



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: RAMUCIRUMABUM

INDICAȚIE: *indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm gastric în stadiu avansat sau adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică 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*

Data depunerii dosarului

23.02.2021

Numărul dosarului

4194

PUNCTAJ: 90





1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Ramucirumabum
1.2. DC: Cyramza 10 mg/ml concentrat pentru soluție 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: soluție, mărire, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrație	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 :

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

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Cyramza este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm gastric în stadiu avansat sau adenocarcinom de joncțiune esogastrică 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.	Doza recomandată de ramucirumab în monoterapie este de 8 mg/kg la interval de 2 săptămâni.	Se recomandă continuarea tratamentului până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Grupuri speciale de pacienți

Vârstnici

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

Insuficiență renală



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

Insuficiență hepatică

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

Populația pediatrică

Siguranța și eficacitatea Cyramza la copii și adolescenți (cu vârsta <18 ani) nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date. Ramucirumab nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți 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 nefavorabil rambursării ramucirumab în tratamentul pacienților adulți cu neoplasm gastric în stadiu avansat sau adenocarcinom de jonctiune eso-gastrică 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, concluzionând că beneficiul ramucirumab în monoterapie este insuficient (conform avizului Comisiei de Transparență din data de 17 iunie 2015).

2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate

2.2.1. NICE

Pe site-ul autorității de evaluare din Marea Britanie, NICE, nu există niciun raport publicat pentru ramucirumab, pentru indicația de la punctul 1.9.

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 în monoterapie pentru indicația de la punctul 1.9 nu face dovada unor beneficii suplimentare.

2.2.4. G-BA

G-BA a publicat pe site, în octombrie 2016, evaluarea ramucirumab pentru indicația de la punctul 1.9. și a concluzionat că tratamentul nu face dovada unui beneficiu suplimentar.

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

3.1. 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 compensată în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie



Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Ramucirumabum este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9. în **18** state membre ale Uniunii Europene, după cum urmează: Austria, Belgia, Bulgaria, Cipru, Croația, Republica Cehă, Danemarca, Finlanda, Grecia, Germania, Italia, Luxemburg, Malta, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia și Ungaria.

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.

Reprezentantul legal al DAPP a depus la dosar autorizația **studiului clinic REGARD**, protocol: IMCL CP 12-0715, desfășurat în 4 clinici de pe teritoriul României, respectiv: Institutul Oncologic „Prof.Dr.Ion Chiricuță”, Secția Oncologie Medicală, Cluj-Napoca; Spitalul Județean de Urgență „Sf.Ioan cel Nou”, Clinica Oncologie Medicală, Suceava; Spitalul Clinic de Urgență „Dr.Constantin Opreș”, Secția Oncologie, Baia-Mare și Centrul de Oncologie Medicală SCM, Iași.

În studiul clinic REGARD au fost incluși și tratați un număr de 17 pacienți români, dintre care 13 au fost incluși în brațul de tratament ramucirumab + BSC și 4 în brațul placebo + BSC, conform datelor incluse în raportul final al studiului.

REGARD, un studiu randomizat, dublu-orb, multinațional, efectuat cu Cyramza plus TSO (Terapie Suportivă Optimă) comparativ cu placebo plus TSO, a înrolat 355 de pacienți cu neoplasm gastric recidivant loco-regional și nerezecabil sau neoplasm gastric metastazat (inclusiv adenocarcinom) după chimioterapie, care a inclus săruri de platină sau fluoropirimidină. Criteriul final principal a fost SG, iar criteriile finale secundare au inclus SFP. A fost necesar ca pacienții să prezinte progresia bolii în timpul sau în interval de 4 luni după ultima doză de terapie de linia întâi pentru boală metastatică sau în timpul tratamentului adjuvant sau în interval de 6 luni după ultima doză de terapie adjuvantă; aceștia au avut SP ECOG 0-1. Pentru includerea în studiu, a fost necesar ca pacienții să aibă bilirubina totală $\leq 1,5$ mg/dl și AST și ALT $\leq 3 \times$ LSVN sau $\leq 5 \times$ LSVN în cazul prezenței metastazelor hepatice.

