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival*, PFS) è risultata significativamente migliorata, con una PFS mediana di 4,3 mesi rispetto a 1,5 mesi nel braccio di controllo (HR 0,44; IC95% 0,35-0,55). Il profilo di sicurezza è risultato coerente con quello già noto dei singoli farmaci e non sono emersi nuovi segnali di tossicità. Eventi avversi di grado ≥ 3 sono stati riportati nel 57,4% dei pazienti trattati con la combinazione encorafenib-cetuximab. Gli eventi avversi più frequentemente osservati includevano diarrea, nausea, affaticamento, riduzione dell'appetito e dermatite acneiforme. Nel complesso, i risultati dello studio BEACON CRC hanno dimostrato che il duplice blocco di BRAF ed EGFR indotto da encorafenib e cetuximab determina un beneficio clinicamente significativo nei pazienti con mCRC *BRAFV600E*-mutato precedentemente trattati, supportando l'impiego della combinazione encorafenib-cetuximab come standard di cura in questa popolazione.

Bibliografia

1. [European Medicines Agency \(EMA\). Riassunto delle caratteristiche del prodotto – Erbitux \(cetuximab\)](#)
2. Bou-Assaly W, Mukherji S. Cetuximab (Erbitux). American Journal of Neuroradiology. 2010 Apr;31(4):626–7. doi:10.3174/ajnr.A2054
3. Vincenzi B, Zoccoli A, Pantano F, Venditti O, Galluzzo S. CETUXIMAB: From Bench to Bedside. Curr Cancer Drug Targets. 2010 Feb 1;10(1):80–95. doi:10.2174/156800910790980241

4. Cremolini C, Chalabi M, Elez E, Fassin M, Gelli M, Goéré D, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2026 Jun;37(6):759–76. doi:10.1016/j.annonc.2026.03.005
5. Martinelli E, Cremolini C, Mazard T, Vidal J, Virchow I, Tougeron D, et al. Real-world first-line treatment of patients with BRAFV^{600E}-mutant metastatic colorectal cancer: the CAPSTAN CRC study. *ESMO Open*. 2022 Dec;7(6):100603. doi:10.1016/j.esmoop.2022.100603
6. Kayhanian H, Goode E, Sclafani F, Ang JE, Gerlinger M, Gonzalez de Castro D, et al. Treatment and Survival Outcome of BRAF-Mutated Metastatic Colorectal Cancer: A Retrospective Matched Case-Control Study. *Clin Colorectal Cancer*. 2018 Mar;17(1):e69–76. doi:10.1016/j.clcc.2017.10.006
7. Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E, Yaeger R, Wasan H, Yoshino T, et al. Encorafenib Plus Cetuximab as a New Standard of Care for Previously Treated BRAF V600E–Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Updated Survival Results and Subgroup Analyses from the BEACON Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2021 Feb 1;39(4):273–84. doi:10.1200/JCO.20.02088