



Министерство здравоохранения
Российской Федерации



223789

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)**

Славянская пл. 4, стр. 1, Москва, 109074
Телефон: (495) 698 45 38; 698 15 74

Субъекты обращения
лекарственных средств

15.05.2014 № 014-692/14

На № _____ от _____

О новых данных по безопасности
лекарственного препарата
Эрбитукс

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения в рамках исполнения государственной функции по мониторингу безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации, сообщает следующее.

Росздравнадзор доводит до сведения специалистов здравоохранения письмо представительства компании «Арес Трейдинг С.А.» о новых данных по безопасности лекарственного препарата Эрбитукс.

Приложение: на 4 л. в 1 экз.

Врио руководителя

М.А. Мурашко

Представительство Арес Трейдинг С.А. в России - Отделение Мерк Сероно С.А.
ул. Смольная 24Д, 125445 Москва, тел. (495)937 33 04, фак: (495) 9373305

**Информация для медицинских работников
о важности подтверждения дикого (немутантного) статуса
генов *RAS* (экзоны 2, 3 и 4 генов *KRAS* и *NRAS*) до начала
терапии препаратом Эрбитукс® (цетуксимаб)**

Уважаемые специалисты здравоохранения,

Компания Merck Serono информирует Вас о следующих изменениях в зарегистрированных показаниях к применению препарата Эрбитукс® при метастатическом колоректальном раке (МКРР). Данное изменение было одобрено Европейским агентством по лекарственным препаратам (EMA) и компания Merck Serono в настоящее время ожидает его одобрения регуляторными органами других стран (в том числе и в России), где препарат Эрбитукс® присутствует на рынке. Поскольку данное изменение может оказать влияние на безопасность терапии, компания Merck Serono приняла решение заблаговременно проинформировать о нем медицинских работников.

Резюме

- Перед началом терапии препаратом Эрбитукс® необходимо подтвердить отсутствие мутаций (дикий тип) генов *RAS* (экзоны 2, 3 и 4 генов *KRAS* и *NRAS*) в опухоли. Определение статуса мутаций в генах *RAS* (экзоны 2, 3 и 4 генов *KRAS* и *NRAS*) должно осуществляться лабораторией, имеющей опыт выполнения таких исследований и использующей валидированный аналитический метод.
- Ранее до начала терапии препаратом Эрбитукс® необходимо было подтвердить дикий тип гена *KRAS* (экзон 2), однако полученные позднее данные свидетельствуют о том, что для реализации эффекта данного препарата необходимо также наличие дикого типа генов *RAS* как указано выше.
- У пациентов с мутациями генов *RAS* (экзоны 2, 3 и 4 генов *KRAS* и *NRAS*), получавших препарат Эрбитукс® в комбинации с FOLFOX4, отмечалось уменьшение выживаемости без прогрессирования (ВБП), общей выживаемости

Представительство Арес Трейдинг С.А. в России - Отделение Мерк Сероно С.А.
ул. Смольная 24Д, 125445 Москва, тел. (495)937 33 04, факс: (495) 9373305

(ОВ), и частоты объективного ответа (ЧОЭ) по сравнению с пациентами, получавшими только химиотерапию FOLFOX4.

• В настоящее время **противопоказанием** к применению препарата Эрбитукс® в комбинации с оксалиплатин-содержащей химиотерапией (например, FOLFOX4) у пациентов с мКРР является наличие мутаций генов *RAS* (экзоны 2, 3 и 4 генов *KRAS* и *NRAS*), а также с неизвестный статус генов *RAS*.

Общая информация

Обновление инструкции по медицинскому применению и включение определения дополнительных мутаций генов *RAS* основано на результатах ретроспективного подгруппового анализа данных рандомизированного многоцентрового исследования 2 фазы (исследование OPUS, EMR 62202-047), в котором выполнялось сравнение применения препарата Эрбитукс® в комбинации с химиотерапией FOLFOX4 и только химиотерапии FOLFOX4 в качестве терапии первой линии у пациентов с мКРР. В исследование OPUS было включено 337 пациентов, из них у 179 был определен *KRAS* дикого типа (экзон 2). Частота дополнительных мутаций в генах *RAS* у популяции пациентов с диким типом гена *KRAS* (экзон 2) составила 30,5 %.

