

Vēstule veselības aprūpes speciālistam par

nepieciešamību noteikt

***RAS* pirmatnējā tipa (*wild-type*) (*KRAS* un *NRAS* 2., 3. un 4. eksona) statusu**

pirms ārstēšanas ar Erbitux® (cetuksimabs)

God. veselības aprūpes speciālist!

Merck Serono vēlētos Jūs informēt par turpmāk minētajām izmaiņām apstiprinātās Erbitux terapeitiskās indikācijās metastātiska kolorektālā vēža (mCRC, *metastatic colorectal cancer*) gadījumā, kas saskaņotas ar Eiropas Zāļu aģentūru un Latvijas Zāļu valsts aģentūru.

Kopsavilkums

- Pirms ārstēšanas ar Erbitux uzsākšanas nepieciešams pierādījums par pirmatnējā tipa (*wild-type*) *RAS* (*KRAS* un *NRAS* 2., 3. un 4. eksona) statusu. *RAS* (*KRAS* un *NRAS* 2., 3. un 4. eksona) mutācijas statuss jānosaka pieredzējušā laboratorijā (E. Gulbja Laboratorija), izmantojot validētu testa metodi.
- Uzsākot ārstēšanu ar Erbitux jābūt noteiktam pirmatnējā tipa (*wild-type*) *KRAS* 2. eksona statusam, taču papildu dati liecina, ka, lai Erbitux būtu aktīvs, jābūt pierādītam arī pirmatnējā tipa (*wild-type*) *RAS* statusam.
- Pacientiem ar *RAS* mutācijām (*KRAS* un *NRAS* 2., 3. un 4. eksona), kuri lietoja Erbitux kombinācijā ar FOLFOX4 ķīmijterapiju, konstatēja īsāku kopējo dzīvildzi (*OS, overall survival*), dzīvildzi bez slimības progresēšanas (*PFS, progression-free survival time*) un zemākus objektīvos atbildreakcijas rādītājus (*ORR, objective response rate*) salīdzinājumā ar pacientiem, kuri lietoja FOLFOX4 monoterapiju.
- Šobrīd Erbitux kombinācija ar oksaliplatīnu saturošu ķīmijterapiju (piemēram, FOLFOX) ir kontrindicēta visiem mCRC pacientiem ar *RAS* mutāciju (*KRAS* un *NRAS* 2., 3. vai 4. eksona) vai nezināmu *RAS* statusu.

Lai informētu par šo svarīgo faktu, ir atjaunināts Erbitux zāļu apraksts (skatīt pielikumu).

Pamatinformācija

Zāļu izrakstīšanas informācijas izmaiņām un papildu *RAS* mutāciju iekļaušanai par pamatu izmantota retrospektīva datu apakškopas analīze no randomizēta, daudzcentru, 2. fāzes pētījuma (OPUS pētījums EMR 62202-047), kurā tika salīdzināta Erbitux plus FOLFOX4 kombinācija ar FOLFOX4 monoterapiju pacientiem ar iepriekš neārstētu mCRC. OPUS pētījumā piedalījās 337 pacienti, no kuriem 179 pacientiem bija pirmatnējā tipa (*wild-type*) *KRAS* (2. eksons) audzēja statuss. Pirmatnējā tipa (*wild-type*) *KRAS* 2. eksona pacientu populācijā papildu *RAS* mutācijas konstatēja 30,5% pacientu.

Ja no pirmatnējā tipa (*wild-type*) *KRAS* 2. eksona pacientu populācijas izslēdz pacientus ar *NRAS* 2., 3. un 4. eksona un *KRAS* 3. un 4. eksona papildu mutācijām, novēroja efektivitātes iznākumu uzlabošanos. Turpretī tika konstatēts, ka pacientiem ar *RAS* mutācijām (ieskaitot *KRAS* 2. eksona

VVAS par cetuksimabu (Erbix), 2013. gada 21. novembris

mutācijas) un kurus ārstēja ar Erbitux plus FOLFOX4 kombināciju, ir īsāka dzīvildze, dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) un zemāki objektīvie atbildreakcijas rādītāji (ORR) salīdzinājumā ar tiem, kurus ārstēja ar FOLFOX4 monoterapiju.

Šajā pētījumā iegūtie dati par efektivitāti apkopoti tabulā:

Mainīgais/ statistika	RAS pirmatnēja tipa (<i>wild-type</i>) populācija		RAS mutācijas populācija	
	Cetuksimabs plus FOLFOX4 (N=36)	FOLFOX4 (N=46)	Cetuksimabs plus FOLFOX4 (N=94)	FOLFOX4 (N=78)
OS				
Mēneši, vidēji	20,7	17,8	13,4	17,8
(95% TI)	(18,2; 26,8)	(12,4; 23,9)	(11,1; 17,7)	(15,9; 24,8)
Riska koeficients (95% TI)	0,833 (0,492; 1,412)		1,353 (0,954; 1,918)	
p-vērtība	0,4974		0,0890	
PFS				
Mēneši, vidēji	12,0	5,8	5,6	7,8
(95% TI)	(7,7; NN)	(4,5; 7,5)	(4,4; 7,4)	(6,7; 9,3)
Riska koeficients (95% TI)	0,433 (0,212; 0,884)		1,594 (1,079; 2,355)	
p-vērtība	0,0180		0,0183	
ORR				
%	61,1	30,4	36,2	48,7
(95% TI)	(43,5; 76,9)	(17,7; 45,8)	(26,5; 46,7)	(37,2; 60,3)
Varbūtību attiecība (95% TI)	3,460 (1,375; 8,707)		0,606 (0,328; 1,119)	
p-vērtība	0,0081		0,1099	

TI = ticamības intervāls, FOLFOX4 = oksaliplātīns plus ilgstošas infūzijas veidā ievadāmais 5-FU/FS, ORR (*objective response rate*) = objektīvas atbildreakcijas rādītājs (pacienti, kuriem bija pilnīga atbildreakcija vai daļēja atbildreakcija), OS (*overall survival time*) = kopējā dzīvildze, PFS (*progression-free survival*) = dzīvildze bez slimības progresēšanas, NN = nav nosakāms

Izvērtējot drošumu pirmatnējā tipa (*wild-type*) RAS populācijā un RAS mutāciju populācijā, nekonstatēja jaunas drošuma atrades, kas saistītas ar Erbitux.

Iepriekš minēto informāciju par Erbitux apstiprina arī nesen veikti neatkarīgi kliniskie pētījumi, kas identificē RAS mutācijas kā negatīvu prognostisku bioloģisko marķieri CRC pacientu ārstēšanai ar anti-EAFR terapiju (Douillard et al, 2013, Patterson et al, 2013, Schwartzberg et al, 2013, Seymour et al, 2013, Stintzing et al, 2013).

Apstiprinātās terapeitiskās indikācijas ir mainītas, lai mazinātu risku un negatīvo ietekmi pacientiem, kuriem bez KRAS 2. eksona mutācijas ir arī RAS mutācijas.

Sīkāka informācija

Terapeitiskās indikācijas būs šādas:

Erbix ir paredzēts pacientu ārstēšanai, kuriem ir epidermas augšanas faktora receptorus (EAFR) ekspresējošs RAS pirmatnēja tipa (*wild-type*) metastātisks kolorektāls vēzis

- kombinācijā ar irinotekānu saturošu ķīmijterapiju,
- pirmās līnijas terapijai kombinācijā ar FOLFOX,
- monoterapijas veidā pacientiem, kuriem bijusi neveiksmīga ārstēšana ar oksaliplatīnu un irinotekānu saturošām terapijas shēmām un kuri nepanes irinotekānu.

Aicinājums ziņot par blakusparādībām

Veselības aprūpes speciālistiem jāziņo par novērotām varbūtējām blakusparādībām saistībā ar Erbix lietošanu saskaņā ar zāļu blakusparādību ziņošanas noteikumiem Latvijā.

Atgādinām, ka veselības aprūpes speciālistiem par zāļu blakusparādībām jāziņo Zāļu valsts aģentūrai (ZVA), zvanot pa tālr. +371 67078442, sūtot pa faksu +371 67078428 vai sūtot „Ziņojums par zāļu blakusparādību”, izmantojot veidlapu, pa pastu uz adresi Jersikas iela 15, Rīga, LV-1003. Ziņojumus iespējams nosūtīt arī ar interneta starpniecību no ZVA mājaslapas www.zva.gov.lv > Vertikālā sleja lapas labajā pusē > 1. Izvēle „Ziņot par zāļu blakusparādību”.

Merck KGaA pārstāvniecība Latvijā:

SIA Merck Serono, Dunties iela 23A, Rīga, LV-1005, tālr. +371 67152500

e- pasts: baltic-info@merckserono.net

Pielikumi

1. pielikums Papildinātais zāļu apraksts
2. pielikums Atsauces

Ar cieņu



Dr. Kristīne Balcere
Medicīnas konsultante

Atsauces

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*.