MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NATIONALĂ A MEDICAMENTULUI SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 Bucureşti
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: RAMUCIRUMABUM

INDICAȚII:

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, în asociere cu paclitaxel.

Ca monoterapie 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 sau fluoropirimidină, pentru care tratamentul în asociație cu paclitaxel nu este adecvat

Data depunerii dosarului	11.05.2017
Număr dosar	2486

PUNCTAJ: 67/60

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NATIONALĂ A MEDICAMENTULUI SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Ramucirumabum

1.2. DC: Cyramza

1.3. Cod ATC: L01XC21

1.4. Data eliberării APP: decembrie 2014

1.5. Deținătorul de APP: Eli Lilly Nederland B.V.Olanda, reprezentată de Eli Lilly România S.R.L.

1.6. Tip DCI: nou

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluţie perfuzabilă
Concentraţia	10 mg/ml
Calea de administrare	i.v. în perfuzie lentă, după diluare
Mărimea ambalajului	Ambalaj x 2 flacoane a 10 ml

1.8. Preț (lei) conform CaNaMed martie 2017

Preţul cu amănuntul pe ambalaj	5819.44 lei
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	2909.72 lei/flacon

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului Cyramza [1]

Indicaţii Neoplasm gastric şi adernocarcinom de joncţiune eso-gastrică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
1. 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	8 mg/kg în Z1 şi Z15 din ciclul de 28 de zile, înainte de perfuzia cu paclitaxel. Doza recomandată de paclitaxel: 80mg/m^2 perfuzie i.v. timp de aprox. 60 min., în Z1, Z8 şi Z15 din ciclul de 28 de zile.	Se recomandă continuarea tratamentului până la progresia bolii sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile.
2. Cyramza este indicat ca monoterapie 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 sau fluoropirimidină, pentru care tratamentul în asociație cu paclitaxel nu este adecvat	8 mg/kg la interval de 2 săpt.	

Z - ziua

Criteriile care trebuie îndeplinite înainte de fiecare administrare a medicamentului paclitaxel

Neutrofile	**Ziua 1 :** ≥1,5 x 10^9 /L	
	Zilele 8 și 15 : ≥1,0 x 10^9 /L	
Trombocite	**Ziua 1 :** ≥100 x 10^9 /L	
	Zilele 8 și 15 : ≥75 x 10^9/L	
Bilirubină	≤1,5 x limita superioară a valorilor normale (LSVN)	
AST/ALT	**Fără metastaze hepatice:** ALT/AST≤3 x LSVN	
	Cu metastaze hepatice: ALT/AST ≤5 x LSVN	

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.*
Pacienţi cu insuficienţă renală *Nu s-au efectuat studii formale cu Cyramza la pacienţi 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
Pacienţi cu insuficienţă hepatică *Nu s-au efectuat studii formale cu Cyramza la pacienţi cu insuficienţă hepatică. Datele clinice sugerează că nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatica uşoară 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 şi adolescenţi în indicaţiile neoplasm gastric în stadiu avansat sau adenocarcinom gastro-esofagian, adenocarcinom al colonului și rectului și carcinom pulmonar*.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. HAS

Autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța a publicat pe site-ul oficial la data de 17 iunie 2015 raportul de evaluare [2] pentru ramucirumabum în indicațiile:

- tratamentul pacienţilor adulţi cu neoplasm gastric sau adenocarcinom de joncţiune eso-gastrică în stadiu avansat care prezintă progresia bolii după chimioterapie anterioară pe bază de săruri de platină şi fluoropirimidină, în asociere cu placlitaxel,
- tratamentul pacienţilor adulţi cu neoplasm gastric sau adenocarcinom de joncţiune eso-gastrică în stadiu avansat care prezintă progresia bolii după chimioterapie anterioară pe bază de săruri de platină sau fluoropirimidină, pentru care tratamentul în asociere cu paclitaxel nu este adecvat, ca monoterapie.

Necesitatea medicală

În 2012, neoplasmul gastric ocupa în Franța locul 13 ca incidență a cancerelor, cu 6 556 de cazuri noi, și locul 8 ca mortalitate, cu 4 411 decese. Se consideră că infecția cu *Helicobacter pylori* este responsabilă pentru aproape 80% dintre cancerele gastrice, iar reducerea incidenței acestui tip de cancer observată în țările occidentale în ultimii 30 de ani pare a fi pusă pe seama reducerii incidenței infecțiilor cu *H. pylori*, precum și modificării obiceiurilor alimentare (refrigerarea alimentelor, reducerea consumului de sare, consumul de fructe și legume proaspete …).

Spre deosebire de cancerele gastrice, incidența adenocarcinoamelor de joncțiune eso-gastrică este în creștere. Incidența cancerului gastric este mai ridicată în rândul persoanelor în vârstă de peste 65 de ani (61% dintre cazurile diagnosticate) și în rândul bărbaților (66% dintre cazuri).

Este un neoplasm cu prognostic intermediar. Supraviețuirea relativă la 5 ani este de 59% pentru formele localizate, de 21% pentru formele loco-regionale și de 2% pentru formele metastazate. Cancerul proximal are un prognostic mai puțin bun decât cancerul distal.

Tratamentul cancerelor gastrice sau de joncțiune eso-gastrică avansate local sau metastazate constă în administrarea chimioterapiei de primă linie (cisplatină, 5-FU, docetaxel, epirubicină, capecitabină…) asociată cu o terapie ţintită anti-HER2 (trastuzumab) în cazul exprimării în exces a HER2, urmată, eventual, de o terapie de a doua linie. În prezent, niciun medicament nu deţine APP pentru administrare în terapii de linie superioară liniei întâi.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NATIONALĂ A MEDICAMENTULUI SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 Bucureşti
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Medicamente comparator, relevante din punct de vedere clinic în practica medicală din Franța

Niciun medicament nu dispune de APP pentru administrare în tratamentul pacienţilor cu neoplasm gastric sau de joncţiune eso-gastrică în stadiu avansat care prezintă progresia bolii după chimioterapie. În practică, diferite medicamente citotoxice sunt folosite în afara indicaţiilor incluse în APP pentru terapiile de linie superioară liniei întâi.

Conform recomandărilor din Franţa (TNCD), Europa (ESMO) şi Statele Unite ale Americii (NCCN), tratamentul neoplasmelor gastrice şi de joncţiune eso-gastrică avansate local sau metastazate constă în administrarea unei chimioterapii de primă linie (biterapie sau triterapie pe bază de: cisplatină, 5-FU, docetaxel, epirubicină, capecitabină) asociată cu o terapie ţintită anti-HER2 (trastuzumab) în cazul exprimării în exces a HER2, urmată, eventual, de o terapie de a doua linie (monoterapie pe bază de docetaxel, paclitaxel, irinotecan sau combinație cu FOLFIRI).

În acest stadiu al managementului bolii nu se recomandă nicio tehnologie medicală.

Comisia de evaluarea a precizat că agenţii comparatori pentru Cyramza, relevanţi din punct de vedere clinic sunt chimioterapiile utilizate în afara indicaţiilor din APP. Niciun medicament nu dispune de APP pentru utilizare în tratamentul pacienţilor cu neoplasm gastric sau de joncţiune eso-gastrică în stadiu avansat care prezintă progresia bolii după chimioterapie.

Analiza datelor existente

În sprijinul cererii de înregistrare, producătorul a depus un dosar clinic ce cuprinde două studii de fază III cu protocoale comparabile:

- administrarea în asociere cu paclitaxel : studiul RAINBOW (I4T-IE-JVBE);
- administrarea în monoterapie: studiul REGARD (I4T-IE-JVBD).

Date privind eficacitatea. Studiile clinice RAINBOW și REGARD

Obiectivul principal - demonstrarea superiorității medicamentului ramucirumab din punct de vedere al supraviețuirii globale (SG):

- <u>în asociere cu paclitaxe</u>l comparativ cu <u>paclitaxel administrat în monoterapie</u>, pentru studiul RAINBOW,
- <u>în monoterapie</u> comparativ cu <u>placebo</u>, pentru studiul REGARD,

la pacienții cu neoplasm gastric sau adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică metastazat sau avansat local, care prezintă progresia bolii după chimioterapie anterioară pe bază de săruri de platină şi/sau fluoropirimidină.