После исключения пациентов, имеющих дополнительные мутации в генах *NRAS* (экзоны 2, 3 и 4) и *KRAS* (экзоны 3 и 4), из популяции пациентов с диким типом *KRAS* (экзон 2) отмечалось улучшение показателей эффективности лечения. Напротив, у пациентов, имеющих мутации в генах *RAS* (в том числе помимо *KRAS* в экзоне 2) и получавших препарат Эрбитукс® в комбинации с химиотерапией FOLFOX4, отмечались снижение выживаемости без прогрессирования (ВБП), общей выживаемости (ОВ) и частоты объективного ответа (ЧОО) по сравнению с аналогичными показателями у пациентов, получавших только химиотерапию FOLFOX4.

Данные по эффективности, полученные в этом исследовании, суммированы в приведенной ниже таблице.

Представительство Арес Трейдинг С.А. в России - Отделение Мерк Сероно С.А.
ул. Смольная 24Д, 125445 Москва, тел. (495)937 33 04, факс: (495) 9373305

Показатель	Популяция с <i>RAS</i> дикого типа		Популяция с мутацией <i>RAS</i>	
	Цетуксимаб + FOLFOX4 (N=36)	FOLFOX4 (N=46)	Цетуксимаб + FOLFOX4 (N=94)	FOLFOX4 (N=78)
ОВ				
Месяцы, медиана (95 % ДИ)	20,7 (18,2; 26,8)	17,8 (12,4; 23,9)	13,4 (11,1; 17,7)	17,8 (15,9; 24,8)
Отношение рисков (95 % ДИ)	0,833 (0,492; 1,412)		1,353 (0,954; 1,918)	
р	0,4974		0,0890	
ВБП				
Месяцы, медиана (95 % ДИ)	12,0 (7,7; NE)	5,8 (4,5; 7,5)	5,6 (4,4; 7,4)	7,8 (6,7; 9,3)
Отношение рисков (95 % ДИ)	0,433 (0,212; 0,884)		1,594 (1,079; 2,355)	
р	0,0180		0,0183	
ЧОО				
% (95 % ДИ)	61,1 (43,5; 76,9)	30,4 (17,7; 45,8)	36,2 (26,5; 46,7)	48,7 (37,2; 60,3)
Отношение шансов (95 % ДИ)	3,460 (1,375; 8,707)		0,606 (0,328; 1,119)	
р	0,0081		0,1099	

ДИ – доверительный интервал; ЧОО – частота объективного ответа (полного и частичного); ОВ – общая выживаемость; ВБП – выживаемость без прогрессирования; NE – невозможно оценить.

При оценке безопасности новых сигналов безопасности препарата Эрбитукс® при его применении у пациентов, имеющих дикий тип генов *RAS* и мутантный тип генов *RAS*, выявлено не было.

Приведенные выше данные были подтверждены результатами недавно проведенных независимых клинических исследований, которые показали, что мутации генов *RAS* оказывают негативное влияние на результаты терапии ингибиторами EGFR у пациентов с КРП (Douillard et al., 2013; Patterson et al., 2013; Schwartzberg et al., 2013; Seymour et al., 2013; Stintzing et al., 2013).

В связи с этим, с целью снижения риска отрицательного влияния препарата Эрбитукс® на результаты терапии у пациентов, имеющих мутации генов *RAS*, помимо мутации гена *KRAS* (экзон 2), зарегистрированные показания к применению препарата Эрбитукс® были изменены.

Список литературы

- 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).

Представительство Арес Трейдинг С.А. в России - Отделение Мерк Сероно С.А.
ул. Смольная 24Д, 125445 Москва, тел. (495)937 33 04, фак: (495) 9373305

- 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.

Софья Котелевцева
Руководитель Регуляторного отдела

A handwritten signature in black ink, appearing to be the name of the official mentioned in the text.

28 апреля 2014 г.