Pacienți au fost randomizați în raport 2:1 pentru a li se administra o perfuzie intravenoasă cu Cyramza 8 mg/kg (n= 238) sau placebo (n= 117) la interval de 2 săptămâni. Randomizarea a fost stratificată în funcție de scăderea în greutate în ultimele 3 luni ($\geq 10\%$ față de $< 10\%$), de regiunea geografică și localizarea tumorii primare (gastrică sau JEG).

Din punct de vedere al datelor, caracteristicile demografice inițiale și caracteristicile clinice au fost echilibrate. Valoarea SP ECOG a fost de 1 la 72% dintre pacienți. În studiul REGARD nu au fost înrolați pacienți cu ciroză hepatică clasa B sau C Child-Pugh. 11% dintre pacienții tratați cu Cyramza și 6% dintre cei care au utilizat placebo au întrerupt tratamentul din cauza evenimentelor adverse. A existat o îmbunătățire semnificativă statistic a supraviețuirii generale la pacienții tratați cu Cyramza comparativ cu cei tratați cu placebo (rata de risc [RR] 0,776; 95% ÎI: 0,603 – 0,998; p= 0,0473), corespunzătoare reducerii cu 22% a riscului de deces și creșterii supraviețuirii

mediane la 5,2 luni pentru Cyramza față de 3,8 luni pentru placebo. Supraviețuirea fără progresia bolii a avut o îmbunătățire semnificativă statistic la pacienții tratați cu Cyramza comparativ cu cei care au utilizat placebo (RR 0,483; 95% ÎI: 0,376 – 0,620; $p < 0,0001$), care corespunde reducerii cu 52% a riscului de progresie a bolii sau deces și unei creșteri a SFP mediane la 2,1 luni pentru Cyramza comparativ cu 1,3 luni cu placebo.

Pe baza datelor limitate din studiul REGARD de la pacienții cu HER2-positiv gastric sau adenocarcinom (GEJ) și a datelor obținute de la pacienții tratați anterior cu trastuzumab (în RAINBOW), se consideră puțin probabil ca Cyramza să aibă un efect negativ sau niciun efect la pacienții cu neoplasm gastric HER2-positiv. Analizele post hoc de subgrup nestratificat de la pacienții tratați anterior cu trastuzumab ($n = 39$) în studiul RAINBOW au sugerat un beneficiu de supraviețuire la acești pacienți (RR 0,679, 95% ÎI 0,327, 1,419) și au demonstrat un beneficiu pentru supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) (RR 0,399, 95% ÎI 0,194, 0,822).

Rezumatele datelor supraviețuirii generale și ale supraviețuirii fără progresia bolii, precum și curbele Kaplan-Meier corespunzătoare sunt prezentate în tabelul nr.1 și figura 1.

Tabelul nr. 1. Rezumatul datelor privind eficacitatea – studiul REGARD

	Cyramza N=238	Placebo N=117
Supraviețuirea globală, luni		
Mediana (95% ÎI)	5,2 (4,4, 5,7)	3,8 (2,8, 4,7)
Riscul relativ (95% ÎI)	0,776 (0,603, 0,998)	
Valoare p (test Log-Rank, stratificat)	0,05	
Supraviețuirea fără progresia bolii, luni		
Mediana (95% ÎI)	2,1 (1,5, 2,7)	1,3 (1,3, 1,4)
Riscul relativ (95% ÎI)	0,483 (0,376, 0,620)	
Valoare p (test Log-Rank, stratificat)	<0,0001	
Rata SFP la 12 săptămâni % (95% ÎI)	40,1 (33,6, 46,4)	15,8 (9,7, 23,3)