Cele două studii dublu-orb controlate, randomizate, perioada de derulare fiind decembrie 2010 - iulie 2013 în cazul studiului RAINBOW şi octombrie 2009 – iulie 2012 pentru studiul REGARD.

Principalele **criterii de includere** au fost:

- pacienţi în vârstă de peste 18 ani cu adenocarcinom gastric sau de joncţiune eso-gastrică avansat local, nerezecabil sau metastazat, confirmat prin histologie sau citologie;
- statusul de performanţă ECOG de 0 sau 1;
- absenţa tulburărilor hematologice şi de coagulare şi a afectării funcţiilor hepatice sau renale;
- progresia bolii :
    - în perioada de 4 luni care a urmat tratamentului de linia întâi pe bază de săruri de platină şi fluoropirimidină combinat sau nu cu o antraciclină (epirubicină sau doxorubicină) pentru

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NATIONALĂ A MEDICAMENTULUI SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

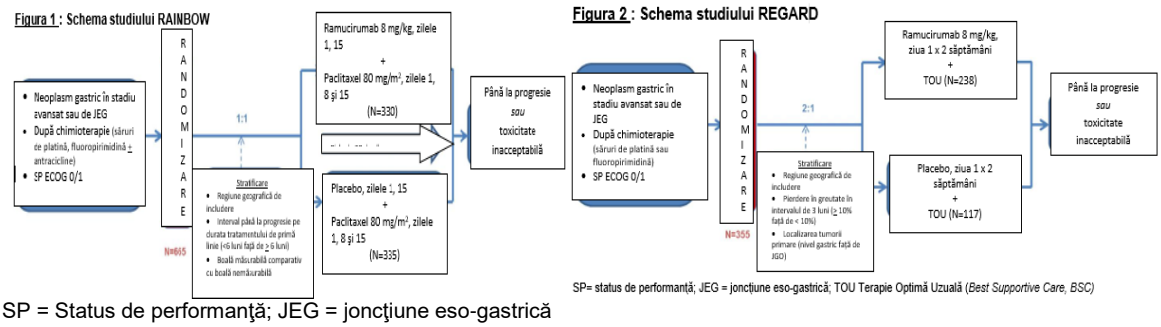
studiul RAINBOW;

- în perioada de 4 luni care a urmat tratamentului de linia întâi pe bază de săruri de platină și fluoropirimidină pentru formele metastazate sau în perioada de 6 luni care a urmat administrării ultimei doze din tratamentul adjuvant, pentru studiul REGARD.

În studiul RAINBOW, pacienții au fost randomizați în raport 1:1 pentru a li se administra intravenos (i.v.), în cicluri de 28 de zile, tratamentul cu:

- ramucirumab (8 mg/kg) în zilele 1 și 15, plus paclitaxel (80 mg/m²) în zilele 1, 8, 15, sau
- placebo în zilele 1, 15, plus paclitaxel (80 mg/m²) în zilele 1, 8, 15.

Tratamentul a fost continuat până la progresia bolii (evaluare radiologică conform criteriilor RECIST versiunea 1.1) sau până la apariţia reacţiilor adverse care au impus întreruperea tratamentului.



SP = Status de performanţă; JEG = joncţiune eso-gastrică

În studiul REGARD, pacienţii au fost randomizaţi în raport 2:1 pentru a li se administra intravenos (IV), în cicluri de 14 zile, tratamentul cu:

- ramucirumab (8 mg/kg) în ziua 1, în asociere cu tratamentul simptomatic optim, sau
- placebo în ziua 1, în asociere cu tratamentul simptomatic optim.

Tratamentul a fost continuat până la progresia bolii (evaluare radiologică conform criteriilor RECIST versiunea 1.1) sau până la apariţia reacţiilor adverse care au impus întreruperea tratamentului. Administrarea tratamentului după întreruperea studiului nu a fost specificată în protocol, fiind lăsată la aprecierea investigatorului.

Criteriul **principal** de evaluare a fost **supravieţuirea globală (SG)**, definită drept intervalul dintre randomizare și decesul din orice cauză.

Principalele **criterii secundare** de evaluare au fost:

- supraviețuirea fără progresia bolii (SFP), definită drept intervalul dintre randomizare și data la care survine progresia bolii sau decesul din orice cauză;
- răspunsul tumoral, definit drept procentul de pacienți la care s-a observat un răspuns parțial sau un răspuns complet;
- calitatea vieții.

Analiză statistică

În cazul studiului RAINBOW, analiza principală a fost planificată după ce au survenit cel puțin 510 evenimente care au influenţat SG. Numărul de subiecți necesari a fost estimat la 663, obiectivul fiind de a demonstra diferenţa dintre cele două braţe de tratament din punct de vedere al SG (Raportul de risc (*Hazard Ratio, HR*) = 0,75) cu o putere de 90% (prag unilateral de semnificaţie de 2,5%), fiind inclus procentul de 5% care reprezintă pacienţii retraşi din studiu.

Pentru studiul REGARD, analiza principală a fost planificată după ce au survenit cel puţin 268 de

evenimente care au influenţat supravieţuirea globală. Numărul de subiecţi necesari a fost estimat la 348, obiectivul fiind de a demonstra diferenţa dintre cele două braţe de tratament din punct de vedere al supravieţuirii globale (HR = 0,69) cu o putere de 80 % (prag unilateral de semnificaţie de 2,5 %), fiind inclus procentul de 10% care reprezintă pacienţii care au întrerupt prematur participarea la studiu.

Populaţia aflată în intenţie de tratament (ITT) a cuprins ansamblul pacienţilor randomizaţi. Aceasta a fost realizată conform unei metode secvenţiale ierarhice: întrucât analiza principală a SG a fost semnificativă statistic, SFP (modalitatea de confirmare) a fost testată la acelaşi nivel de semnificaţie cu un risc de eroare unilateral situat la 2,5% (risc bilateral de 5%).

Rezultatele studiului RAINBOW (administrare în asociere cu paclitaxel)

- nr. total al pacienţilor randomizaţi a fost 665: 330 în grupul ramucirumab + paclitaxel şi 335 în grupul placebo + paclitaxel,
- caracteristicile pacienţilor au fost omogene între grupuri. Vârsta mediană a pacienţilor a fost 61 de ani [între 24 şi 84 de ani], 37% dintre pacienți având peste 65 de ani,
- majoritatea pacienților au fost bărbați (71 %) cu un status de performanță ECOG de 1 (61%),
- tumora primară a fost gastrică în majoritatea cazurilor (79%) și era încă prezentă la 63% dintre pacienți,
- un dezechilibru a fost observat în defavoarea grupului ramucirumab + paclitaxel în ceea ce privește unii factori de prognostic rezervat:
  - ≥ 3 localizări metastatice (37% comparativ cu 31%);
  - statusul de performanţă ECOG de 1 (65% comparativ cu 57%),
- 662 de pacienţi au fost trataţi cu chimioterapie de primă linie pe bază de sare de platină şi fluoropirimidină fără antracicline (75 %) sau cu antracicline (25%);
- 7 (1%) pacienţi au primit chimioterapie de a doua linie (5 pacienţi din grupul ramucirumab + paclitaxel şi 2 pacienţi din grupul placebo + paclitaxel),
- în total, 9% dintre pacienţi au primit anterior tratament biologic (31 de pacienţi în grupul ramucirumab + paclitaxel şi 26 în grupul placebo + paclitaxel).

