

CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE
CABINET PREȘEDINTE

Calea Călărașilor nr. 248, Bloc S19, Sector 3, București
E-mail: cabinet_președinte@casan.ro. Tel. 0372/309.270, Fax 0372/309.231

CBI/196/14.01.2014

CABINETUL NAȚIONAL
DE ASIGURĂRI SOCIALE
DE SĂNĂTATE CARAN-SEVERIN
NR. INTRARE 618
DATA 14.01.2014

Către,
Casa de Asigurări de Sănătate

În atenția,
Doamnei/Domnului Președinte - Director General

În conformitate cu adresa M.S. nr. 6800E/09.11.2013, înregistrată la C.N.A.S., Serviciul medical – DMSSM cu nr. 5252/12.12.2013 vă aducem la cunoștință măsurile întreprinse de Agenția Europeană a Medicamentului (EMA), Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM) pentru informarea corpului medical cu privire la importanța stabilirii statusului **RAS de tip salbatic**, înaintea începerii tratamentului cu medicamentul **Erbix (cetuximab)**.

Vă rugăm să luați măsuri de informare a furnizorilor de servicii medicale prin afișarea pe pagina electronică a casei de asigurări de sănătate, în loc vizibil, a documentului „Comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății privind importanța stabilirii statusului **RAS de tip salbatic** înaintea începerii tratamentului cu medicamentul **Erbix (cetuximab)**”.

Anexăm în fotocopie documentul respectiv.

Cu stimă,

PREȘEDINTE

Cristian Silviu Buzoi



Comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății

privind importanța stabilirii statusului genelor *RAS*

de tip sălbatic (exonii 2, 3 și 4 ai genelor *KRAS* și *NRAS*)

înaintea începerii tratamentului cu medicamentul Erbitux (cetuximab)

Stimate profesionist din domeniul sănătății,

De comun acord cu Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) și cu Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, compania Merck Serono dorește să vă informeze cu privire la modificarea indicației terapeutice aprobate pentru medicamentul Erbitux în cancerul colorectal metastatic.

Rezumat

- Înainte de inițierea tratamentului cu medicamentul Erbitux, este necesară demonstrarea existenței statusului *RAS* (exonii 2, 3 și 4 ai genelor *KRAS* și *NRAS*) de tip sălbatic. Statusul mutațional *RAS* (exonii 2, 3 și 4 ai genelor *KRAS* și *NRAS*) trebuie determinat de către un laborator cu experiență, care utilizează o metodă de testare validată.
- Statusul genei *KRAS*, exonul 2, de tip sălbatic este deja cerut pentru inițierea tratamentului cu medicamentul Erbitux, dar au apărut date suplimentare care au demonstrat și necesitatea stabilirii statusului *RAS* de tip sălbatic, conform definiției de mai sus, pentru ca medicamentul Erbitux să fie activ.
- La pacienții cu mutații *RAS* (exonii 2, 3 și 4 ai genelor *KRAS* și *NRAS*), cărora li s-a administrat medicamentul Erbitux în asociere cu chimioterapia FOLFOX4, s-au evidențiat valori inferioare ale supraviețuirii globale, ale supraviețuirii fără progresia bolii și ratelor de răspuns obiectiv, comparativ cu cei cărora li s-a administrat FOLFOX4 ca monoterapie.
- Contraindicația administrării medicamentului Erbitux în asociere cu scheme chimioterapice care conțin oxaliplatină (de exemplu, FOLFOX4) se aplică în prezent tuturor pacienților cu cancer colorectal metastatic care prezintă gena *RAS* mutantă (exonii 2, 3 și 4 ai genelor *KRAS* și *NRAS*) sau la care statusul genei *RAS* este necunoscut.

Informațiile despre medicament referitoare la medicamentul Erbitux au fost actualizate în scopul comunicării acestor informații importante (vezi Anexa 1).

Informații de fond

Actualizarea informațiilor privind prescrierea și includerea mutațiilor *RAS* suplimentare se bazează pe o analiză retrospectivă a subsetului de date provenite dintr-un studiu de fază 2, multicentric, randomizat (studiul OPUS EMR 62202-047) al medicamentului Erbitux plus FOLFOX4, comparativ cu monoterapia cu FOLFOX4 la pacienți cu cancer colorectal metastatic netratat anterior. Studiul OPUS a inclus 337 de pacienți, dintre care 179 de pacienți cu status tumoral cu genă *KRAS* (exon 2) de tip sălbatic. Incidența mutațiilor *RAS* suplimentare la populația cu exon 2 al genei *KRAS* de tip sălbatic a fost de 30,5%.

În cazul excluderii din populația cu exon 2 al genei *KRAS* de tip sălbatic a pacienților cu mutații suplimentare la nivelul exonilor 2, 3 și 4 ai genei *NRAS* și la nivelul exonilor 3 și 4 ai genei *KRAS*, rezultatele privitoare la eficacitate par să se îmbunătățească. Pe de cealaltă parte, s-a evidențiat faptul că pacienții cu mutații *RAS* (inclusiv și în afară de exonul 2 al genei *KRAS*) cărora li s-a administrat tratament cu medicamentul Erbitux plus FOLFOX4, au prezentat valori inferioare ale supraviețuirii globale, supraviețuirii fără progresia bolii și ratelor de răspuns obiectiv, comparativ cu cei cărora li s-a administrat FOLFOX4 ca monoterapie.

În tabelul de mai jos se prezintă datele obținute în acest studiu privitor la eficacitate:

Variabilă/statistică	Populația cu genă <i>RAS</i> de tip sălbatic		Populația cu genă <i>RAS</i> mutantă	
	Cetuximab plus FOLFOX4 (N=36)	FOLFOX4 (N=46)	Cetuximab plus FOLFOX4 (N=94)	FOLFOX4 (N=78)
Supraviețuire globală				
Luni (valoarea mediană)	20,7	17,8	13,4	17,8
(IÎ 95%)	(18,2; 26,8)	(12,4; 23,9)	(11,1; 17,7)	(15,9; 24,8)
Risc relativ (IÎ 95%)	0,833	(0,492; 1,412)	1,353	(0,954; 1,918)
valoare p		0,4974		0,0890
Supraviețuire fără progresia bolii				
Luni (valoarea mediană)	12,0	5,8	5,6	7,8
(IÎ 95%)	(7,7; NE)	(4,5; 7,5)	(4,4; 7,4)	(6,7; 9,3)
Risc relativ (IÎ 95%)	0,433	(0,212; 0,884)	1,594	(1,079; 2,355)
valoare p		0,0180		0,0183
Rata de răspuns obiectiv				
%	61,1	30,4	36,2	48,7
(IÎ 95%)	(43,5; 76,9)	(17,7; 45,8)	(26,5; 46,7)	(37,2; 60,3)
Raportul riscului (IÎ 95%)	3,460	(1,375; 8,707)	0,606	(0,328; 1,119)
valoare p		0,0081		0,1099

IÎ = interval de încredere, FOLFOX4 = oxaliplatină plus 5-fluorouracil/acid folinic în perfuzie continuă, rata de răspuns obiectiv (pacienți cu răspuns complet sau parțial), NE = nu se poate estima

În cadrul comparației dintre populațiile cu genă *RAS* de tip sălbatic și cele cu genă *RAS* mutantă, evaluările privind siguranța nu au evidențiat date noi de siguranță, care să poată fi atribuite medicamentului Erbitux.

În plus, datele de mai sus privind medicamentul Erbitux sunt confirmate și de studii clinice independente efectuate recent, care au implicat mutațiile *RAS* ca biomarkeri predictivi negativi ai tratamentului cu anti-RFCE în cancerul colorectal (Douillard et al, 2013, Patterson et al, 2013, Schwartzberg et al, 2013, Seymour et al, 2013, Stintzing et al, 2013).