Abrevieri: ÎI = interval de încredere



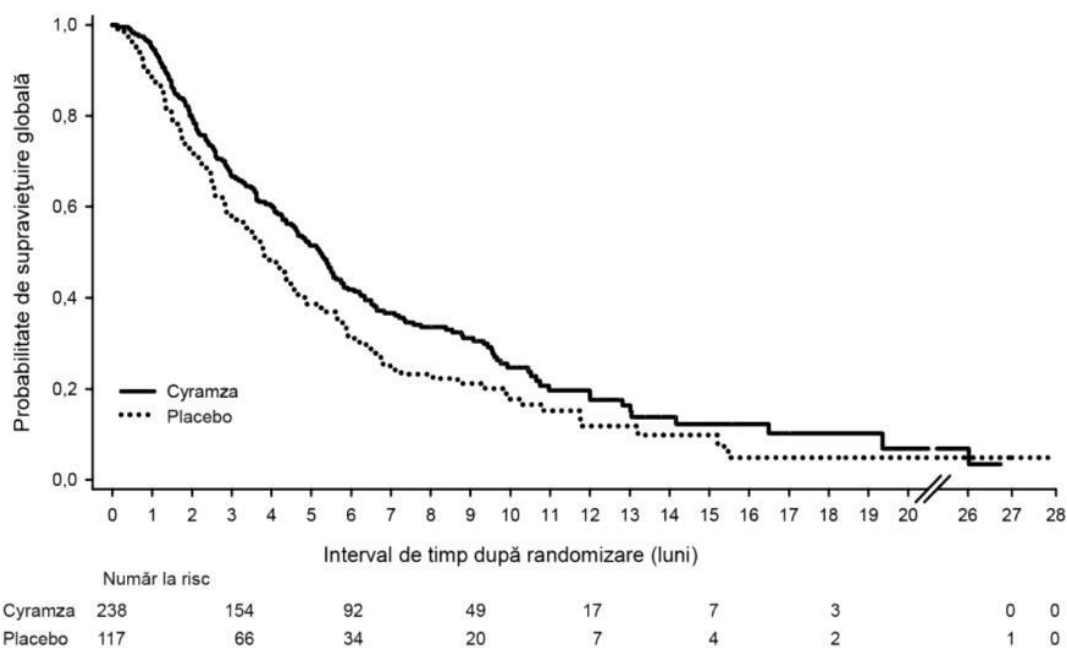


Figura 1: Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea globală corespunzătoare tratamentului cu Cyramza și placebo în studiul REGARD

În ceea ce privește reacțiile adverse severe (TEAE) apărute în cele 2 brațe de tratament, un număr total de 223 pacienți din grupul ramucirumab (94,5%) și 101 pacienți din grupul placebo (87,8%) au prezentat cel puțin 1 TEAE. Au fost observate diferențe mici între brațe în ceea ce privește numărul categoriilor de reacții adverse, incluzând procente ușor mai mari ale TEAE generale și întreruperea terapiei de studiu din cauza TEAE, în brațul ramucirumab, precum și un procent ușor mai mare de decese datorate TEAE în brațul placebo.

În general, nu s-a observat o deteriorare a calității vieții, QoL (evaluată de EORTC-QLQ-30), în brațul ramucirumab. Extinderea datelor QoL a fost limitată de progresia rapidă caracteristică cancerului gastric avansat, rezistent la tratament, mulți pacienți întrerupând terapia înainte de prima evaluare programată și neavând, astfel, nicio evaluare programată pentru sfârșitul terapiei.

Evaluarea exploratorie a modificărilor statusului de performanță a indicat o întârziere a deteriorării bolii, conform ECOG PS, în brațul ramucirumab versus placebo. Pentru toți pacienții, ECOG PS a fost evaluat la momentul inițial, la fiecare 2 săptămâni pe durata tratamentului, la sfârșitul terapiei și la 30 de zile, la vizita de evaluare.

