



**Pismo zdravstvenim radnicima o važnosti utvrđivanja RAS statusa wild type (eksoni 2, 3 i 4 KRAS-a i NRAS-a) prije liječenja lijekom Erbitux® (cetuksimab)**

Podgorica, 22.06.2015

Poštovani,

Kompanija Merck d.o.o. Beograd - d.s.d. Podgorica, u saradnji sa Agencijom za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CALIMS), Vas obavještava o dolje navedenoj izmjeni odobrene terapijske indikacije lijeka Erbitux za metastatski kolorektalni karcinom (mCRC).

**Sažetak**

- Prije početka terapije lijekom Erbitux potrebno je potvrditi nepostojanje RAS mutacija, odnosno potvrditi RAS status wild-type (eksoni 2, 3 i 4 KRAS-a i NRAS-a). RAS mutacijski status (eksoni 2, 3 i 4 KRAS-a i NRAS-a) potrebno je odrediti u laboratoriji sa iskustvom, korišćenjem validiranih metoda.
- Trenutno je prije početka terapije lijekom Erbitux potrebno odrediti KRAS mutacijski status na eksonu 2 i utvrditi nepostojanje mutacija, međutim, dodatni podaci ukazuju da je takođe potrebno utvrditi nepostojanje RAS mutacija tj. utvrditi RAS status wild-type prema gore navedenoj definiciji kako bi lijek Erbitux bio aktivan.
- Kod pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom koji su primali lijek Erbitux u kombinaciji sa hemoterapijom FOLFOX4, a čiji tumori imaju RAS mutacije (eksoni 2, 3 i 4 KRAS-a i NRAS-a) uočeno je inferiorno ukupno preživljavanje (*overall survival*, OS), preživljavanje bez progresije bolesti (*progression-free survival*, PFS) i stopa objektivnog odgovora (*objective response rate*, ORR) naspram onih koji su primali samo FOLFOX4 protokol.
- Kontraindikacija za lijek Erbitux u kombinaciji s hemoterapijom koja sadrži oksaliplatin (npr. FOLFOX4) sada obuhvata sve pacijente s metastatskim kolorektalnim karcinomom čiji tumori imaju RAS mutaciju (eksoni 2, 3 i 4 KRAS-a i NRAS-a) ili je RAS mutacijski status nepoznat.

Informacije o lijeku Erbitux ažurirane su kako bi se uvrstile ove važne informacije (vidjeti Dodatak 1).

**Osnovne informacije**

Ažuriranje informacija o propisivanju i uključivanje dodatnih RAS mutacija temelje se na retrospektivnoj analizi podataka iz faze 2 randomizovanog multicentričnog ispitivanja, primjene lijeka Erbitux i FOLFOX4 protokolom, naspram samog FOLFOX4 kod pacijenata sa prethodno neliječenim mCRC-om (OPUS studija EMR 62202-047). OPUS studija uključila je 337 pacijenata, od kojih je 179 pacijenata imalo KRAS wild-type tumora (na eksonu 2). Incidencija dodatnih RAS mutacija unutar populacije KRAS wild-type na eksonu 2 bila je 30,5%.

Isključenjem bolesnika čiji su tumori imali dodatne mutacije na NRAS eksonima 2, 3 i 4 i KRAS eksonima 3 i 4 iz populacije KRAS wild-type na eksonu 2, došlo je do poboljšanja kliničkih ishoda. Sa druge strane, utvrđeno je da pacijenti čiji tumori imaju RAS mutacije (uključujući i one izvan eksona 2 KRAS-a) a bili su liječeni lijekom Erbitux i FOLFOX4 protokolom imaju smanjeno preživljavanje, PFS i ORR, nego da su bili liječeni samo protokolom FOLFOX4.

Podaci o efikasnosti dobijeni u toku ispitivanja prikazani su u tabeli:

Varijabla/statistika	Populacija „divljeg tipa“ RAS-a		Populacija mutiranog RAS-a	
	Cetuksimab i FOLFOX4 (N=36)	FOLFOX4 (N=46)	Cetuksimab i FOLFOX4 (N=94)	FOLFOX4 (N=78)
<b>OS</b>				
mjeseci, medijan (95% CI)	20,7 (18,2; 26,8)	17,8 (12,4; 23,9)	13,4 (11,1; 17,7)	17,8 (15,9; 24,8)
Stopa rizika (95% CI)	0,833 (0,492; 1,412)		1,353 (0,954; 1,918)	
p-vrijednost	0,4974		0,0890	
<b>PFS</b>				
mjeseci, medijan (95% CI)	12,0 (7,7; NE)	5,8 (4,5; 7,5)	5,6 (4,4; 7,4)	7,8 (6,7; 9,3)
Stopa rizika (95% CI)	0,433 (0,212; 0,884)		1,594 (1,079; 2,355)	
p-vrijednost	0,0180		0,0183	
<b>ORR</b>				
% (95% CI)	61,1 (43,5; 76,9)	30,4 (17,7; 45,8)	36,2 (26,5; 46,7)	48,7 (37,2; 60,3)
Stopa vjerovatnoće (95% CI)	3,460 (1,375; 8,707)		0,606 (0,328; 1,119)	
p-vrijednost	0,0081		0,1099	