Tabelul 1: Studiul RAINBOW – Rezumatul rezultatelor în ceea ce priveşte SG (populaţia ITT)

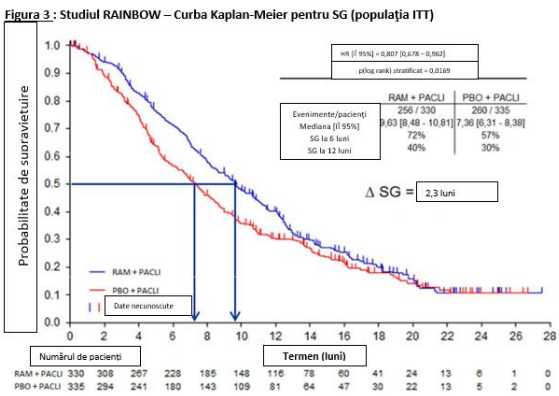
	RAM + PACI (N=330)	PBO + PACLI (N=335)	Diferenţă
Numărul de decese, n (%)	256 (77,6)	260 (77,6)	
Date necunoscute, n (%)	74 (22,4)	75 (22,4)	
Mediana supravieţuirii, luni (IÎ 95%)	9, 63 (8,48; 10,81)	7,36 (6,31; 8,38)	2,27
Valoare p (Log-rank), stratificat	0,0169		
HR (IÎ 95%) stratificat	0,807 [0,678 – 0,962]		
Probabilitate **de supravieţuire, % (IÎ** 95%) 6 luni 12 luni	 71,5% [66,3 – 76,1] 40,1% [34,7 – 45,5]	 56,9% [51,3 – 62,1] 30,2% [25,1 – 35,3]	 14,7% [7,4 – 22,0] 10,0% [2,5 – 17,4]

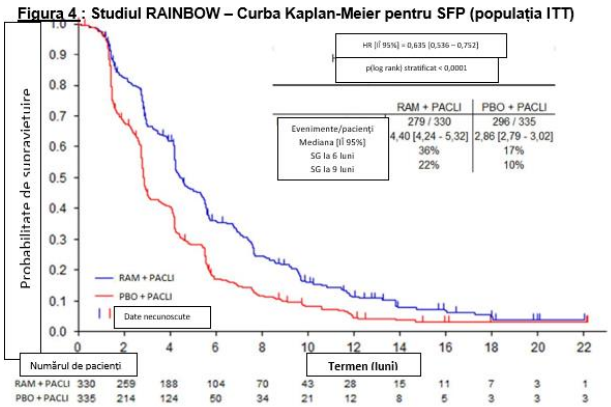
RAM = ramucirumab ; PACLI = paclitaxel ; PBO = placebo ; IÎ = Interval de încredere; HR = hazard ratio (raportul de risc)

La data efectuării analizei principale, au fost înregistrate 256 (78%) pacienţi trataţi cu ramucirumab + paclitaxel şi 260 (78%) pacienţi trataţi cu placebo + paclitaxel. Mediana SG a fost de 9,63 luni în grupul

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NATIONALĂ A MEDICAMENTULUI SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

ramucirumab + paclitaxel comparativ cu 7,36 luni în grupul placebo + paclitaxel, respectiv o creştere absolută a supravieţuirii cu 2,3 luni (HR = 0,81 ; IÎ 95% [0,68-0,96] ; p=0,017).





Mediana supravieţuirii fără progresia bolii a fost de 4,4 luni în grupul ramucirumab + paclitaxel comparativ cu 2,9 luni în grupul placebo + paclitaxel, respectiv o creștere absolută a supraviețuirii cu 1,5 luni (HR = 0,64 ; IÎ 95% [0,54-0,75] ; p<0,0001).

Tabelul 2 : Studiul RAINBOW – Rezumatul rezultatelor în ceea ce privește SFP (populația ITT)

	RAM + PACLI (N=330)	PBO + PACLI (N=335)	Diferență
Numărul de evenimente, n (%)	279 (84,5)	296 (88,4)	
Date necunoscute, n (%)	51 (15,5)	39 (11,6)	
Mediana SFP, luni (IÎ 95%)	4,40 (4,24 – 5,32)	2,86 (2,79- 3,02)	1,5
Valoare p (Log-rank), stratificat	< 0,0001		
HR (IÎ 95%), stratificat	0,635 [0,536 – 0,752]		
Probabilitate de supravieţuire, % (IÎ 95%)			
3 luni	67,4% [61,9 – 72,3]	45,5% [39,9 – 50,9]	21,9% [14,4 – 29,5]
6 luni	35,9% [30,6 – 41,3]	17,2% [13,2 – 21,6]	18,8% [11,9 – 25,7]
12 luni	21,6% [17,1 – 26,5]	9,9% [6,9 – 13,6]	11,7% [5,9 – 17,5]

RAM = ramucirumab ; PACLI = paclitaxel ; PBO = placebo ; IÎ = interval de încredere; HR = hazard ratio (rap. de risc)

Procentul pacienților cu răspuns tumoral (complet sau parţial) a fost de 27,9% în grupul ramucirumab + paclitaxel comparativ cu 16,1% în grupul placebo + paclitaxel (p=0,0001), iar răspunsul tumoral complet a fost obţinut la 2 pacienţi din grupul ramucirumab şi la un pacient din grupul de control.

Evaluarea calităţii vieţii prin chestionarele EORTC-QLQ-30 şi EuroQol EQ-5D nu a indicat nicio diferenţă între cele două tratamente.

Rezultatele studiului REGARD (administrare în monoterapie)

- nr. total al pacienților randomizați a fost 355: 238 în grupul ramucirumab şi 117 în grupul placebo,
- vârsta mediană a pacienţilor a fost de 60 de ani [între 24 şi 87 de ani], 36% dintre pacienţi având peste 65 de ani,
- majoritatea pacienţilor au fost bărbaţi (70%) cu un status de performanţă ECOG de 1 (72%),

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NATIONALĂ A MEDICAMENTULUI SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 Bucureşti
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

- un dezechilibru a fost observat în favoarea grupului ramucirumab în ceea ce priveşte unii factori de prognostic rezervat, în special:
  - ≥ 3 localizări metastatice: 32 % comparativ cu 39%;
  - intervalul înainte de progresia bolii cu terapie anterioară < 6 luni : 65 % comparativ cu 70%;
  - terapie adjuvantă anterioară: 16 % comparativ cu 12%;
  - subtip histologic intestinal: 22 % comparativ cu 30%.

La data randomizării, 355 de pacienţi urmaseră anterior chimioterapie pe bază de fluoropirimidină în asociere cu sare de platină (84% în grupul ramucirumab şi 75% în grupul placebo) sau o altă moleculă (6% în grupul ramucirumab și 15% în grupul placebo), pe bază doar de fluoropirimidină (6% în fiecare grup) sau pe bază de sare de platină în asociere cu o altă moleculă (4% în fiecare grup); niciun pacient nu a primit tratament biologic.

La data efectuării analizei principale, s-au înregistrat 170 (75%) pacienți din grupul ramucirumab şi 99 (85%) pacienţi din grupul placebo. Terapiile de suport administrate au fost comparabile între cele două grupuri (86% în grupul ramucirumab comparativ cucomparativ cu 88% în grupul placebo).

Mediana SG a fost de 5,2 luni în grupul ramucirumab comparativ cu 3,8 luni în grupul placebo, respectiv o creştere absolută a supravieţuirii cu 1,4 luni (HR = 0,776 ; IÎ 95% [0,603-0,998]; p=0,0473).

În total, 72 (30%) pacienţi din grupul ramucirumab şi 44 (38%) pacienţi din grupul placebo au primit chimioterapie după întreruperea studiului, majoritatea pe bază de medicamente citotoxice (29% dintre pacienţii din grupul ramucirumab şi 38% dintre pacienţii din grupul placebo).