Totalitatea datelor de eficacitate combinate cu tolerabilitatea favorabilă a ramucirumabului ca singur agent de tratament în REGARD demonstrează un profil al raportului beneficiu-risc favorabil la această populație de pacienți, pentru care nu există nicio terapie aprobată până în prezent.

Utilizarea ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale pentru analiza mărimii beneficiului clinic pentru studiul REGARD

Pe baza datelor de eficacitate ale studiului clinic REGARD am realizat o analiză a beneficiului clinic al terapiei utilizate în brațul 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 2).

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: REGARD
 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

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
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>

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

OS, overall survival, QoL, quality of life

Preliminary magnitude of clinical benefit grade (highest grade scored)

4	3	2	1
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>

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

Figura 2. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale – evaluarea mărimii beneficiului clinic pentru studiul REGARD

Astfel, luând în considerare valorile supraviețuirii generale, SG, ca obiectiv final primar al studiului clinic REGARD, prin completarea scalei de evaluare forma 2A, se obține o mărime relativă de **gradul 1** (din valoarea maximă de 5) pentru beneficiul clinic al terapiei utilizate (9).



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.

Studiul REGARD și-a îndeplinit obiectivul principal primar de supraviețuire generală, demonstrând o îmbunătățire relevantă, semnificativă statistic și clinic, a condiției pacienților, în cazul tratamentului cu ramucirumab. Ramucirumab, ca agent singular, a redus riscul apariției decesului la această populație cu 22% (HR = 0,776; IC 95%: 0,603, 0,998; p = 0,0473), rezultând o supraviețuire mediană generală cu 37% mai mare în brațul ramucirumab (5,2 luni vs. 3,8 luni).

