

Beograd, avgust 2015.

**Pismo zdravstvenim radnicima o važnosti utvrđivanja „wild-type“ *RAS* gena (egzoni 2, 3 i 4 *KRAS* i *NRAS*) pre započinjanja terapije lekom Erbitux (cetuksimab)**

Poštovani,

Kompanija Merck Serono u saradnji sa Agencijom za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) želi da Vas obavesti o važnoj izmeni odobrene terapijske indikacije leka Erbitux za metastatski kolorektalni karcinom (mCRC).

**Sažetak**

- Pre početka terapije lekom Erbitux neophodno je dokazati prisustvo „wild-type“ *RAS* gena (egzoni 2, 3 i 4 *KRAS* i *NRAS*). *RAS* mutacioni status (egzoni 2, 3 i 4 *KRAS* i *NRAS*) potrebno je odrediti u laboratoriji sa iskustvom, korišćenjem validirane metode.
- Pre početka terapije lekom Erbitux do sada je bilo potrebno odrediti *KRAS* mutacioni status na egzonu 2, međutim dodatni podaci su ukazali da je takođe neophodno dokazati prisustvo „wild-type“ *RAS* gena (egzoni 2, 3 i 4 *KRAS* i *NRAS*).
- Kod pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom koji su primali lek Erbitux u kombinaciji sa hemioterapijom FOLFOX4, a čiji tumori pokazuju *RAS* mutacije (egzoni 2, 3 i 4 *KRAS* i *NRAS*) uočeno je manje ukupno preživljavanje (*overall survival*, OS), preživljavanje bez progresije bolesti (*progression-free survival*, PFS) i udeo pacijenata sa povoljnim objektivnim odgovorom (*objective response rate*, ORR) u odnosu na pacijente koji su primali samo protokol FOLFOX4.
- Od sada je kontraindikovana primena leka Erbitux u kombinaciji s hemioterapijom koja sadrži oksaliplatin (npr. FOLFOX4) kod pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom čiji tumori imaju *RAS* mutaciju (egzoni 2, 3 i 4 *KRAS* i *NRAS*) ili je *RAS* mutacioni status nepoznat.

Informacije o leku Erbitux ažurirane su kako bi se uvrstile ove važne informacije (videti Prilog 1).

**Dodatne informacije**

Ažuriranje informacija o propisivanju i uključivanje dodatnih *RAS* mutacija zasniva se na retrospektivnoj analizi podataka iz randomizovane multicentrične studije faze 2 u kojoj je ispitivana primena leka Erbitux u kombinaciji sa FOLFOX4, u odnosu na primenu samo protokola FOLFOX4 kod pacijenata sa prethodno nelečenim mCRC-om (OPUS studija EMR 62202-047). OPUS studija uključila je 337 pacijenata, od kojih je 179 pacijenata imalo *KRAS* „wild-type“ status tumora (na egzonu 2). Incidenca dodatnih *RAS* mutacija unutar populacije „wild-type“ *KRAS* egzona 2 iznosila je 30,5%.

Isključenjem pacijenata čiji su tumori imali dodatne mutacije na *NRAS* egzonima 2, 3 i 4 i *KRAS* egzonima 3 i 4 iz populacije *KRAS* „wild-type“ na egzonu 2, došlo je do poboljšanja kliničkih ishoda. Sa druge strane, utvrđeno je da pacijenti čiji tumori imaju *RAS* mutacije (uključujući i one izvan egzona 2 *KRAS*), a bili su lečeni lekom Erbitux i FOLFOX4 protokolom imaju smanjeno preživljavanje, PFS i ORR, nego da su bili lečeni samo protokolom FOLFOX4.