Tabelul 3 : Studiul REGARD – Rezumatul rezultatelor în ceea ce priveşte SG (populația ITT)

	RAM (N=238)	PBO (N=117)	Diferență
Numărul de decese, n (%)	179 (75,2)	99 (84,6)	
Date necunoscute, n (%)	59 (24,8)	18 (15,4)	
Mediana de supraviețuire, luni (IÎ 95%)	5,2 (4,4-5,7)	3,8 (2,8-4,7)	1,4
Valoare p (Log-rank), stratificat	0,0473		
HR (IÎ 95%), stratificat	0,776 (0,603-0,998)		
Probabilitate de supraviețuire, % (IÎ 95%)			
3 luni	66,7 (60,2-72,3)	58,0 (48,4-66,5)	8,6 (-2,3, 19,5)
6 luni	41,8 (35,4-48,1)	31,6 (23,2-40,2)	10,3 (-0,4, 20,9)
12 luni	17,6 (11,8-24,3)	11,8 (6,0-19,7)	5,8 (-3,5, 15,1)

RAM = ramucirumab ; PBO = placebo ; IÎ = Interval de încredere; HR = hazard ratio (raportul de risc)

Figura 5 : Studiul REGARD – Curba Kaplan-Meier pentru SG (populația ITT)

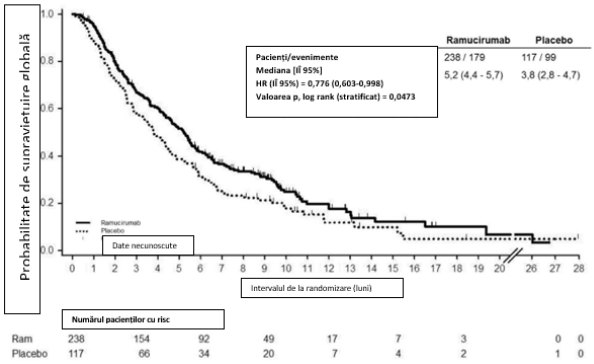
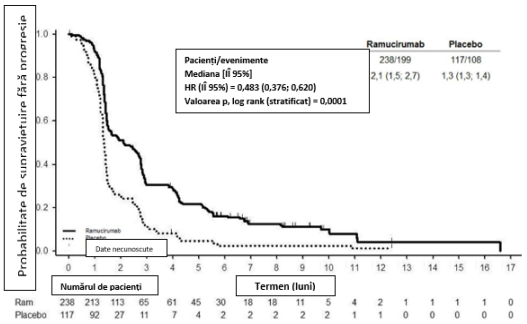


Figura 6: Studiul REGARD – Curba Kaplan-Meier în ceea ce privește SFP (populația ITT)



Mediana supraviețuirii fără progresia bolii a fost de 2,1 luni în grupul ramucirumab comparativ cu 1,3 luni în grupul placebo, respectiv o creștere absolută a supraviețuirii cu 0,8 luni (HR = 0,48 ; IÎ 95% [0,38-0,62] ; p<0,0001).

Procentul pacienţilor cu răspuns tumoral (complet sau parţial) nu a fost diferit între cele două grupuri: un răspuns complet şi 7 răspunsuri parţiale au fost observate în rândul celor 228 de pacienţi din grupul ramucirumab comparativ cu niciun răspuns complet şi 3 răspunsuri parțiale observate în rândul celor 117 pacienți din grupul placebo.

Evaluarea calităţii vieţii prin chestionarul EORTC-QLQ-30 nu a indicat nicio diferență între cele două tratamente.

Tabelul 4: Studiul REGARD – Rezumatul rezultatelor în ceea ce privește SFP (populația ITT)

	RAM (N=238)	PBO (N=117)	Diferenţă
Numărul de evenimente, n (%)	199 (83,6)	108 (92,3)	
Date necunoscute, n (%)	39 (16,4)	9 (7,7)	
Mediana SFP, luni (IÎ 95%)	2,1 (1,5 - 2,7)	1,3 (1,3- 1,4)	0,8
Valoare p (Log-rank), stratificat	< 0,0001		
HR (IÎ 95%), stratificat	0,483 (0,376 - 0,620)		
Probabilitate de supraviețuire, % (IÎ 95%)			
12 săptămâni	40,1 (33,6 - 46,4)	15,8 (9,7- 23,3)	24,2 (14,9 - 33,6)
valoare p			<0,0001
6 luni	16,0 (11,4 - 21,2)	2,3 (0,5- 7,1)	13,7 (7,9 - 19,5)
valoare p			<0,0001

RAM = ramucirumab ; PBO = placebo ; IÎ = interval de încredere; HR = hazard ratio (raportul de risc)

Rezultatele au fost coerente în analizele exploratorii în subgrupuri, cu excepția a trei subgrupuri în privinţa cărora a fost observată o HR mai mare de 1 pentru supravieţuirea globală:

- femei (30% dintre pacienţii randomizaţi) HR = 1,43; IÎ 95% [0,85-2,41] ;
- statusul ECOG = 0 (28% dintre pacienţii randomizaţi): HR = 1,08; IÎ 95% [0,64-1,81] ;
- subtip histologic intestinal (25% dintre pacienţii randomizaţi): HR = 1,01; IÎ 95% [0,58-1,75].

Influenţa expresiei VEGFR-2 nu a făcut obiectul studiului.

Informații privind toleranța medicamentului ramucirumab

Studiul RAINBOW (administrare în asociere cu paclitaxel)

Frecvența reacțiilor adverse a fost comparabilă în cele două grupuri de tratament: cel puțin o RA a fost observată la 99% (324/327) dintre pacienții din grupul ramucirumab + paclitaxel și la 98% (322/329) dintre pacienții din grupul placebo + paclitaxel. RA cele mai frecvente din grupul ramucirumab + paclitaxel raportat la grupul placebo + paclitaxel au fost:

- RA hematologice: neutropenie (54% comparativ cu 31%), trombocitonepie (13,1% comparativ cu 6,1%) şi anemie (39% comparativ cu 36%) ;
- alte RA: astenie (57% comparativ cu44 %), neuropatie (46% comparativ cu 36%), scăderea poftei de mâncare (40% comparativ cu 32%), dureri abdominale (36% comparativ cu 30%), diaree (32%

comparativ cu 23%), epistaxis (31% comparativ cu 7%), edem periferic (25% comparativ cu 14%), hipertensiune arterială (24% comparativ cu 5%), stomatită (20% comparativ cu 7%), febră (18% comparativ cu 11%), proteinurie (17% comparativ cu 6%) şi hipoalbuminemie (11% comparativ cu 5%).

Cel puţin o RA gravă a fost observată la 47% (153/327) dintre pacienţii din grupul ramucirumab + paclitaxel comparativ cu 42 % (139/329) dintre pacienţii din grupul placebo + paclitaxel, procentul reacțiilor de grad ≥ 3 fiind de 43 % (139/327) în grupul ramucirumab + paclitaxel comparativ cu 37 % (122/329) în grupul placebo + paclitaxel.

Tratamentul (paclitaxel şi/sau ramucirumab/placebo) a fost întrerupt din cauza reacţiilor adverse la 31% (102/327) dintre pacienţii din grupul ramucirumab + paclitaxel şi 24% (80/329) dintre pacienţii din grupul placebo + paclitaxel.

Numărul total al deceselor survenite pe parcursul studiului a fost de 511, cu o frecvență comparabilă în cele două grupuri de tratament: 78% în fiecare grup, dintre care aproximativ 4% au fost corelate cu o RA (13/255 în grupul ramucirumab + paclitaxel şi 15/256 în grupul placebo + paclitaxel). Majoritatea deceselor a fost corelată cu progresia bolii (72% în grupul ramucirumab + paclitaxel şi 71% în grupul placebo + paclitaxel).

Studiul REGARD (administrare în monoterapie):

Cel puţin o RA a fost observată la 95% (223/236) dintre pacienţii trataţi cu ramucirumab, comparativ cu 88% (101/115) dintre pacienţii din grupul placebo; RA cele mai frecvente au fost: hipertensiune arterială (15 % comparativ cu 8 %), diaree (14 % comparativ cu 9 %), durere abdominală superioară (11 % comparativ cu 4 %).

Frecvenţa RA grave a fost comparabilă în cele două grupuri de tratament: 45% (106/236) în grupul ramucirumab comparativ cu 44% (51/115) în grupul placebo, inclusiv pentru RA de grad ≥ 3 (38% pe grup).

Tratamentul a fost întrerupt ca urmare a reacţiilor adverse la 25 (11 %) de pacienţi din grupul ramucirumab (la 2 dintre aceştia survenind decesul) comparativ cu 7 pacienţi (6 %) din grupul placebo.

Numărul total al deceselor survenite pe parcursul studiului a fost de 215: 177 (75%) în grupul ramucirumab şi 98 (85%) în grupul placebo, majoritatea (> 80%) survenind la peste 30 de zile după întreruperea tratamentului. Cauza principală a decesului a fost evoluţia bolii (63% în grupul ramucirumab şi 64% în grupul placebo).

Rezultate și concluzii

Administrarea în asociere cu paclitaxel: în studiul RAINBOW, adăugarea ramucirumab la tratamentul cu paclitaxel comparativ cu paclitaxel în monoterapie a fost asociată cu:

- o creștere absolută de 2,3 luni a medianei supravieţuirii globale (criteriul principal, 9,6 luni comparativ cu 7,4 luni; HR = 0,81 ; IÎ 95% [0,68-0,96] ; p=0,017) și de 1,5 luni a medianei supraviețuirii fără progresie a bolii (4,4 luni comparativ cu 2,9 luni; HR = 0,64 ; IÎ 95% [0,54-0,75] ; p<0,0001), fără o îmbunătățire a calității vieții;
- o creștere a cazurilor de întrerupere a tratamentului din cauza reacțiilor adverse (31% comparativ cu 24%) și a incidenței reacțiilor adverse severe de grad ≥ 3 (43% comparativ cu 37%);
- o creștere a incidenței reacțiilor adverse hematologice.

Administrare în monoterapie:

În studiul REGARD, adăugarea ramucirumab la tratamentul simptomatic optim a fost asociată cu:

- o creștere absolută de 1,4 luni a medianei supraviețuirii globale (criteriul principal, 5,2 luni comparativ cu 3,8 luni) și de 0,8 luni a medianei supraviețuirii fără progresie a bolii (2,1 luni comparativ cu 1,3 luni; HR = 0,48; IÎ 95% [0,38-0,62]; p<0,0001), fără îmbunătățirea calității vieții;
- o creștere a cazurilor de întrerupere a tratamentului din cauza reacțiilor adverse (11% comparativ cu 6%).

În ceea ce privește monoterapia, trebuie menționat că șapte state membre, printre care și Franța, au emis un aviz negativ pentru APP a ramucirumab. Divergențele au vizat alegerea placebo ca medicament comparator și faptul că populaţia de pacienţi inclusă în studiu a fost diferită de cea avută în vedere în indicaţie (pacienţi neeligibili pentru chimioterapie).

În plus, există incertitudini în ceea ce priveşte eficacitatea ramucirumab la pacienţii cu vârsta peste 65 de ani, precum şi la pacienţii cu un status ECOG > 1. Cancerul gastric și adenocarcinomul de joncțiune eso-gastrică sunt patologii grave, cu potențial letal.

Tratament curativ este specific pentru cancerului gastric sau de joncțiune eso-gastrică. Raportul eficacitate/reacții adverse este mediu. Există alternative terapeutice medicamentoase folosite în afara indicațiilor din APP și care nu sunt preluate în aceste indicații.

Incidența cancerului gastric în Franța poate fi estimată la 6 550 de cazuri noi în fiecare an. În 2012, acesta ocupa în Franța locul 13 ca incidență a cancerelor, cu 6 556 de cazuri noi, și locul 8 ca mortalitate, cu 4 411 decese.

Cancerul gastric reprezintă, așadar, o povară importantă pentru serviciile de sănătate publică.

Beneficiul terapeutic pentru subpopopulația de pacienți cu **adenocarcinom gastric metastazat sau de joncțiune eso-gastrică** care ar putea să urmeze tratament cu CYRAMZA în cadrul indicației medicamentului (adenocarcinom local avansat, nerezecabil sau metastazat, la pacienții adulți care au fost tratați anterior) este considerat slab.

<u>Administrarea în asociere cu paclitaxel</u>

Având în vedere rezultatele provenite din studiul RAINBOW (o creştere cu aproximativ 2,3 luni a supravieţuirii globale şi cu 1,5 luni a supravieţuirii fără progresie a bolii comparativ cu paclitaxel), se preconizează un **impact slab** asupra **morbidităţii-mortalităţii** şi **calităţii vieţii** la pacienţii trataţi cu Cyramza. În plus, acest studiu nu a demonstrat nicio îmbunătăţire a calităţii vieţii comparativ cu grupul de control.

Posibilitatea de transpunere în practica clinică a rezultatelor provenite din acest studiu nu este complet garantată (cu atât mai mult cu cât numărul pacienţilor francezi incluşi în studiu este redus).

Nu se preconizează niciun impact asupra organizării sistemului medical.

Cyramza poate să răspundă parţial necesităţii identificate în materie de sănătate publică. Prin urmare, se estimează că Cyramza în asociere cu paclitaxel va avea un impact asupra sănătăţii publice. Acest impact este **scăzut**.

<u>Administrarea în monoterapie</u>

Având în vedere rezultatele provenite din studiul REGARD (creştere cu aproximativ 1,4 luni a supravieţuirii globale şi cu 0,8 luni a supravieţuirii fără progresie a bolii comparativ cu placebo), nu este preconizat niciun impact din punct de vedere al morbidităţii şi mortalităţii la pacienţii trataţi cu Cyramza. În plus, studiul nu a demonstrat nicio îmbunătățire a calității vieții comparativ cu grupul de control.

Posibilitatea de transpunere în practica clinică a rezultatelor din acest studiu nu este garantată (cu atât mai mult cu cât numărul pacienţilor francezi incluşi în studiu este redus).

Nu se preconizează niciun impact asupra organizării sistemului medical. Cyramza nu răspunde în niciun fel necesității identificate în materie de sănătate publică. Prin urmare, se preconizează că Cyramza administrat ca monoterapie nu va avea niciun impact asupra sănătăţii publice.

Comisia a considerat că beneficiul terapeutic al Cyramza este:

- **moderat**, atunci când medicamentul este administrat în asociere cu paclitaxel pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu neoplasm gastric sau adenocarcinom de joncţiune eso-gastrică în stadiu avansat care prezintă progresia bolii după administrarea de chimioterapieanterioară pe bază de săruri de platină și fluoropirimidină în asociere cu trastuzumab în cazul exprimării în exces a HER2; Comisia emis aviz favorabil includerii pe lista de rambursare în pro
- **insuficient** în cazul administrării în monoterapie pentru preluarea spre utilizare prin Fondul de solidaritate națională în tratamentul pacienților adulți cu neoplasm gastric sau adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică în stadiu avansat care prezintă progresia bolii după chimioterapia anterioară pe bază de săruri de platină sau fluoropirimidină și pentru care tratamentul în asociere cu paclitaxel nu este adecvat.

Luând în considerare beneficiul clinic redus demonstrat în cazul administrării în asociere cu paclitaxel, Comisia consideră că medicamentul brevetat pentru pacienții cu neoplasm gastric sau adenocarcinom de joncţiune eso-gastrică în stadiu avansat care prezintă progresia bolii după administrarea de chimioterapie de primă linie pe bază de săruri de platină şi fluoropirimidină.

2.2. NICE

Institutul Naţional de Excelenţă în Sănătate şi Îngrijiri Medicale din Marea Britanie a evaluat medicamentul ramucirumabum pentru indicația: *„în mnoterapie sau 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”*[3].

Conform rezultatelor obținute din studiul clinic RAINBOW, Comisia a decis că în asociere cu paclitaxel, ramucirumab determină o prelungire a SG, cu 2.3 luni, comparativ cu paclitaxel și cel mai bun tratament de susținere.

În urma studiului clinic REGARD, a rezultat că ramucirumab împreună cu cel mai bun tratament de susținere determină prelungirea SG cu 1.4 luni fața de placebo și cea mai bună terapie suportivă.

Ramucirumab a prezentat eficacitate la pacienții la care boala a progresat după chimioterapie și reprezintă o o opțiune de tratament pentru cei la care chimioterapia nu este indicată. Cancerul gastric reprezintă un domeniu în care este nevoie de medicamente. Comitetul a concluzionat că toate beneficiile medicale au fost incluse în model prin QALY și a considerat că ramucirumab nu determină o schimbare majoră în terapia bolii.

Conform informațiilor furnizate de medicii clinicieni, aproximativ 50% dintre pacienți au urmat un tratament inițial cu o antraciclină (sau trastuzumab la cei care prezintă externalizarea receptorilor HER2), un derivat de platină și o fluoropirimidină. 30% dintre pacienți necesită terapie de linia a doua, ca urmare a progresiei bolii. Ramucirumb în asociere cu paclitaxel sau ca monoterapie este o opțiune terapeutică viabilă, dacă boala progresează după chimioterapia cu platinum și/sau fluoropirimidină.

Datele obținute provin din două studii clinice randomizate în care ramucirumab a fost analizat ca monoterapie, comparativ cu cel mai bun tratament suportiv (REGARD) și în asociere cu paclitaxel versus

paclitaxel + cel mai bun tratament suportiv (RAINBOW). RAINBOW a fost un studiu clinic internațional, controlat, care a prezentat niveluri reduse de incertitudine datorită maturității datelor privind SG și SFP.

A existat o oarecare incertitudine cu privire la pacienții înrolați în studiul clinic REGARD, eligibili pentru terapia cu paclitaxel, dar s-a considerat că, în general, populația a fost reprezentativă conform informațiilor prezentate în autorizația de punere pe piață.

Datele privind siguranța clinică a ramucirumabului au indicat că profilul de siguranță este acceptabil, similar cu al altor tratamente.

În asociere cu paclitaxel, ramucirumab a determinat prelungirea SG cu 2.3 luni comparativ cu paclitaxel și cel mai bun tratament suportiv. Ramucirumab + cel mai bun tratament suportiv a crescut supraviețuirea globală cu 1.4 luni față de placebo + cel mai bun tratament suportiv.

A fost stabilit că cel mai plauzibil scor ICER pentru ramucirumab + paclitaxel față de cel mai bun tratament de susținere+paclitaxel la pacienții pentru care tratamentul în asociere cu chimioterapia citotoxică este recomandat a fost de 408 200 £ per QALY câștigat. Valoarea ICER pentru ramucirumab administrat în monoterapie, comparativ cu cel mai bun tratament suportiv pentru pacienții la care terapia în asociere cu chimioterapia nu este recomandată a fost 188 100 £ per QALY câștigat.

S-a considerat că aspectele privind sfârșitul vieții nu pot fi aplicate pentru ramucirumab în asociere cu paclitaxel sau ca monoterapie deoarece în niciuna dintre situații nu a fost atins obiectivul de prelungirii supraviețuirii cu cel puțin 3 luni. Benefciul terapeutic este redus, fiind nevoie de alte terapii.

Comitetul a concluzionat, în baza informațiilor prezentate, că ramucirumabum administrat în monoterapie sau în asociere cu paclitaxel, pentru tratamentul cancerului gastric avansat sau adenocarcinomului gastro-esofagian tratat anterior cu chimioterapie nu reprezintă o opțiune terapeutică cost-eficientă pentru sistemul de sănătate din Marea Britanie.

În baza datelor prezentate de companie și analizei efectuate de către grupul experților evaluatori din cadrul NICE, medicamentul cu DCI ramucirumab **nu a fost recomandat pentru rambursare** în indicația evaluată, de către autoritatea competentă din Marea Britanie.

2.3. SMC

Rambursarea ramucirumabului administrat în asociere cu paclitaxel sau ca monoterapie în neoplasmul gastric avansat sau adenocarcinomul de joncțiune eso-gastrică **nu a fost recomandată** de experții Consorțiului Scoțian al Medicamentului [4].

2.4. IQWIG/G-BA

Autoritățile competente germane au evaluat medicamentul ramucirumab în vederea rambursării în neoplasmul gastric [5].

Comitetul federal comun (G-BA) a însărcinat IQWiG cu evaluarea beneficiilor medicamentului ramucirumab în comparaţie cu terapia comparativă adecvată pentru pacienţii cu adenocarcinom gastric în stadiu avansat sau eso-gastric cu progresie tumorală. Au fost analizate două situații:

I. în asociere cu paclitaxel după chimioterapie pe bază de săruri de platină şi fluoropirimidină – comparatorul adecvat este terapia individuală,
II. monoterapia cu ramucirumab după chimioterapie pe bază de săruri de platină şi fluoropirimidină dacă pacienţilor nu le poate fi administrată o terapie în asociere cu paclitaxel – comparatorul adecvat este tratamentul suportiv.

I. Pentru evaluarea beneficiilor suplimentare ale tratamentului asociat ramucirumab + paclitaxel, compania farmaceutică a realizat studiul randomizat controlat RAINBOW, descris anterior în raport. Acest studiu nu a fost considerat adecvat în vederea evaluării beneficiilor suplimentare ale terapiei asociate ramucirumab + paclitaxel comparativ cu terapia comparativă adecvată deoarece în grupul de control (paclitaxel + placebo) pacienţii nu au primit un tratament individual, corespunzător indicaţiilor medicului.

Compania farmaceutică nu a demonstrat că paclitaxel este singura opţiune terapeutică posibilă ţinând cont de terapiile administrate anterior pacienţilor ci doar că reprezintă una dintre diferitele opţiuni terapeutice existente.

În plus, paclitaxel în monoterapie nu este autorizat pentru tratarea neoplasmului gastric în stadiu avansat cu progresie tumorală după chimioterapie pe bază de săruri de platină şi fluoropirimidină, lucru indicat în mod explicit de G-BA în decizia sa cu privire la terapia comparativă adecvată. Celelalte medicamente recomandate (docetaxel, irinotecan şi terapia asociată FOLFIRI) nu sunt autorizate în Germania pentru tratamentul de linia a doua în cazul neoplasmului gastric în stadiu avansat. Medicamentele autorizate în Germania (de exemplu, teysuno, 5-fluorouracil [5-FU], mitomicină, carmustină, epirubicină şi doxorubicină) nu sunt recomandate ca opțiuni de tratament de linia a doua în cazul neoplasmului gastric în stadiu avansat.

Compania farmaceutică nu a prezentat în dosar date adecvate pentru evaluarea beneficiilor suplimentare ale terapiei ramucirumab + paclitaxel. Nu rezultă **niciun beneficiu suplimentar** al terapiei ramucirumab + paclitaxel faţă de terapia comparativă adecvată. Astfel, nu este dovedit niciun beneficiu suplimentar.

II. Pentru evaluarea beneficiilor suplimentare ale monoterapiei cu ramucirumab, compania farmaceutică a realizat studiul randomizat controlat REGARD, descris anterior în raport.

Studiul REGARD nu a fost considerat adecvat pentru evaluarea beneficiilor suplimentare ale terapiei cu ramucirumab comparativ cu terapia comparativă adecvată. Motivul este că studiul REGARD nu a fost conceput pentru a reprezenta populaţia relevantă pentru monoterapie (adică pacienţi pentru care terapia asociată cu ramucirumab + paclitaxel nu este o opţiune).

În protocolul de studiu nu există criterii de includere şi de excludere care să limiteze participanţii la pacienţii pentru care o terapie asociată cu paclitaxel nu ar fi posibilă. Compania farmaceutică nu a discutat această diferenţă dintre populaţia studiului şi populaţia ţintă și nu a adus dovezi care să demonstreze că în cazul pacienţilor incluşi este vorba în majoritate de populaţia ţintă sau că rezultatele studiului pot fi aplicate populaţiei incluse în autorizaţie pentru monoterapia cu ramucirumab.

Neoplasmul gastric este o boală progresivă şi s-a considerat că nu fiecare pacient pentru care ar fi fost posibilă chimioterapia la începutul studiului a urmat chimioterapie la finalizarea tratamentului randomizat. În consecință numărul de pacienţi pentru care ar fi fost posibilă chimioterapia la începutul studiului a fost mai mare. S-a considerat că numărul de pacienţi din studiul REGARD, care au îndeplinit condiţiile autorizaţiei, nu a fost suficient pentru a determina beneficiile suplimentare în comparaţie cu terapia comparativă adecvată.

Faptul că studiul REGARD nu a fost conceput pentru a reprezenta populaţia relevantă pentru tratamentul administrat ca monoterapie este arătat şi în Raportul european public de evaluare (EPAR) al Agenției Europene pentru Medicamente. EPAR critică şi faptul că pacienţii din studiul REGARD nu au fost selectaţi pentru un tratament oarecare din cauza unei nepotriviri şi că la 33% dintre pacienţi li s-a

administrat chimioterapie la finalizarea tratamentului randomizat (tratament de linia a treia).Trastuzumabum emtansinum a fost evaluat de Institutul pentru Evaluarea Calității și Eficiență în Asistența Medicală în vederea estimării beneficiului adițional pentru pacienții care prezintă neoplasm mamar cu receptor al factorului de creștere epidermal uman HER2 pozitiv, nerezecabil, local avansat sau metastatic, care au fost tratați anterior cu trastuzumab și un taxan în monoterapie sau în asociere. Pacienții trebuie să fi urmat anterior tratament pentru boală metastatică sau local avansată, sau să fi dezvoltat o recurenţă a bolii în timpul tratamentului adjuvant sau în intervalul a 6 luni de la terminarea tratamentului adjuvant.

În plus, nu a fost clar, spun evaluatorii, dacă efectul monoterapiei cu ramucirumab este atât de mic încât ar fi fost chiar mai mic decât al unei monochimioterapii. De asemenea, este posibil ca pacienţilor care nu ar fi fost eligibili pentru chimioterapie să li se fi administrat placebo în braţul comparator. Având în vedere efectul scăzut al supravieţuirii globale, EMA a limitat utilizarea monoterapiei în tratamentul de linia a doua la pacienţi care nu corespund unui tratament asociat cu ramucirumab şi paclitaxel. Astfel, din punctul de vedere al EMA, numai o parte din pacienţii consultaţi în studiu îndeplinește criteriile pentru monoterapie, deşi nu este clar cât de mare este această proporţie, aşa cum a fost menţionat mai sus. Unii membri ai Comitetului pentru medicamente de uz uman au avertizat în mod explicit împotriva aplicării rezultatelor studiului asupra populaţiei admise de pacienţi, deoarece proporţia pacienţilor relevanţi nu a fost cunoscută şi în orice caz sub 66%.

S-a verificat dacă, în baza criteriilor de includere şi de excludere, precum şi a caracteristicilor pacienţilor în studiul REGARD, rezultă că pentru pacienţi nu a fost indicată chimioterapie la începutul studiului. Nici această verificare nu a indicat că studiul REGARD este corespunzător pentru a determina un beneficiu suplimentar în această privință.

Compania farmaceutică nu a prezentat în dosar date adecvate pentru evaluarea beneficiilor suplimentare ale ramucirumab în monoterapie. Nu rezultă **nici un beneficiu suplimentar al terapiei ramucirumab** faţă de terapia comparativă adecvată. Astfel, nu este dovedit niciun beneficiu suplimentar.

G-BA decide cu privire la beneficiile suplimentare.

Pesite-ul G-BA nu este publicată rezoluția pentru medicamentul cu DCI Ramucirumabum.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform informațiilor menționate de solicitant în formularul de cerere, precum și în declaraţia pe propria răspundere a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă, medicamentul cu DCI Ramucirumabum este rambursat în 16 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Bulgaria, Republica Cehă, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Ungaria, Italia, Luxemburg, Olanda, Slovenia, Slovacia, Spania și Suedia.

4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR CLINICE ȘI JUSTIFICAREA PUNCTAJULUI

Ghidul Societății Europene de Oncologie (ESMO) pentru diagnosticul, tratamentul și supravegherea în Cancerul Gastric publicat în 2017, prezintă următoarele opțiuni terapeutice pentru patologia avansată/metastatică [6]:

- tratament de primă linie
  - dublet sau triplet platinum/fluopirimidină [I,A],

- patologie inoperabilă local avansată și/sau metastatică (stadiul IV) vor fi luați în considerare pentru administrarea de chimioterapie sistemică care a determinat ameliorarea supraviețuirii și o mai bună calitate a vieții comparative cu cel mai bun tratament de susținere [I,A]; comorbiditățile și statusul de performanță trebuie avute în vedere [II,B],
- capecitabina ameliorează SG comparativ cu 5-FU perfuzabil în cadrul regimurilor de dublet și triplet [I,A],
- DCF (docetaxel, cisplatină, 5-FU) x 3/săptămână a îmbunătățit SG dar a produs și efecte toxice inclusiv neutropenie febrilă [I,C],
- pacienți în vârstă diagnosticați cu cancer gastric
  - ✓ schemele de tratament au fost aplicate în studii clinice de fază II la pacienți în vârstă care au prezentat rezultate comparabile în ceea ce privește supraviețuirea
    - capecitabina și oxaliplatină,
    - FOLFOX
    - monoterapia cu capecitabina
  - ✓ FLOT (fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin și docetaxel) a îmbunătățit SFP dar a și crescut toxicitatea regimului terapeutic [II,B],

❖ tratament de linia a doua și ulterior
- chimioterapie de linia a doua cu un taxan (docetaxel, paclitaxel), irinotecan sau **ramucirumab** (monoterapie sau în asociere cu paclitaxel) este recomandată pentru pacienții cu status de performanță 0-1 [I,A],
- paclitaxel sau irinotecan administrate săptămânal [I,A],
- reluarea tratamentului cu aceeași combinație de medicamente dacă se înregistrează progresia bolii > 3 luni după chimioterapia de primă linie [IV,C],
- afecțiune simptomatică local avansată sau recurentă se recomandă radioterapia care este bine tolerată și poate atenua sângerarea, simptomele obstructive sau durerea [III,B]

❖ medicamente personalizate și terapii la țintă
- trastuzumab este recomandat în asociere cu chimioterapia pe bază de platină și fluoropirimidină pentru pacienții diagnosticați cu cancer gastric avansat, HER 2+ [I,A]

❖ situații deosebite
- gastrectomia nu îmbunătățește supraviețuirea pacienților cu patologie metastatică limitată [I,A]
- chirurgia citoreductivă + HIPEC (chimioterapia hipertermică intraperitoneală) au fost studiate în cadrul unor studii clinice, pentru pacienții cu metastaze peritoneale.

Ghidul american pentru tratamentul cancerului gastric publicat în anul 2016 de NCCN recomandă utilizarea terapiei sistemice pentru patologia nerezecabilă, local avansată, recurentă sau metastatică, dacă tratamentul local nu este indicat [7].

Trastuzumab trebuie asociat chimioterapiei de linia întâi în adenocarcinomul cu supraexprimare HER 2:

- asocierea fluoropirimidinei cu cisplatina (categoria 1)
- asocierea altor agenți chimioterapici (categoria 2B)
- trastuzumab nu este recomandat în asociere cu antracicline.

- Scheme terapeutice recomandate în tratamentul de primă linie:
  - ✓ două medicamente chimioterapice sunt preferabile datorită toxicității reduse
  - ✓ trei chimioterapice trebuie administrate pacienților care prezintă un status bun de performanță și care pot fi monitorizați în vederea identificării apariției reacțiilor adverse toxice
  - ✓ terapii de elecție:
    - fluoropirimidine (fluorouracil sau capecitabină) + cisplatină (categoria 1)
    - fluoropirimidine (fluorouracil sau capecitabină) + oxaliplatină
  - ✓ alte tratamente:
    - paclitaxel + cisplatină sau carboplatină
    - docetaxel + cisplatină
    - fluoropirimidine (fluorouracil sau capecitabină)
    - docetaxel
    - paclitaxel
    - fluorouracil + irinotecan (categoria 1)
  - ✓ scheme DCF:
    - docetaxel + cisplatină + fluorouracil,
    - docetaxel + oxaliplatină + fluorouracil
    - docetaxel + carboplatină + fluorouracil
  - ✓ terapii ECF (epirubicină+cisplatină+fluorouracil), categoria 1
  - ✓ alte combinații ECF
    - epirubicin + oxaliplatin + fluorouracil
    - epirubicin + cisplatin + capecitabină
    - epirubicin + oxaliplatin + capecitabină
- Scheme terapeutice recomandate în a doua linie terapeutică:
  - ✓ terapii de elecție:
    - **ramucirumab + paclitaxel** (categoria 1)
    - docetaxel (categoria 1)
    - paclitaxel (categoria 1)
    - irinotecan (categoria 1)
    - **ramucirumab** (categoria 1)
  - ✓ alte tratamente:
    - irinotecan + cisplatină
    - fluoropirimidine (fluorouracil sau capecitabină) + irinotecan (categoria 2B)
    - docetaxel + irinotecan (categoria 2B).

STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

4.1. DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții care prezintă o speranță medie de supraviețuire sub 12 luni

Medicamentele autorizate de către EMA pentru tratamentul cancerului gastric sunt următoarele:

- docetaxel,
- capecitabină,
- trastuzumab,

- ramucirumab.

Ramucirumab este **singurul medicament** recomandat de EMA, în asociere cu paclitaxel sau în monoterapie, **administrat în linia a doua în tratamentul neoplasmul gastric în stadiu avansat sau adenocarcinom** de joncțiune eso-gastrică, **patologie în care speranța medie de supraviețuire este sub 12 luni:**

- ✓ docetaxel este utilizat în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil, pentru tratamentul pacienților cu adenocarcinom gastric metastazat, inclusiv adenocarcinom al joncțiunii gastroesofagiene, care nu au primit anterior chimioterapie pentru boala metastatică,
- ✓ capecitabina este iundicată ca tratament de primă linie la pacienții cu neoplasm gastric în stadiu avansat, în asociere cu chimioterapia pe bază de săruri de platină,
- ✓ trastuzumab în asociere cu capecitabina sau 5-fluorouracil și cisplatină este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu adenocarcinom gastric metastazat HER2+ sau a joncțiunii gastroesofagiene, cărora nu li s-a administrat anterior tratament împotriva cancerului pentru boala lor metastatică. Herceptin trebuie utilizat numai la pacienții cu cancer gastric metastazat, ale căror tumori exprimă HER2 în exces, definite printr-un scor IHC 2+ și confirmate printr-un rezultat SISH sau FISH sau un scor IHC 3+.

Conform unui studiu retrospectiv publicat în Oxford Academic Annals of Oncology, sub egida ESMO, supraviețuirea mediană la pacienții cu cancer gastric este de 5.3 luni [8]. Ramucirumab **îndeplinește** acest criteriu.

4.2. DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minim 3 luni

Ramucirumab crește supraviețuirea globală cu:

- 2.3 luni, (administrat în asociere cu paclitaxel, comparativ cu paclitaxel în monoterapie studiul clinic RAINBOW),
- 1.4 luni (ramucirumab vs placebo studiul REGARD).

Supraviețuirea fără progresia bolii a crescut la pacienții tratați cu ramucirumab în medie cu:

- 1.5 luni (ramucirumab+paclitaxel vs. placebo+paclitaxel)
- 0.8 luni (ramucirumab vs. placebo).

Din informațiile prezentate, considerăm că acest criteriu **nu este îndeplinit** de ramucirumab.

4.3. DCI se adresează unei boli rare

Prevalența cancerului gastric, inclusiv a cancerului joncțiunii gastroesofagiene a fost estimată în anul 2011 la 2.8-3.6 la 10 000 de persoane din UE iar în 2014, la 2.8 până la 4.24 la 10 000 de persoane în comunitatea UE, sub limita de 5 la 10 000 stabilită de EMA. Ramucirumab **îndeplinește** acest criteriu**.**

Menționăm că DCI Ramucirumabum (DC: Cyramza) aparține categoriei denumirilor comune internaționale aprobate pentru tratamentul bolilor rare, conform definiției din OMS 861/2014. La cererea Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață, în decembrie 2015, Cyramza a fost retras din Registrul Comunitar al Medicamentelor Orfane.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NATIONALĂ A MEDICAMENTULUI SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

5. DCI-uri rambursate în România pentru tratamentul cancerului gastric

În Hotărârea de Guvern 720/2008 actualizată în 2017 nu se regăsesc medicamente (DCI) pentru tratamentul cancerului gastric în stadiu avansat. Docetaxelul este singurul indicat, conform protocolului de prescriere publicat în O.M.S. 1301/2008, în vigoare, *în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil, pentru tratamentul pacienților cu adenocarcinom gastric metastazat, inclusiv adenocarcinom al joncțiunii gastroesofagiene, care nu au primit anterior chimioterapie pentru boala metastatică.* Capecitabina și trastuzumabul sunt rambursate pentru alte indicații (diferite tipuri de cancer mamar și neoplasm de colon).

6. Punctajul obținut

Ramucirumab în asociere cu paclitaxel

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)		
1.1.HAS - BT moderat	7	**7**
2. ETM bazată pe cost-eficacitate		
2.1.NICE/SMC– nu recomandă rambursarea	**0**	**0**
2.2. IQWIG/GBA – există raport de evaluare	**15**	**15**
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 16 țări	**25**	**25**
4. Stadiul evolutiv al patologiei		
4.1. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienţii cu o speranţă medie de supravieţuire sub 12 luni – Speranța medie de supraviețuire 30 luni	**10**	**10**
4.2. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni	**0**	**0**
4.3. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai multe 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	**10**	**10**
TOTAL PUNCTAJ	**67 puncte**	

Ramucirumab ca monoterapie

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)		
1.1.HAS - BT insuficient	0	**0**
2. ETM bazată pe cost-eficacitate		
2.1.NICE/SMC– nu recomandă rasmbursarea	**0**	**0**
2.2. IQWIG/GBA – există raport de evaluare	**15**	**15**
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 16 țări	**25**	**25**
4. Stadiul evolutiv al patologiei		
4.4. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienţii cu o speranţă medie de supravieţuire sub 12 luni – Speranța medie de supraviețuire 30 luni	**10**	**10**
4.5. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni	**0**	**0**
4.6. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai multe 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	**10**	**10**
TOTAL PUNCTAJ	**60 puncte**	

7. CONCLUZII

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul Ramucirumabum întrunește punctajul de **admitere condiționată** 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*.

8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul Ramucirumabum indicat:

- *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,*
- *ca monoterapie 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 sau fluoropirimidină, pentru care tratamentul în asociație cu paclitaxel nu este adecvat.*

9. REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului Cyramza 10mg/ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă, versiunea aprobată în iunie 2017;
2. Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence, Cyramza 10 mg/ml, concentrait pour perfusion, Avis CT 14134 du 17 juin 2015;
3. National Institute for Health and Care Excellence, *Ramucirumab for treating advanced gastric cancer or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma previously treated with chimiotherapy*, TA 378, 27 January 2016;
4. Scottish Medicines Consortium, Ramucirumab (Cyramza) 10 mg/ml concentrate for solution for infusion, Advice no. 1176/11 July 2016;
5. Institute for Quality and Efficiency in Health Care, Ramucirumab (gastric cancer) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V, Extract of dossier assessment A16-23, 27 July 2016;
6. Smyth E.C. et al., Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 27 (5): v38–v49, 2016
7. Jaffer A.et al., *Gastric Cancer*, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology version 3.2016, JNCCN—Journal of the National Comprehensive Cancer Network, volume 14, number 10, October 2016;
8. Kanagavel D. et al., *A prognostic model in patients treated for metastatic gastric cancer with second-line chemotherapy*, Annals of Oncology 21: 1779-1785, 11 February, 2010.

Șef DETM
Dr. Vlad Negulescu