CI = interval pouzdanosti, FOLFOX4 = oksaliplatin i kontinuirano infuzijski 5-FU/FA, ORR = (objective response rate) stopa objektivnog odgovora (bolesnici sa potpunim ili djelimičnim odgovorom), OS (overall survival time) = ukupno vrijeme preživljavanja, PFS (progression-free survival time) = vrijeme preživljavanja bez napredovanja bolesti, NE = nije procjenjivo

Procjenom bezbjednosti nijesu utvrđeni novi bezbjednosni podaci koji se mogu pripisati lijeku Erbitux upoređujući populaciju RAS wild-type sa populacijom mutiranog RAS-a.

Gore navedena otkrića u vezi sa lijekom Erbitux dodatno su potkrijepljena nedavno održanim nezavisnim kliničkim ispitivanjima koja su uključivala RAS mutacije kao negativne prediktivne biomarkere za liječenje kolorektalnog karcinoma anti-EGFR terapijom (Douillard *et al*, 2013, Patterson *et al*, 2013, Schwartzberg *et al*, 2013, Seymour *et al*, 2013, Stintzing *et al*, 2013).

Odobrene terapijske indikacije za Erbitux su prema tome izmijenjene radi otklanjanja rizika negativnog uticaja na bolesnike s dodatnim RAS mutacijama pored KRAS mutacija na eksonu 2.

#### **Nova terapijska indikacija u liječenju bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom glasi:**

Erbitux je indikovano za liječenje pacijenata sa RAS wild-type metastatskim kolorektalnim karcinomom koji eksprimira receptor za epidermalni faktor rasta (EGFR):

- u kombinaciji sa hemoterapijom na bazi irinotekana,
- kao prva linija terapije u kombinaciji s FOLFOX-om,
- kao monoterapija kod pacijenata nakon neuspjeha terapije na bazi oksaliplatina i irinotekana i kod pacijenata koji su intolerantni na irinotekan.

#### **Poziv na prijavljivanje neželjenih reakcija**

Molimo Vas da svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijekova koji sadrže cetuksimab prijavite Odjeljenju za farmakovigilancu CALIMS, popunjavanjem obrasca za prijavljivanje neželjenih dejstava lijekova koji možete preuzeti sa sajta CALIMS ([www.calims.me](http://www.calims.me)).

Obrazac možete poslati poštom (Agencija za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore, Bulevar Ivana Crnojevića 64a, Podgorica), faksom (020 310 581) ili elektronskom poštom ([nezeljena.dejstva@calims.me](mailto:nezeljena.dejstva@calims.me)).

Sumnju na neželjene reakcije možete prijaviti CALIMS i putem informacionog sistema, ukoliko Vam je dostupna aplikacija za prijavu neželjenih dejstava.

Kada prijavljujete neželjena dejstva, molimo Vas da navedete što je moguće više podataka, uključujući informacije o istoriji bolesti, istovremeno primjenjivanim lijekovima, datumu ispoljavanja neželjenog dejstva i datumu primjene lijeka pod sumnjom.

Dodatno, sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite i nosiocu dozvole za lijek u Crnoj Gori (odgovornoj osobi za farmakovigilancu ili stručnim saradnicima):

S poštovanjem,

**Olja Borozan**  
Area Manager

Odgovorna osoba za farmakovigilancu u Crnoj Gori

Merck d.o.o. Beograd – Dio stranog društva u Podgorici

Serdara Jola Piletića 8

81000 Podgorica, Crna Gora

telefon: +382 69 680 096

+382 20 225 076

+381 (11) 2175 761

fax: + 381 (11) 2176 781

e-mail: [olja.borozan@external.merckgroup.com](mailto:olja.borozan@external.merckgroup.com)

## **Dodatak 1: Revidirane informacije o lijeku**

## **Dodatak 2: Literatura**

### **Literatura**

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.