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

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

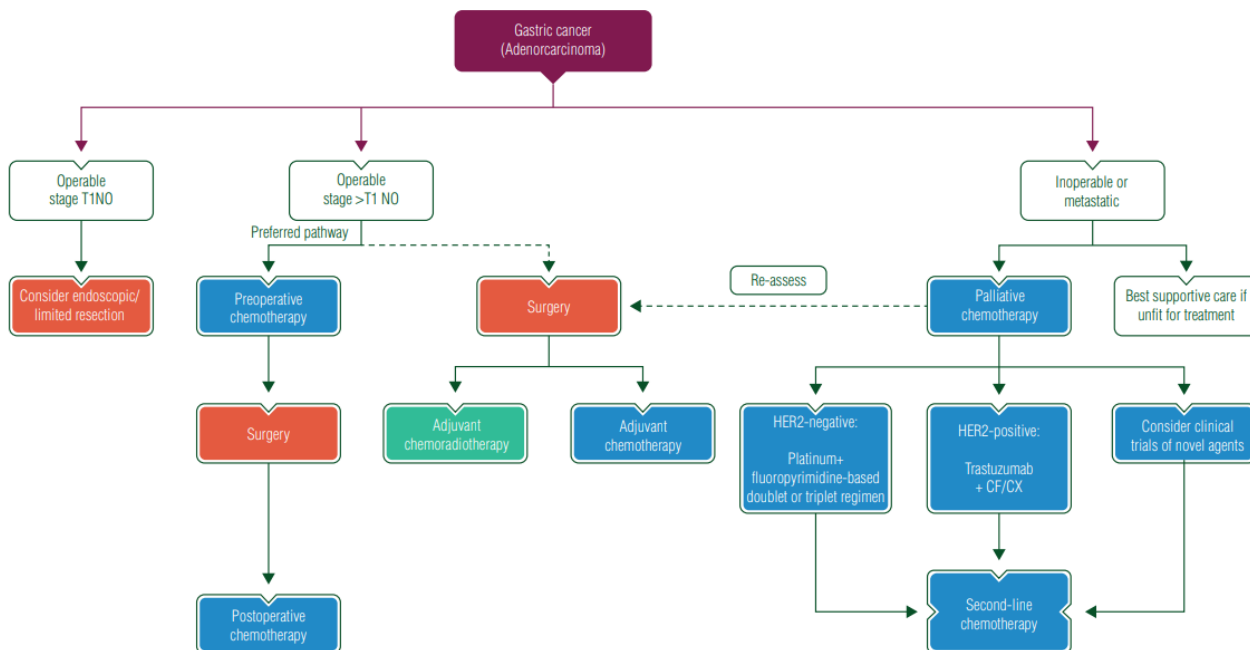


Figure 1. Gastric cancer treatment algorithm.

HER2, human epidermal growth factor receptor 2; CF, cisplatin and 5-fluorouracil; CX, cisplatin and capecitabine

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**

Îmbunătățirea supraviețuirii generale în cazul terapiei cu ramucirumab a fost susținută de îmbunătățiri extrem de semnificative, comparativ cu placebo, ale supraviețuirii fără progresia bolii, SFP și SFP la 12 săptămâni. Tratamentul cu ramucirumab a redus semnificativ riscul progresiei bolii sau decesului cu 52% (HR = 0,483; IC 95%: 0,376, 0,620; p <0,0001), rezultând o mediană a SFP cu 62% mai mare în brațul ramucirumab (2,1 luni vs. 1,3 luni). SFP la 12 săptămâni a fost de 40,1% în brațul cu ramucirumab și de 15,8% în brațul placebo (p <0,0001) (Tabel nr.3).

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

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

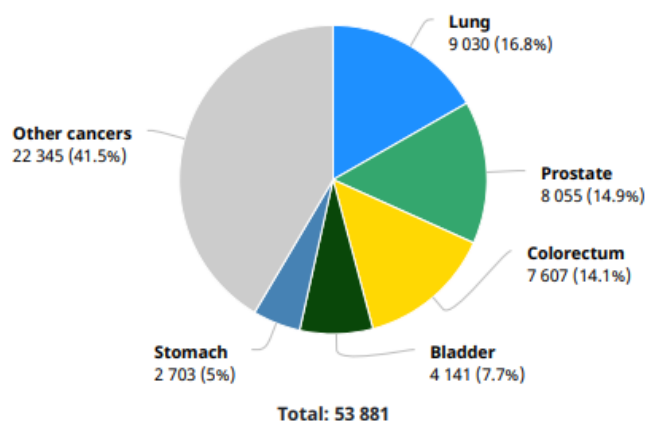
Conform informațiilor de pe Orphanet, adenocarcinomul gastric este clasificat ca și *boală rară* (2). La momentul desemnării orfane (EU/3/12/1004 – 4 iulie 2012), cancerul gastric afecta nu mai mult de 3 persoane din 10.000 din UE, adică echivalentul a 153.000 de persoane dintr-o populație de 509.000.000 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.

Number of new cases in 2020, males, all ages



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	Breast	Colorectum
	Prostate	Colorectum	Lung
	Colorectum	Cervix uteri	Breast
	Bladder	Lung	Prostate
	Stomach	Corpus uteri	Bladder

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

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 indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 3 – insuficient din partea HAS	- (0*)
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. 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, care au primit avizul negativ din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau nu există raport	-
2.2. 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 raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) nu demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare	- (0*)
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 indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în minimum 14 din statele membre ale UE și 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 autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Franța (HAS), Marea Britanie (NICE/SMC) și Germania (IQWiG/G-BA) descrise la pct. 1 și 2 ale tabelului.

7. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Ramucirumabum întrunește punctajul de **inclusiune necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, 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 asigurații în regim de compensare 100%, SECȚIUNEA C2, P3: Programul național de oncologie.**

8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Ramucirumabum pentru indicația: „Cyramza este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm gastric în stadiu avansat sau adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică 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 ”.



Referințe 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 (eunetha.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:

07.12.2021

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu