MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: RAMUCIRUMABUM

INDICAȚIE: în asociere cu paclitaxel este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu neoplasm gastric în stadiu avansat sau adenocarcinom de joncţiune eso-gastrică care prezintă progresia bolii după chimioterapie anterioară pe bază de săruri de platină și fluoropirimidină

Data depunerii dosarului	**23.02.2021**
Numărul dosarului	**4194**

PUNCTAJ: 90

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Ramucirumabum

1.2. DC: Cyramza 10 mg/ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă

1.3 Cod ATC: L01XC21

1.4 Data eliberării APP: 19.12.2014

1.5. Deținătorul de APP: Eli Lilly Nederland B.V.Olanda

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut cu indicație terapeutică nouă

1.7. Forma farmaceutică:

ația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluţie perfuzabilă
Concentraţie	10 mg/ml
Calea de administrare	Intravenoasă în perfuzie lentă după diluare
Mărimea ambalajului	Ambalaj x 2 flacoane a 10 ml

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1165 din 24.06.2020 :

Preţul cu amănuntul pe ambalaj	**3686,58 lei**
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	**184,32 lei**

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicaţie terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Cyramza în asociere cu paclitaxel este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu neoplasm gastric în stadiu avansat sau adenocarcinom de joncţiune eso-gastrică care prezintă progresia bolii după chimioterapie anterioară pe bază de săruri de platină și fluoropirimidină.	*Cyramza în asociere cu paclitaxel* Doza recomandată de ramucirumab este de 8 mg/kg în zilele 1 şi 15 ale unui ciclu de 28 de zile, înainte de administrarea perfuziei cu paclitaxel. Doza recomandată de paclitaxel este de 80 mg/m^2 administrată în perfuzie intravenoasă pe durata a aproximativ 60 de minute în zilele 1, 8 şi 15 ale unui ciclu de 28 de zile. Înainte de fiecare perfuzie cu paclitaxel, pacienţilor trebuie să li se efectueze hemograma completă şi biochimia sangvină în vederea evaluării funcţiei hepatice.	Se recomandă continuarea tratamentului până la progresia bolii sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile.

Grupuri speciale de pacienţi

Vârstnici

În studiile pivot au existat dovezi restrânse că pacienţii cu vârsta ≥ 65 de ani sunt expuşi unui risc crescut de evenimente adverse comparativ cu pacienţii cu vârsta sub 65 de ani. Nu se recomandă reducerea dozei.

Insuficienţă renală

Nu s-au efectuat studii formale cu Cyramza la pacienţii cu insuficienţă renală. Datele clinice sugerează că nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară, moderată sau severă. Nu se recomandă reducerea dozei.

Insuficienţă hepatică

Nu s-au efectuat studii formale cu Cyramza la pacienţii cu insuficienţă hepatică. Datele clinice sugerează că nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienţii cu insuficiență hepatica ușoară sau moderată. Nu sunt disponibile date privind administrarea ramucirumab la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă. Nu se recomandă reducerea dozei.

Populația pediatrică

Siguranţa şi eficacitatea Cyramza la copii şi adolescenţi (cu vârsta <18 ani) nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date. Ramucirumab nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenţi în indicațiile neoplasm gastric în stadiu avansat sau adenocarcinom gastro-esofagian, adenocarcinom al colonului și rectului, carcinom pulmonar și carcinom hepatocelular.

2. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe evaluarea beneficiului terapeutic – HAS

HAS a acordat aviz favorabil rambursării ramucirumab în tratamentul pacienţilor adulţi cu neoplasm gastric în stadiu avansat sau adenocarcinom de joncţiune eso-gastrică care prezintă progresia bolii după chimioterapie anterioară pe bază de săruri de platină și fluoropirimidină, concluzionând ca asocierea oferă un beneficiu real moderat (conform avizului Comisiei de Transparență din data de 17 iunie 2015).

2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate

2.2.1. NICE

NICE a concluzionat că ramucirumab în asociere cu paclitaxel pentru indicația de la punctul 1.9. nu este o utilizare rentabilă a resurselor NHS.

2.2.2. SMC

În absența unei solicitări pentru evaluare din partea titularului autorizației de punere pe piață, Ramucirumab (Cyramza) nu este recomandat pentru utilizare în cadrul NHS Scotland.

2.2.3. IQWIG

Raportul de evaluare al IQWIG publicat pe site la data de 01.08.2016 concluzionează că tratamentul ramucirumab plus paclitaxel pentru indicația de la punctul 1.9 nu face dovada unor beneficii suplimentare.

2.2.4. G-BA

La data de 11.01.2017 G-BA a publicat în Monitorul Federal raportul de evaluare al tratamentului ramucirumab + paclitaxel pentru indicația de la punctul 1.9. și a concluzionat că terapia conferă un beneficiu suplimentar minor raportat la terapia comparativă adecvată.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în minimum 14 din statele member ale UE şi Marea Britanie

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Ramucirumabum este rambursat pentru indicaţia de la punctul 1.9. în **21** de state membre ale Uniunii Europene, după cum urmează: Austria, Belgia, Bulgaria, Cipru, Croația, Republica Cehă, Danemarca, Finlanda, Franța, Grecia, Germania, Italia, Luxemburg, Lituania, Malta, Olanda, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia și Ungaria.

3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente:
(i) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă.
(ii) evaluarea EUnetHTA pe indicaţia depusă;

(i) Reprezentantul legal al DAPP a depus la dosar autorizația ***studiului clinic RAINBOW***, protocol: IMCL CP 12-0922, desfășutat în 3 clinici de pe teritoriul României, respectiv: Institutul Clinic Fundeni, Centrul de Medicină Internă-Nefrologie, București; Spitalul Clinic Județean de Urgențe „Sf. Spiridon”, Secția Oncologie Medicală, Iași; SC Mediclass Sananova SRL, București.

Pacienții români incluși în studiu au fost în număr de 14, distribuiți în mod egal în cele 2 brațe de tratament, respectiv 7 pacienți în brațul ramucirumab plus paclitaxel și 7 pacienți în brațul placebo plus paclitaxel, conform raportului final al studiului clinic.

Studiul RAINBOW este un studiu de fază 3 randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care compară tratamentul ramucirumab 8 mg/kg (administrat în zilele 1 și 15) plus paclitaxel 80 mg/m^2 (administrat în zilele 1, 8 și 15) cu placebo (administrat în zilele 1 și 15) plus paclitaxel (administrat în zilele 1, 8 și 15) la pacienții cu adenocarcinom gastric metastatic, refractar sau progresiv după terapia anterioară cu platină și fluoropirimidină.

Obiectivul principal al acestui studiu a fost de a demonstra eficacitatea tratamentului ramucirumab plus paclitaxel comparativ cu placebo plus paclitaxel, în ceea ce privește supraviețuirea generală, ca tratament de linia a doua pentru adenocarcinomul gastric metastatic sau adenocarcinom de joncţiune eso-gastrică (GEJ), după eșecul tratamentului cu săruri de platină și fluoropirimidină cu sau fără antraciclină (epirubicină sau doxorubicină).

Dintre obiectivele secundare enumerăm: evaluarea supraviețuirii fără progresia bolii (SFP), timpul până la progresia bolii în fiecare braț, rata răspunsului obiectiv din fiecare braț (RRO), precum și profilul de siguranță al ramucirumab în asociere cu paclitaxel.

În studiu au fost incluși un număr de 656 pacienți care au primit tratament, dintre care 327 au fost incluși în brațul ramucirumab plus paclitaxel și 329 în brațul placebo plus paclitaxel. Randomizarea a fost stratificată de regiunea geografică, de intervalul de timp până la progresia bolii raportat la iniţierea tratamentului de linia întâi (<6 luni sau ≥6 luni) şi de statusul măsurabil al tumorii. Cyramza în doză de 8 mg/kg sau placebo a fost administrat în perfuzie intravenoasă la interval de 2 săptămâni (în zilele 1 şi 15) dintr-un ciclu de 28 de zile. Paclitaxel în doză de 80 mg/m^2 a fost administrat în perfuzie intravenoasă în zilele 1, 8 şi 15 ale fiecărui ciclu de 28 de zile.

Majoritatea (75%) pacienţilor randomizaţi în studiu au utilizat anterior tratament combinat cu săruri de platină şi fluoropirimidină fără antracicline. Restul (25%) au utilizat anterior tratament combinat cu săruri de platină şi fluoropirimidină cu antracicline. Două treimi dintre pacienţi au prezentat progresia bolii pe durata tratamentului de linia întâi (66,8%). Datele demografice iniţiale şi caracteristicile clinice au fost în general echilibrate între cele două braţe: vârsta mediană a fost de 61 de ani; 71% dintre pacienţi au fost de sex masculin; 61% au fost caucazieni, 35% asiatici; valoarea SP ECOG a fost de 0 pentru 39% dintre pacienţi, 1 pentru 61% dintre aceştia; 81% dintre pacienţi au avut tumoră evaluabilă şi 79% au avut neoplasm gastric; 21% au avut adenocarcinom al JEG. Majoritatea pacienţilor (76%) au prezentat progresia bolii în interval de 6 luni după iniţierea tratamentului de linia întâi. În cazul pacienţilor trataţi cu Cyramza plus paclitaxel durata mediană a tratamentului a fost de 19 săptămâni, iar în cazul celor care au primit placebo plus paclitaxel durata mediană a fost de 12 săptămâni. Intensitatea mediană relativă a dozei de Cyramza a fost de 98,6%, iar în cazul placebo a fost de 99,6%. Intensitatea mediană relativă a dozei de paclitaxel a fost 87,7% în braţul de tratament cu Cyramza plus paclitaxel şi de 93,2% în cazul celui care a utilizat placebo plus paclitaxel. O proporţie similară de pacienţi au întrerupt tratamentul din cauza evenimentelor adverse: 12% dintre pacienţii trataţi cu Cyramza plus paclitaxel faţă de 11% dintre cei trataţi cu placebo plus paclitaxel. După întreruperea tratamentului, 47,9% dintre pacienţii care au utilizat Cyramza plus paclitaxel şi 46,0% dintre cei trataţi cu placebo plus paclitaxel au fost trataţi cu terapie antineoplazică sistemică.

A existat o îmbunătăţire semnificativă statistic a supravieţuirii generale, SG la pacienţii trataţi cu Cyramza plus paclitaxel comparativ cu cei trataţi cu placebo plus paclitaxel (RR 0,807; 95% IÎ: 0,678 – 0,962; p=0,0169). S-a

înregistrat o creştere a supravieţuirii mediane de 2,3 luni în favoarea braţului de tratament cu Cyramza plus paclitaxel: 9,63 luni în braţul de tratament cu Cyramza plus paclitaxel şi 7,36 luni în cel de tratament cu placebo plus paclitaxel. A existat o îmbunătăţire semnificativă statistic a supravieţuirii fără progresia bolii, SFP la pacienţii trataţi cu Cyramza plus paclitaxel comparativ cu cei care au utilizat placebo plus paclitaxel (RR 0,635; 95% IÎ: 0,536 – 0,752; p<0,0001). S-a înregistrat o creştere a SFP mediane de 1,5 luni în favoarea braţului de tratament cu Cyramza plus paclitaxel: 4,4 luni în braţul de tratament cu Cyramza plus paclitaxel şi 2,9 luni în cel de tratament cu placebo plus paclitaxel. Rata de răspuns obiectiv[RRO (răspuns complet [RC] + răspuns parţial [RP])] a fost semnificativ

îmbunătăţită la pacienţii trataţi cu Cyramza plus paclitaxel comparativ cu cei care au utilizat placebo plus paclitaxel (raportul probabilităţilor 2,140; 95% IÎ: 1,499 - 3,160; p=0,0001). Proporţia RRO în grupul de tratament cu Cyramza plus paclitaxel a fost de 27,9%, iar în cel de tratament cu placebo plus paclitaxel a fost de 16,1%. Îmbunătăţirea SG şi a SFP a fost observate constant în subgrupurile pre-specificate stabilite în funcţie de vârstă, sex, rasă şi în majoritatea celorlalte grupuri pre-specificate.

Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul nr.1.

Tabelul nr.1. Rezumatul datelor de eficacitate – studiul RAINBOW

	Cyramza plus paclitaxel N=330	**Placebo plus paclitaxel N=335**
Supravieţuirea globală, luni		
Mediana (95% IÎ)	9,6 (8,5, 10,8)	7,4 (6,3, 8,4)
Riscul relativ (95% IÎ)	0,807 (0,678, 0,962)	
Valoare p (test Log-Rank, stratificat)	0,02	
Supravieţuirea fără progresia bolii, luni		
Mediana (95% IÎ)	4,4 (4,2, 5,3)	2,9 (2,8, 3,0)
Riscul relativ (95% IÎ)	0,635 (0,536, 0,752)	
Valoare p (test Log-Rank, stratificat)	<0,0001	
Rata de răspuns obiectiv (RRO)		
Rată - procent (95% IÎ)	27,9 (23,3, 33,0)	16,1 (12,6, 20,4)
Raportul probabilităţilor	2,140 (1,449, 3,160)	
Valoarea p pentru stratificare conform CMH	0	

Abrevieri: IÎ = interval de încredere, RC= răspuns complet, RP= răspuns parţial, CMH= Cochran-Mantel-Haenszel

Datele de eficacitate în ceea ce privește supraviețuirea generală și supraviețuirea fără progresia bolii, precum și curbele Kaplan-Meier aferente, sunt prezentate mai jos.

Figura 1: Curbele Kaplan-Meier pentru supravieţuirea globală corespunzătoare tratamentului cu Cyramza plus paclitaxel şi cu placebo plus paclitaxel în studiul RAINBOW

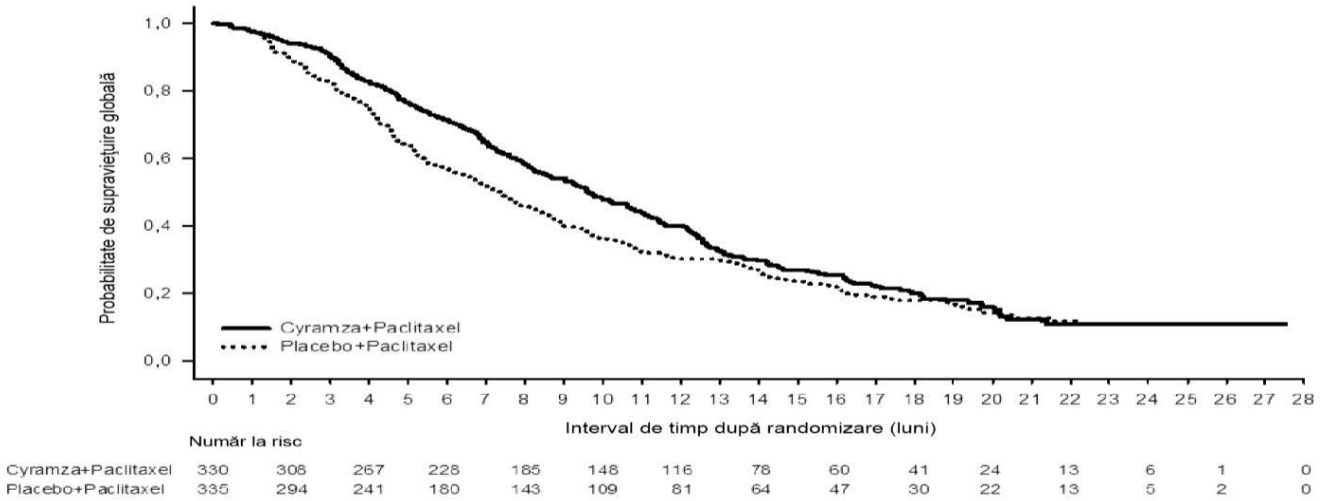
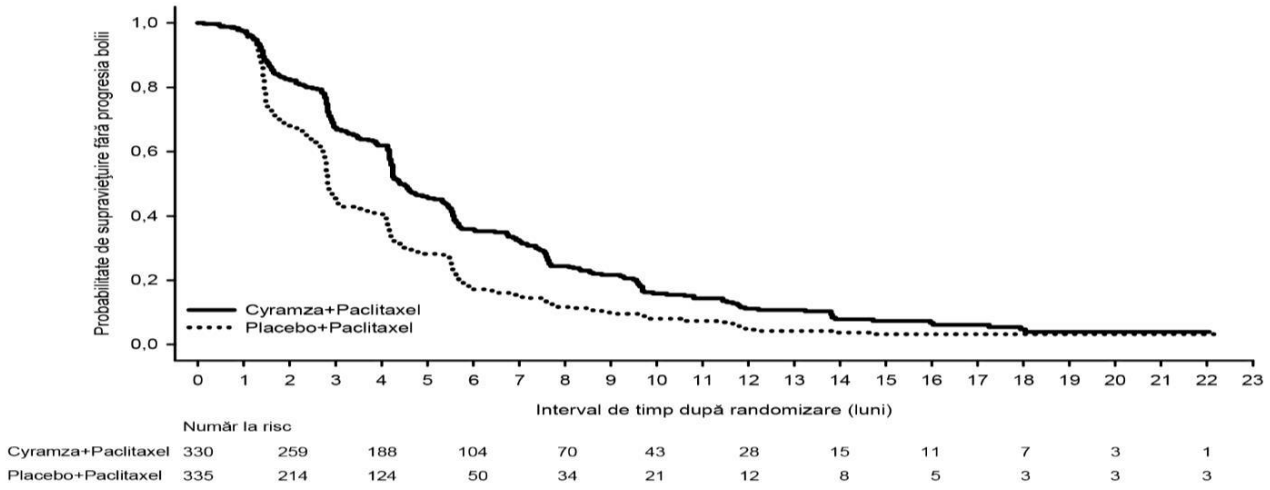