Prin urmare, indicațiile terapeutice aprobate pentru medicamentul Erbitux au fost modificate, în vederea diminuării riscului unui impact negativ asupra pacienților care prezintă mutații *RAS* în afară de exonul 2 al genei *KRAS*.

Informații suplimentare

Indicația terapeutică va cuprinde:

Medicamentul Erbitux este indicat pentru tratamentul pacienților cu cancer colorectal metastatic, care prezintă gena *RAS* de tip sălbatic și care exprimă receptorul pentru factorul de creștere epidermică (RFCE)

- în asocieri cu chimioterapie pe bază de irinotecan,
- ca tratament de primă linie, în asocieri cu FOLFOX,
- în monoterapie, la pacienții la care terapia pe bază de oxaliplatină și irinotecan a eșuat și care prezintă intoleranță la irinotecan.

Apel la raportarea reacțiilor adverse:

Este important să raportați orice reacții adverse suspectate, asociate cu administrarea medicamentului Erbitux, către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (www.anm.ro), în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, prin intermediul „Fișei pentru raportarea spontană a reacțiilor adverse la medicamente”, disponibilă pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale/Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă

sau prin fax către:

Centrul Național de Farmacovigilență
Str. Aviator Sănătescu, Nr. 48, Sector 1, București, România
fax nr: +40 213 163 497

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, la următoarele date de contact:

Merck România S.R.L.
tel nr.: +40 735 835 527 , +40 722 225 266, +40729 883 897
fax: +40 213198848
e-mail drug.safety.romania@merckserono.net
Persoane de contact: Alexandra Nastasescu și Adina Dan

Ancxe

Anexa 1 Versiunea actualizată a informațiilor despre medicament
Anexa 2 Referințe

Anexa 2

Referințe

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.



CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE
CABINET PREȘEDINTE

Calea Călărașilor nr. 248, Bloc S19, Sector 3, București
E-mail: cabinet_președinte@casan.ro. Tel. 0372/309.270, Fax 0372/309.231

CBI.197.14.01.2/4

Către,
Casa de Asigurări de Sănătate

În atenția,
Doamnei/Domnului Președinte - Director General

În conformitate cu adresa M.S. nr. 32717E/09.11.2013, înregistrată la C.N.A.S., Serviciul medical – DMSSM cu nr. 5253/12.12.2013 vă aducem la cunoștință măsurile întreprinse de Agenția Europeană a Medicamentului (EMA), Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM) pentru informarea corpului medical cu privire la interzicerea tratării pacienților cu HVB, activa, curenta cu medicamentul **Arzerra (ofatumumab)**, ARZERRA 1000mg, W57375001 și ARZERRA 100mg W55663001 - GLAXO GROUP LTD. - MAREA BRITANIE .

Vă rugăm să luați măsuri de informare a furnizorilor de servicii medicale prin afișarea pe pagina electronică a casei de asigurări de sănătate, în loc vizibil, a documentului „Comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății privind interzicerea tratării pacienților cu HVB activa, curenta cu medicamentul **Arzerra (ofatumumab)**”.

Anexăm în fotocopie documentul respectiv.

Cu stimă,

PREȘEDINTE

Cristian Silviu Busoi



Decembrie 2013

Comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății privind medicamentul ARZERRA (ofatumumab): verificarea tuturor pacienților în vederea depistării virusului hepatitei B înainte de administrarea tratamentului

Stimate profesionist din domeniul sănătății,

De comun acord cu Agenția Europeană a Medicamentului și cu Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, compania GlaxoSmithKline dorește să transmită informații profesioniștilor din domeniul sănătății privitor la noi recomandări referitoare la depistarea virusului hepatitei B (VHB) înainte de administrarea tratamentului cu ofatumumab.

Rezumat:

- Ca urmare a cazurilor de infecție cu VHB și de reactivare a hepatitei B la unii pacienți tratați cu anticorpi monoclonali anti-CD20, în momentul de față se recomandă ca toți pacienții să fie verificați în vederea depistării infecției cu VHB înainte de începerea tratamentului cu ofatumumab.
- Pacienții cu hepatită B activă/curentă nu trebuie tratați cu ofatumumab.
- Pacienții cu serologie pozitivă a hepatitei B (dar care nu prezintă forma activă/curentă a bolii) trebuie consultați de către un medic specialist în boli hepatice, în vederea monitorizării și inițierii terapiei antivirale pentru VHB.
- În cazul pacienților la care VHB s-a reactivat în timpul tratamentului cu ofatumumab, acesta precum și orice tip de chemoterapie asociat trebuie întrerupte imediat, instituidu-se tratamentul adecvat.

Informații suplimentare:

O evaluare recentă efectuată de Autoritatea SUA pentru Medicamente și Alimente (Food and Drug Administration = FDA) împreună cu un sponsor farmaceutic relevant asupra anticorpilor monoclonali anti-CD20, a arătat că, la unii pacienți tratați cu medicamente clasificate ca anticorpi citolitici anti-CD20, inclusiv ofatumumab, s-a constatat apariția

infecției cu VHB și reactivarea hepatitei B, care conduce în unele cazuri la hepatită fulminantă, insuficiență hepatică și deces.

S-au raportat cazuri la pacienți depistați cu antigen de suprafață al virusului hepatitei B (AgHBs) pozitiv precum și la pacienți depistați pozitiv cu anticorpi față de antigenul central al virusului hepatitei B (anti-HBc), dar negativ pentru AgHBs. Reactivarea a apărut și la pacienți la care infecția cu hepatită B se vindecase (și anume AgHBs negativ, anti-HBc pozitiv și anticorpi față de antigenul de suprafață al virusului hepatitei B pozitiv).

În momentul de față, înainte de începerea tratamentului cu ofatumumab pentru toate indicațiile, se recomandă efectuarea testelor de depistare a VHB la toți pacienții (nu numai la cei care prezintă risc de infecție cu VHB). Pacienții care prezintă dovezi ale unei infecții anterioare cu VHB trebuie consultați de către un medic specialist în boli hepatice în vederea monitorizării și inițierii terapiei antivirale împotriva VHB.

Informațiile despre medicamentul Arzerra au fost actualizate în vederea introducerii acestei noi recomandări (a se vedea Anexa).

Apel la raportarea de reacții adverse

Este important să raportați orice reacții adverse suspectate asociate cu administrarea medicamentului Arzerra 100 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă/Arzerra 1000 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă, către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (www.anm.ro), în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, prin intermediul „Fișei pentru raportarea spontană a reacțiilor adverse la medicamente”, disponibilă pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, la secțiunea Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă sau

prin fax către:

Centrul Național de Farmacovigilență

Str. Aviator Sănătescu, nr. 48,
Sector 1, București, România,
Fax: +40 213 163 497
e-mail: adr@anm.ro

sau către:

Reprezentanții medicali ai companiei GlaxoSmithKline România sau direct, pe adresele de e-mail: farmacovigilenta.romania@gsk.com, medical.ro@gsk.com sau pe pagina web www.gsk.ro. În calitate de deținător al Autorizației de Punere pe Piață, compania GSK România va asigura raportarea acestora către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, în conformitate cu reglementările în vigoare.

14-01-14;16:35 ;cnas
14 12 10710107
Caias Sever III
70072000210
7021.0100407
Pentru întrebări și informații suplimentare, vă rugăm să contactați compania
GlaxoSmithKline (GSK) România:

Opera Business Centre
Str. Costache Negri, nr. 1-5, sector 5
cod 050552, București
tel. 021 3028 208
fax 021 3028 259
Departamentul Medical GlaxoSmithKline (GSK) România
e-mail: medical.ro@gsk.com

Vă mulțumesc pentru colaborare,

Dr. Dana Mihaela Constantinescu,
Medical & Regulatory Director
GlaxoSmithKline (GSK) România

Anexă: rezumatul caracteristicilor produsului