Figura 2: Curbele Kaplan-Meier pentru supravieţuirea fără progresia bolii corespunzătoare tratamentului cu Cyramza plus paclitaxel şi cu placebo plus paclitaxel în studiul RAINBOW

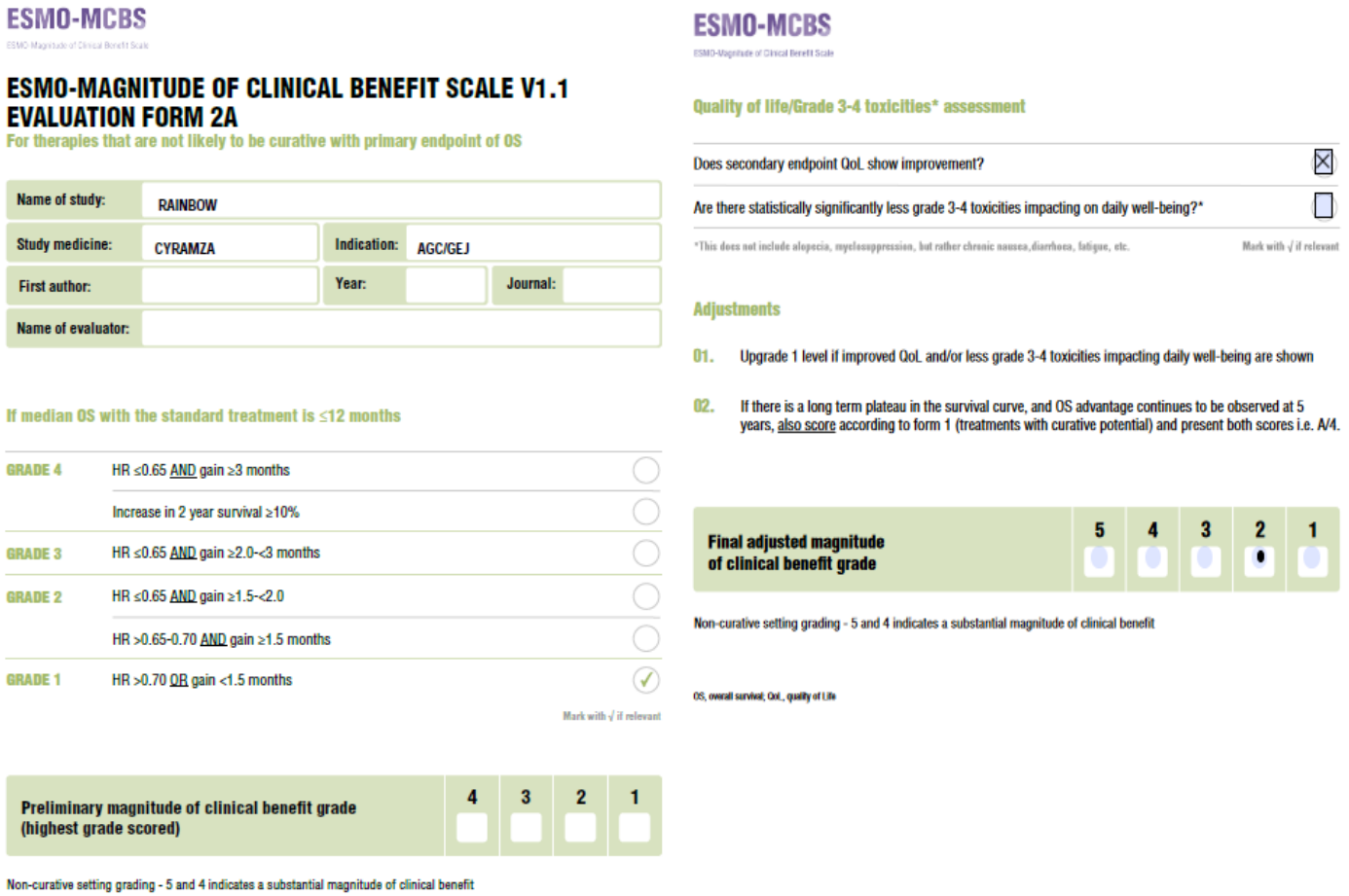


În rândul pacienților români s-au înregistrat 4 decese, atât în brațul ramucirumab plus paclitaxel, cât și în brațul placebo plus paclitaxel, pe durata tratamentului sau la 30 de zile de la administrarea ultimei doze, având ca și cauză progresia bolii. Reacțiile adverse severe, SAR, manifestate la pacienții români pe durata studiului (extrase din

raportul final al studiului) au apărut la 4 dintre aceştia și au avut grade de severitate cuprinse între 2 și 5. Ca urmare a manifestării SAR, 2 dintre pacienți au continuat tratamentul, iar ceilalți 2 au oprit administrarea tratamentului.

Utilizarea ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale pentru analiza mărimimii beneficiului clinic pentru studiul RAINBOW

Pe baza datelor de eficacitate ale studiului clinic RAINBOW am realizat o analiză a beneficiului clinic al terapiei utilizate în braţul de tratament al studiului, conform scalei ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale, care folosește o abordare rațională, structurată și aplicabilă, pentru a obține o ierarhizare relativă a mărimii beneficiilor semnificative clinic ale tratamentelor antineoplazice (figura 3).



ESMO-MCBS
ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale

ESMO-MAGNITUDE OF CLINICAL BENEFIT SCALE V1.1
EVALUATION FORM 2A
For therapies that are not likely to be curative with primary endpoint of OS

Name of study:	RAINBOW				
Study medicine:	CYRAMZA	Indication:	AGC/GEJ		
First author:		Year:		Journal:	
Name of evaluator:					

If median OS with the standard treatment is ≤12 months

GRADE 4	HR ≤0.65 AND gain ≥3 months	○
	Increase in 2 year survival ≥10%	○
GRADE 3	HR ≤0.65 AND gain ≥2.0-<3 months	○
GRADE 2	HR ≤0.65 AND gain ≥1.5-<2.0	○
	HR >0.65-0.70 AND gain ≥1.5 months	○
GRADE 1	HR >0.70 OR gain <1.5 months	✓

Mark with √ if relevant

Preliminary magnitude of clinical benefit grade (highest grade scored)	4	3	2	1
	○	○	○	○

Non-curative setting grading - 5 and 4 indicates a substantial magnitude of clinical benefit

ESMO-MCBS
ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale

Quality of life/Grade 3-4 toxicities* assessment

Does secondary endpoint QoL show improvement?	☒
Are there statistically significantly less grade 3-4 toxicities impacting on daily well-being?*	☐

*This does not include alopecia, myelosuppression, but rather chronic nausea, diarrhoea, fatigue, etc.

Mark with √ if relevant

Adjustments

01. Upgrade 1 level if improved QoL and/or less grade 3-4 toxicities impacting daily well-being are shown

02. If there is a long term plateau in the survival curve, and OS advantage continues to be observed at 5 years, also score according to form 1 (treatments with curative potential) and present both scores i.e. A/4.

Final adjusted magnitude of clinical benefit grade	5	4	3	2	1
	○	○	○	●	○

Non-curative setting grading - 5 and 4 indicates a substantial magnitude of clinical benefit

OS, overall survival; QoL, quality of Life

Figura 3. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale – evaluarea mărimii beneficiului clinic pentru studiul RAINBOW

Astfel, luând în considerare valorile supravieţuirii generale, SG, ca obiectiv final primar al studiului clinic RAINBOW, prin completarea scalei de evaluare forma 2A, se obţine o mărime relativă de ***gradul 2*** (din valoarea maximă de 5) pentru beneficiul clinic al terapiei utilizate (9).

ii) Evaluarea EUnetHTA

Pe site-ul EUnetHTA a fost publicată în martie 2015, evaluarea eficacității relative (utilizând HTA Core Model) a tratamentului cu ramucirumab în asociere cu paclitaxel pentru pacienţii adulţi cu neoplasm gastric în stadiu avansat sau adenocarcinom de joncţiune eso-gastrică care prezintă progresia bolii după chimioterapie anterioară pe bază de săruri de platină și fluoropirimidină.

În prezent, ramucirumab singur sau în asociere cu paclitaxel reprezintă singura opțiune de tratament aprobată pentru acești pacienți. Paclitaxel, docetaxel și irinotecan nu sunt medicamente aprobate pentru tratamentul de linia a doua și reprezintă chimioterapia off-label de linia a doua pentru pacienții cu boală avansată al căror cancer a progresat.

În studiile clinice, pentru tratamentul de linia a doua au fost utilizate următoarele regimuri de chimioterapie: irinotecan plus cisplatină sau fluoropirimidine; irinotecan ca agent singur; docetaxel cu un singur agent; docetaxel plus oxaliplatină (opinia experților indică faptul că docetaxel este utilizat mai frecvent cu cisplatină sau 5-fluorouracil [5-FU]); paclitaxel agent unic sau în asociere cu agenți de platină; și FOLFOX (acid folinic, 5-FU, oxaliplatină).

Conform celor mai actuale ghiduri de practică clinică europeană ESMO-ESSO-ESTRO, la pacienții cu un statut de performanță adecvat, chimioterapia de linia a doua este asociată cu îmbunătățiri ale supraviețuirii generale și ale calității vieții comparativ cu cea mai bună terapie suportivă. La pacienții la care apare progresia bolii la 3 luni sau mai mult după chimioterapia de primă linie, ar fi adecvat să se ia în considerare o reluare a tratamentului cu aceeași combinație de medicamente.

Ghidul de practică clinică al NCCN pentru cancerul gastric include în prezent utilizarea ramucirumab pentru tratamentul de linia a doua a bolilor metastatice sau avansate local.

Singura evidență directă a eficacității tratamentului cu ramucirumab este studiul clinic RAINBOW, care a comparat tratamentul ramucirumab plus paclitaxel cu placebo plus paclitaxel la populația relevantă de pacienți. Au fost utilizate alte studii pentru obținerea unui set de dovezi pentru comparații indirecte cu ramucirumab. Astfel, au fost identificate următoarele comparații:

- Ramucirumab plus paclitaxel vs placebo plus paclitaxel
- Irinotecan vs paclitaxel
- Docetaxel vs controlul activ al simptomelor
- Irinotecan vs cel mai bun tratament suportiv

- Irinotecan vs docetaxel (utilizată numai pentru a face o conexiune între setul de dovezi și rezultatele selectate).

Dovezile indirecte care compară ramucirumab plus paclitaxel cu irinotecan, docetaxel și cel mai bun tratament suportiv au arătat un amestec de rezultate semnificative statistic și nesemnificative statistic. Multe dintre rezultate au fost asociate cu intervale largi de încredere în jurul valorilor estimate și de aceea au fost considerate incerte. În ceea ce privește obiectivul supraviețuirea globală, rezultatele tratamentului ramucirumab plus paclitaxel au fost superioare comparativ cu irinotecan și cel mai bun tratament suportiv.

Comparațiile indirecte ale supraviețuirii fără progresia bolii și ale ratei de răspuns obiectiv au fost în favoarea ramucirumab plus paclitaxel comparativ cu irinotecan. Comparațiile indirecte ale ramucirumab plus paclitaxel cu docetaxel în ceea ce privește supraviețuirea globală, supraviețuirea fără progresia bolii sau rata de răspuns obiectiv nu au fost semnificative statistic; cu toate acestea, valoarea estimată a HR (Hazard Ratio) a fost mai mică de 1 atât în cazul supraviețuirii fără progresia bolii, cât și-n cazul supraviețuirii globale, iar valoarea estimată pentru OR (Odds Ratio) a fost mai mare de 1 pentru rata de răspuns obiectiv.

Făcând referire la siguranța tratamentului, evidențele comparațiilor directe și indirecte demonstrează că retragerile pacienților din studiul clinic, datorate reacțiilor adverse apărute, au fost mai numeroase în cazul ramucirumab plus paclitaxel, decât în cazul tratamentului suportiv sau placebo. Nu au existat diferențe semnificative statistic atunci când această combinație a lui ramucirumab a fost comparată cu paclitaxel, irinotecan sau docetaxel.

Concluziile emise de EUnetHTA referitor la dovezile directe oferite de studiul RAINBOW sunt următoarele:

- Diferența de aproximativ 2 luni în supraviețuirea generală mediană obținută reprezintă un rezultat bun în cazul acestei populații cu prognostic slab, întrucât pacienții a căror boală progresează după tratamentul de primă linie au o supraviețuire mediană sub 6 luni;
- Calitatea vieții a fost menținută pe o durată mai lungă și-n cazul mai multor pacienți starea de sănătate globală EORTC QLQ-C30 a fost stabilă sau îmbunătățită comparativ cu brațul placebo plus paclitaxel, la fiecare vizită în timpul tratamentului. Până la sfârșitul tratamentului, o proporție mai mare de pacienți din brațul placebo plus paclitaxel au avut o stare de sănătate generală stabilă sau îmbunătățită;
- Comparația directă a celor 2 brațe de tratament a indicat faptul că, aproape toți pacienții se pot aștepta să experimenteze reacții adverse cu ambele combinații de tratament. Nu s-au înregistrat diferențe între grupuri în ceea ce privește retragerile din studiu datorate reacțiilor adverse grave, frecvenței acestora, sau deceselor din această cauză;
- Nu există dovezi directe de comparare a tratamentului ramucirumab plus paclitaxel cu alte alternative de tratament utilizate în tratamentul de linia a doua a cancerului gastric avansat sau adenocarcinomului GEJ, cu excepția paclitaxelului singur. Sunt necesare comparații directe și date obținute din studii observaționale ample pentru a confirma rezultatele comparațiilor indirecte și pentru a conferi mai multă robustețe concluziilor.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni

La data de 4 iulie 2012, Comisia Europeană a acordat desemnarea orfană (EU/3/12/1004) deținătorului autorizației de punere pe piață Eli Lilly Nederland B.V., Olanda, pentru ramucirumab pentru tratamentul cancerului gastric. La data de 22 decembrie 2015 desemnarea orfană a încetat la cererea sponsorului.

Ghidul ESMO face următoarele recomandări pentru tratamentul de linia a 2-a al *neoplasmului gastric avansat/boală metastatică*: *chimioterapia de linia a doua cu un taxan (docetaxel, paclitaxel) sau irinotecan sau ramucirumab ca agent unic sau în combinație cu paclitaxel este recomandată pacienților cu PS (ECOG Scale of Performance Status) 0-1.*

În cazul pacienților cu un status PS adecvat, tratamentul de linia a doua este asociat cu îmbunătățiri în ceea ce privește supraviețuirea generală și calitatea vieții, comparativ cu cel mai bun tratament suportiv, cu opțiuni de tratament ce includ: irinotecan, docetaxel sau paclitaxel, dacă nu au fost utilizate anterior.

Un studiu clinic randomizat de fază III care a făcut o comparație directă între tratamentul săptămânal cu paclitaxel și irinotecan a demonstrat o eficacitate similară pentru ambele scheme de tratament.

Anticorpul monoclonal anti-VEGFR-2, ramucirumab, a demonstrat eficacitate în două studii clinice randomizate de fază III. Ca agent singular, a fost asociat cu un beneficiu al supraviețuirii comparativ cu chimioterapia citotoxică în linia a doua de tratament, în timp ce ramucirumab plus paclitaxel a demonstrat un beneficiu al supraviețuirii comparativ cu paclitaxel singur.

Algoritmul tratamentului cancerului gastric extras din ghidul ESMO, actualizat 2019, este prezentat în figura de mai jos.

Schema de tratament pentru adenocarcinomul gastric – Ghidul ESMO 2019 actualizat

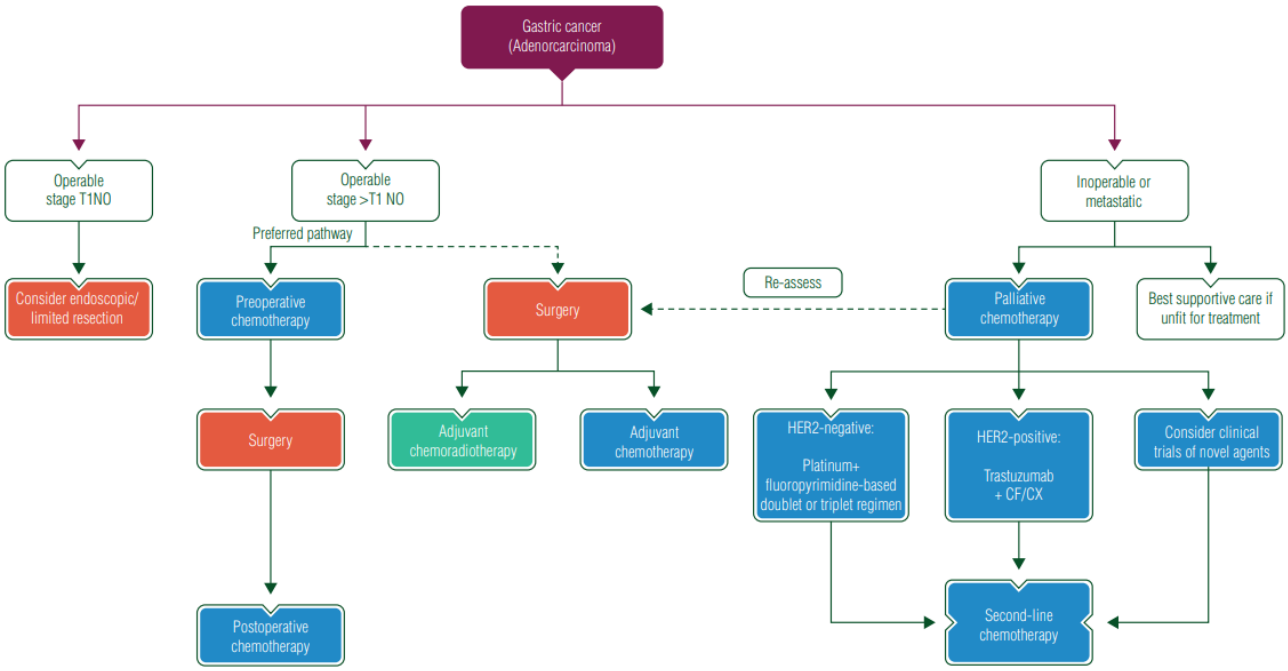


Figure 1. Gastric cancer treatment algorithm.
HER2, human epidermal growth factor receptor 2; CF, cisplatin and 5-fluorouracil; CX, cisplatin and capecitabine

Conform rezultatelor studiului clinic RAINBOW, mediana supraviețuirii generale a avut o valoare semnificativă de 9,63 luni în braţul de tratament ramucirumab plus paclitaxel, comparativ cu 7,36 luni în cel de tratament cu placebo plus paclitaxel (RR 0,807; 95% IÎ: 0,678 – 0,962; p=0,0169), înregistrându-se o creștere a medianei supraviețuirii generale de 2,3 luni.

Prin urmare, putem afirma că ramucirumab plus paclitaxel este singura alternativă pentru linia a doua de tratament pentru pacienţii adulţi cu neoplasm gastric în stadiu avansat sau adenocarcinom de joncţiune eso-gastrică care prezintă progresia bolii după chimioterapie anterioară pe bază de săruri de platină și fluoropirimidină, cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni.

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:
a) creşte supravieţuirea medie cu minimum 3 luni; sau
b) determină menţinerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluţiei bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni

Studiul RAINBOW a demonstrat o creştere a medianei supraviețuirii fără progresia bolii, SFP, de 1,5 luni în favoarea braţului de tratament ramucirumab plus paclitaxel: 4,4 luni în braţul de tratament ramucirumab plus paclitaxel şi 2,9 luni în cel de tratament cu placebo plus paclitaxel (RR 0,635; 95% IÎ: 0,536 – 0,752; p<0,0001).

Această valoare reprezintă un rezultat bun în cazul acestei populații cu prognostic slab.

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viaţa, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecţiuni grave şi cronice ale organismului, conform informaţiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din ţările europene/statistici locale

Conform informațiilor de pe Orphanet, adenocarcinomul gastric este clasificat ca și *boală rară* (2). La momentul desemnării orfane (EU/3/12/1004 – 4 iulie 2012), cancerul gastric afecta nu mai mult de 3 persoane din 10.000 din UE, adică echivalentul a 153.000 de persoane dintr-o populație de 509.000.000 de persoane, conform Eurostat 2012, valoare ce se găsește sub pragul de 5 persoane din 10.000, pentru desemnarea orfană (6).

În cadrul reuniunii sale din 11-13 noiembrie 2014, Comitetul pentru medicamente orfane (COMP) a examinat desemnarea orfană, EU/3/12/1004, pentru Cyramza (ramucirumab), pentru tratamentul cancerului gastric. COMP a evaluat dacă, la momentul autorizării de introducere pe piață, medicamentul îndeplinea în continuare criteriile pentru desemnarea orfană. De asemenea, COMP a analizat gravitatea afecțiunii și existența altor metode de tratament. Întrucât există și alte metode de tratament autorizate în UE, COMP a luat în considerare posibilitatea unui beneficiu semnificativ al tratamentului cu ramucirumab pentru pacienții cu cancer gastric. Ca urmare a analizei efectuate, COMP a recomandat menținerea desemnării orfane pentru ramucirumab, pentru tratamentul cancerului gastric.

În conformitate cu articolul 16 din Regulamentul nr. 1234/2008 al Comisiei Europene, Eli Lilly Nederland B.V. a solicitat la data de 3 februarie 2015 Agenției Europene a Medicamentelor o cerere de modificare a APP pentru ramucirumab, în vederea introducerii unei noi indicații terapeutice. Noua indicație terapeutică nu se încadrează în nicio condiție de boală orfană. În conformitate cu articolul 7 din Regulamentul (CE) nr. 141/2000 al Parlamentului European și al Consiliului, în cazul medicamentelor orfane, nu este posibil să se combine o indicație orfană și una care nu este orfană, în aceeași autorizație de introducere pe piață. În consecință, DAPP a solicitat retragerea denumirii orfane din Registrul comunitar al medicamentelor orfane, la data de 22 decembrie 2015 (8).

Informațiile Globocan 2020 încadrează cancerul gastric ca fiind al 5-lea cel mai frecvent cancer din lume în rândul bărbaților, fiind cunoscută incidența dublă la bărbați față de femei.

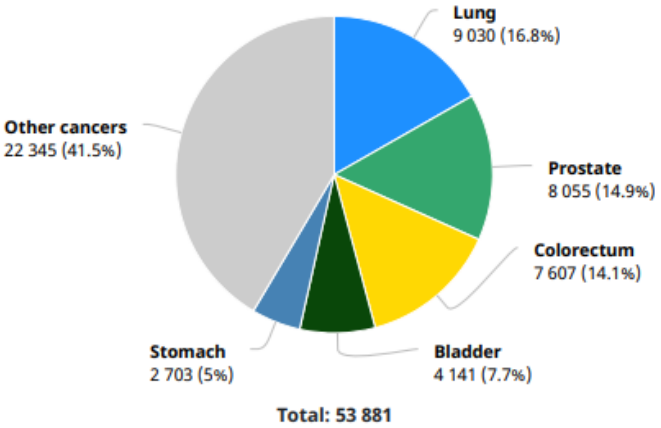
În România, incidența actuală este de 5% noi cazuri de cancer gastric.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Summary statistic 2020

	Males	Females	Both sexes
Population	9 353 912	9 883 770	19 237 682
Number of new cancer cases	53 881	45 005	98 886
Age-standardized incidence rate (World)	314.7	226.8	263.1
Risk of developing cancer before the age of 75 years (%)	32.1	22.8	26.9
Number of cancer deaths	31 886	22 600	54 486
Age-standardized mortality rate (World)	178.3	95.6	131.9
Risk of dying from cancer before the age of 75 years (%)	19.4	10.5	14.6
5-year prevalent cases	130 964	129 920	260 884
Top 5 most frequent cancers excluding non-melanoma skin cancer (ranked by cases)	Lung Prostate Colorectum Bladder Stomach	Breast Colorectum Cervix uteri Lung Corpus uteri	Colorectum Lung Breast Prostate Bladder

Number of new cases in 2020, males, all ages



Romania

Source: Globocan

Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site

	New cases				Deaths				5-year prevalence (all ages)	
Cancer	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Prop. (per 100 000)
Lung	12 122	1	12.3	3.94	10 779	1	19.8	3.46	13 866	72.08
Breast	12 085	2	12.2	7.23	3 918	3	7.2	1.98	45 263	457.95
Prostate	8 055	3	8.1	5.42	2 435	8	4.5	1.03	29 916	319.82
Colon	7 885	4	8.0	2.29	4 302	2	7.9	1.07	20 824	108.25
Bladder	5 135	5	5.2	1.53	1 769	10	3.2	0.40	15 220	79.12
Rectum	4 812	6	4.9	1.48	2 465	7	4.5	0.64	14 053	73.05
Stomach	3 970	7	4.0	1.16	3 246	5	6.0	0.90	5 971	31.04
Liver	3 615	8	3.7	1.10	3 380	4	6.2	1.01	3 431	17.83

Astfel, putem afirma că adenocarcinomul gastric reprezintă o afecțiune rară, gravă și cronică, care pune în pericol viața pacientului.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

Tabelul nr. 7 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă

CRITERII DE EVALUARE	*PUNCTAJ*
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 2 -moderat/scăzut (dar care justifică rambursarea) din partea HAS	*- (7*)*
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul negativ din partea autorităţii de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau nu există raport	*-*
2.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităţilor de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWIG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adiţional faţă de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricţii comparativ cu RCP, sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA şi nu au fost evaluate de către IQWIG deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricţii comparativ cu RCP	*- (15*)*
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de ANMDMR	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în minimum 14 din statele member ale UE şi Marea Britanie	***25***
3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: *(i) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;* *(ii) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;* *(iii) dovada notificării la ANMDMR a derulării unui studiu nonintervențional pentru colectarea de date reale pentru indicația depusă*	***45****
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni	***10***
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: *a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau* *b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni*	***0***
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	***10***
TOTAL PUNCTAJ	***90***

**) Cele 45 de puncte substituie punctajul acordat pentru rapoartele autorităţilor de evaluare a tehnologiilor medicale din Franţa (HAS), Marea Britanie (NICE/SMC) şi Germania (IQWIG/G-BA) descrise la pct. 1 şi 2 ale tabelului.*

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

7. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Ramucirumabum întrunește punctajul de ***includere necondiţionată*** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C: DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%, SECŢIUNEA C2, P3: Programul naţional de oncologie.*

8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Ramucirumabum pentru indicația: *„ Cyramza în asociere cu paclitaxel este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu neoplasm gastric în stadiu avansat sau adenocarcinom de joncţiune eso-gastrică care prezintă progresia bolii după chimioterapie anterioară pe bază de săruri de platină și fluoropirimidină ”.*

Referinţe bibliografice:

1. *RCP Ramucirumab (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200123147077/anx_147077_ro.pdf)*
2. *Orphanet: Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach*
3. *Ramucirumab-for-the-treatment-of-gastric-cancer_Rapid-REA_Final_Mar2015.pdf (eunethta.eu)*
4. *642-romania-fact-sheets.pdf (iarc.fr)*
5. *Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† - Annals of Oncology*
6. *Public summary of opinion on orphan designation Ramucirumab for the treatment of gastric cancer (europa.eu)*
7. *EU/3/12/1004 | European Medicines Agency (europa.eu)*
8. *Cyramza; INN-ramucirumab (europa.eu)*
9. *ESMO-Magnitude of clinical benefit scale (https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/scale-evaluation-forms-v1.0-v1.1*

Raport finalizat in data de:06.12.2021

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu