



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

RAMUCIRUMABUM

INDICAȚIA

**NEOPLASM GASTRIC ÎN STADIU AVANSAT SAU ADENOCARCINOM DE JONȚIUNE
ESO-GASTRICĂ CARE PREZINTĂ PROGRESIA BOLII DUPĂ CHIMIOTERAPIE**

Data de depunere dosar

16.12.2015

Numar dosar

5871

PUNCTAJ 7/0



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: RAMUCIRUMABUM
- 1.2. DC: CYRAMZA 10 mg/ML
- 1.3 Cod ATC: L01XC21
- 1.4. Data eliberării APP: EU/1/14/957/003
- 1.5. Detinatorul de APP: ELI LILLY NEDERLAND BV - OLANDA
- 1.6. Tip DCI: nou

Medicamentul a primit statutul de orfan în iulie 2012 dar după 3 ani (în decembrie 2015) Cyramza a fost retras din Registrul Comunitar al Produselor medicamentoase Orfane la cererea Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață.

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

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrația	10 mg/ml
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimea ambalajului	2 flacoane a 10ml

1.8. Pret (RON) valabil conform Canamed aprilie 2016, până la 1 iulie 2016

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	5819,44 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	2909,72 RON

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP

Indicații terapeutice	Doze recomandate	Durata medie a tratamentului conform RCP
1. Cyramza în asociere cu paclitaxel - 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 și fluoropirimidină	1. Doza recomandată de ramucirumab este de 8 mg/kg în zilele 1 și 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 și 15 ale unui ciclu de 28 de zile).	Se recomandă continuarea tratamentului până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.
2. Cyramza - 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	2. Doza recomandată de ramucirumab în monoterapie este de 8 mg/kg la fiecare 2 săptămâni	



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Documentația a fost depusă de către solicitant pentru medicament orfan, dar având în vedere că medicamentul cu DCI Ramucirumabum și-a pierdut statutul de orfan prin retragerea benevolă a companiei solicitante considerăm că nu poate fi evaluat conform acestui criteriu.

Întrucât DCI Ramucirumabum se adresează unei patologii rare, am continuat evaluarea clasică a acestui produs cu toate recomandarea pe baza documentației depuse se menține pentru neinclusiunea lui

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. HAS

Medicamentul cu DCI Ramucirumabum a fost evaluat tehnic de autoritatea competentă din Franța (raport CT-14134 publicat în 17 iunie 2015) [1.] pe baza datelor obținute din două studii clinice randomizate, dublu-orb, de fază III cu protocoale comparabile: RAINBOW (I4T-IE-JVBE, decembrie 2010-iulie 2013) și REGARD (I4T-IE-JVBD, octombrie 2009-iulie 2012).

Obiectivul principal urmărit a fost demonstrarea superiorității ramucirumabului din perspectiva supraviețuirii globale (SG) prin administrarea în asociere cu paclitaxel versus Paclitaxel (RAINBOW) respectiv în monoterapie față de placebo (REGARD).

Principalele criterii de includere pentru pacienți:

1. vârsta de peste 18 ani și diagnostic de adenocarcinom la nivelul stomacului sau la joncțiunea esogastrică local avansat, neoperabil sau metastatic confirmat histologic sau citologic;
2. indice al statusului de performanță ECOG 0 sau 1;
3. absența problemelor hematologice, de coagulare, hepatice sau renale;
4. progresia maladiei – în primele 4 luni după tratamentul de primă linie cu platină și fluoropirimidină ± antraciclină (epirubicină sau doxorubicină)- studiul RAINBOW,
- în primele 4 luni după tratamentul de primă linie cu platină și fluoropirimidină pentru formele metastatice sau în următoarele 6 luni după ultima doză de tratament adjuvant- studiul REGARD.

Secundar au fost urmărite:

- ♦ supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) –perioada de timp de la randomizare până la progresia bolii sau deces, survenit indiferent de cauză,
- ♦ răspunsul tumoral – proporția de pacienți pentru care a fost observat un răspuns parțial sau complet;
- ♦ calitatea vieții.

Rezultatele obținute au demonstrat următoarele:

- ❖ în studiul RAINBOW – 2,3 luni SG și 1,5 luni SFP în plus aduse de dubla terapie ramucirumabum + paclitaxel comparativ cu placebo; nu a fost demonstrată ameliorarea calității vieții,



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

-
- creșterea întreruperii tratamentelor pentru evenimente nedorite (31% vs 24%) și grave de grad ≥ 3 (43% vs 37%);
 - creșterea efectelor nedorite hematologice;
 - ❖ în studiul REGARD – 1,4 luni SG și 0,8 luni SFP la administrarea ramucirumabum în asociere cu tratament simptomatic față de placebo; nu a fost demonstrată ameliorarea calității vieții,
 - creșterea întreruperii tratamentelor pentru evenimente nedorite (11% vs 6%).





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Tabel I – Informații privind tratamentul, analiza statistică și rezultatele obținute din studiile RAINBOW și REGARD [2,3]

Studiu	Tratament	Analiză statistică	Rezultate – populația ITT		
RAINBOW mediana 61 ani	Randomizare 1:1, ciclu - 28 zile • ramucirumab (8 mg/kg) ziua 1, 15 + paclitaxel (80 mg/m ²) ziua 1, 8, 15 • placebo z1, 15 + paclitaxel z1,8,15	- realizată după cel puțin 510 evenimente privind SG, - 663 pacienți, HR=0,75 (90% putere statistică, prag de semnificație 2,5% inclusiv 5% care au părăsit studiul - a fost analizată SG (test log-rang, metoda Kaplan-Meier); SFP în cazul unui risc de eroare unilateral de 2,5% (risc bilateral 5%)	R + P (N=330) SG	Pb+P (N=335) SG	Diferență SG
			SPF	SPF	SPF
			<ul style="list-style-type: none"> ▪ 256 (77,6%) decese ▪ 74 (22,4%) excluși ▪ supraviețuirea mediană 95%CI 9,63 (8,48;10,81) ▪ p (log-rang) 0,0169 ▪ HR (95%CI) 0,807 (0,678-0,962) probabilitatea de supraviețuire 95%CI -6 luni 71,5% (66,3-76,1) -12 luni 40,1% (34,7-5,5) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 260 (77,6%) decese ▪ 75 (22,4%) excluși ▪ supraviețuirea mediană 95%CI 7,36 (6,31;8,38) ▪ p (log-rang) 0,0169 ▪ HR (95%CI) 0,807 (0,678-0,962) probabilitatea de supraviețuire 95%CI -6 luni 56,9% (51,3-62,1) -12 luni 30,2% (25,1-35,3) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ supraviețuirea mediană 2,27 probabilitatea de supraviețuire 95%CI -6 luni 14,7% (7,4-22,0) -12 luni 10,0% (2,5-7,4)
			<ul style="list-style-type: none"> ▪ 279 (84,5%) decese ▪ 51 (15,5 %) excluși ▪ supraviețuirea mediană 95%CI 4,4 (4,24-5,32) ▪ p < 0,0001 ▪ HR (95%CI) 0,635 (0,536-0,752) probabilitatea de supraviețuire 95%CI -3 luni 67,4% (61,9-72,3) -6 luni 35,9% (30,6-41,3) -12 luni 21,6%(17,1-26,5) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 296 (88,4%) decese ▪ 39 (11,6%) excluși ▪ supraviețuirea mediană 95%CI 2,86 (2,79-3,02) ▪ p < 0,0001 ▪ HR (95%CI) 0,635 (0,536-0,752) probabilitatea de supraviețuire 95%CI -3 luni 45,5% (39,9-50,9) -6 luni 17,2% (13,2-21,6) -12 luni 9,9%(6,9-13,6) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ supraviețuirea mediană 1,5 probabilitatea de supraviețuire 95%CI -3 luni 21,9%(14,4-9,5) -6 luni 18,8% (11,9-25,7) -12luni11,7%(5,9-17,5)





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

REGARD	Randomizare 2:1, ciclu -	realizată după cel puțin 268	R (N=238)	Pb (N=117)	Diferență
mediana	14 zile	puțin 268	SG	SG	SG
60 ani	<ul style="list-style-type: none"> ramucirumab (8 mg/kg) z1 +tratament simptomatic placebo z1 +tratament simptomatic 	<ul style="list-style-type: none"> evenimente privind SG, 248 pacienți, HR=0,69 (80% putere statistică, prag de semnificație 2,5% inclusiv 10% care s-au oprit premature, a fost analizată SG (test log-rang, metoda Kaplan-Meier); SFP în cazul unui risc de eroare unilateral de 2,5% (risc bilateral 5%) 	<ul style="list-style-type: none"> 179 (75,2%) decese 59 (24,8%) excluși supraviețuirea mediană 95%CI 5,2 (4,4;5,7) p (log-rang) 0,0473 HR (95%CI) 0,776 (0,603-0,998) probabilitatea de supraviețuire 95%CI -3luni 66,7%(60,2-72,3) -6 luni 41,8% (35,4-48,1) -12 luni 17,6% (11,8-4,3) <p>SPF</p> <ul style="list-style-type: none"> 199 (83,6%) decese 39 (16,4 %) excluși supraviețuirea mediană 95%CI 2,1 (1,5-2,7) p < 0,0001 HR (95%CI) 0,483 (0,376-0,620) probabilitatea de supraviețuire 95%CI -12săpt. 40,1% (33,6-46,4) -6 luni 16% (11,4-21,2) 	<ul style="list-style-type: none"> 99 (84,6%) decese 18 (15,4%) excluși supraviețuirea mediană 95%CI 3,8 (2,8;4,7) p (log-rang) 0,0473 HR (95%CI) 0,776 (0,603-0,998) probabilitatea de supraviețuire 95%CI -3luni 58% (48,4-66,5) -6 luni 56,9% (51,3-62,1) -12 luni 30,2% (25,1-35,3) <p>SPF</p> <ul style="list-style-type: none"> 108 (92,3%) decese 9 (7,7%) excluși supraviețuirea mediană 95%CI 1,3 (1,3-1,4) p < 0,0001 HR (95%CI) 0,483 (0,376-0,620) probabilitatea de supraviețuire 95%CI -12săpt. 15,8% (9,7-23,3) -6 luni 2,3% (0,5-7,1) 	<ul style="list-style-type: none"> supraviețuirea mediană 1,4 probabilitatea de supraviețuire 95%CI -3luni 8,6% (-2,3,19,5) -6 luni 10,3% (-0,4,20,9) -12 luni 5,8% (-3,5,15,1) <p>SPF</p> <ul style="list-style-type: none"> supraviețuirea mediană 0,8 probabilitatea de supraviețuire 95%CI -12săpt. 24,2% (19,9—33,6) -6 luni 13,7% (7,9-19,5)

ITT – intenție de tratament, SG –Supraviețuirea globală, SFP- Supraviețuirea fără Progresia Bolii, R – Ramucirumab, P-Paclitaxel, Pb-Placebo





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

În ceea ce privește monoterapia, în raport se subliniază faptul că 7 state membre, printre care Franța, au emis un aviz negativ privind autorizarea de punere pe piață pentru Ramucirumab datorită alegerii placebo ca și comparator și datorită faptului că pacienții incluși în studii au fost diferiți de populația care respecta indicația (pacienți care nu sunt eligibili pentru chimioterapie).

Efectele nedorite observate frecvent pe parcursul studiilor clinice au fost: astenie, neutropenie, leucopenie, diaree, epistaxis și hipertensiune. Toxicitatea hematologică ar putea fi explicată prin potențarea efectului celor două medicamente administrate în asociere paclitaxel și ramucirumab.

Comisia de transparență a concluzionat că **beneficiul terapeutic** al ramucirumabum administrat în asociere cu paclitaxel este **moderat** pentru tratamentul neoplasmului gastric în stadiu avansat sau al adenocarcinomului de joncțiune eso-gastrică care prezintă progresia bolii după chimioterapie anterioară pe bază de săruri de platină și fluoropirimidină și **insuficient** 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 asociație cu paclitaxel nu este adecvat.

A fost recomandată introducerea pe lista specialităților rambursabile pentru dubla terapie, procent de compensare 100%.

Solicitantul a depus alături de raportul HAS și un studiu pilot desfășurat de **EUNETHTA** care a cuprins revizuire din partea HAS și a altor câteva țări europene în care au fost prezentate rezultate pozitive pentru medicamentul cu DCI:Ramucirumabum [4].

2.2. NICE

Medicamentul cu DCI Ramucirumabum a fost evaluat tehnic de autoritatea competentă din Marea Britanie ca mono- sau dubla terapie în asociere cu paclitaxel pentru tratamentul neoplasmului gastric avansat sau adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică, după chimioterapie (raport TA 378 publicat în 27 ianuarie 2016)[5].

În raportul de evaluare se menționează că medicamentul cu DCI Ramucirumabum **nu este recomandat** spre rambursare în nici una din indicațiile aprobate în autorizația de punere pe piață.

În raport au fost analizate datele obținute în urma a două studii clinice randomizate și controlate (descrise anterior) RAINBOW și REGARD. Primul trial internațional, randomizat a prezentat niveluri reduse de incertitudine și rezultate „mature”, de ansamblu, privind SG și SFP. S-a considerat că în studiul REGARD a existat un grad de incertitudine referitor la eligibilitatea pacienților pentru tratamentul cu paclitaxel.

Comitetul de experți evaluatori a concluzionat, în baza rezultatelor studiului clinic RAINBOW, că dubla terapie ramucirumabum + paclitaxel determină o prelungire a supraviețuirii globale cu 2,3 luni (în medie) comparativ cu paclitaxel + cel mai bun tratament de susținere, iar ramucirumabum + cel mai bun tratament de susținere prelungeste supraviețuirea globală cu 1,4 luni (în medie) față de placebo.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Experții clinicieni au susținut că aproximativ 50% dintre pacienți primesc un tratament inițial care include o antraciclină (sau trastuzumab în cazul exacerbării HER2), un agent de tip platină și o fluoropirimidină. 30% dintre bolnavi urmează o terapie secundară ca urmare a progresiei bolii. Patologia prezintă un prognostic slab și sunt necesare noi tratamente. Ramucirumab a demonstrat eficacitate pentru pacienții la care boala a progresat sub chimioterapie și reprezintă o opțiune terapeutică după eșecul chimioterapiei.

S-a considerat că dubla terapie ramucrumab + paclitaxel a îndeplinit criteriile referitoare la încetarea vieții (end-of-life) determinând prelungirea, deși de scurtă durată, a speranței de viață pentru un număr relativ mic de pacienți.

Siguranța clinică a ramucirumabului a fost în general acceptată și considerată similară altor tratamente.

A fost concluzionat că terapia cu ramucirumab singur sau în combinație cu paclitaxel nu este cost-eficientă, conform NHS, pentru pacienții adulți diagnosticați cu neoplasm gastric avansat sau adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică care prezintă progresia bolii după chimioterapie.

2.3. SMC

Consortiul Scoțian al Medicamentului nu a publicat un raport de evaluare a tehnologiei medicale pentru medicamentul cu DCI Ramucirumabum până la data finalizării prezentului raport.

2.4. IQWIG

Autoritatea competentă din Germania a publicat, în aprilie 2015, un raport de evaluare tehnică pentru medicamentul orfan cu DCI Ramucirumabum (G15-02) [6] și menționează că sunt în lucru încă două rapoarte A16-10 și A16-11 [7].

2.5. GB-A

Comitetul Federal din Germania nu a aprobat/publicat o rezoluție pentru medicamentul cu DCI Ramucirumabum până la data finalizării prezentului raport.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat în cerere că medicamentul este rambursat în 14 state membre ale Uniunii Europene (Austria, Bulgaria, Cehia, Danemarca, Franța, Finlanda, Germania, Italia, Luxemburg, Olanda, Slovenia, Slovacia, Spania, Ungaria), dar nu a precizat link-urile pe care se poate verifica compensarea.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR CLINICE ȘI DATE PRIVIND COSTURILE TERAPIEI

În ghidul clinic european pentru neoplasmul gastric publicat în anul 2013 [8] se recomandă următoarele opțiuni terapeutice:

❖ managementul patologiei locale/locoregionale

♦ intervenție chirurgicală

- **rezecția chirurgicală** este singura modalitate de tratament potențial curativă, deși un număr destul de mare de pacienți recidivează în urma rezecției de aceea combinarea metodelor reprezintă standardul terapeutic pentru stadiul 1B sau mai mare al patologiei (mărimea rezecției este determinată de stadiul preoperator),
- neoplasmul gastric precoce (T1a) poate fi supus **rezecției endoscopice** dacă este bine diferențiat, ≤ 2 cm (extins ulterior la limitat la mucoasă care nu prezintă ulceratii (nivel de evidență III- corespunzător studiilor prospective de cohortă, grad de recomandare B-dovezi de eficacitate solide sau moderate dar cu beneficiu clinic limitat, recomandate în general) [9],
- ulterior recomandarea de mai sus a fost extinsă la < 3 cm, cu ulceratii sau cancer în submucoasă-sm1- cu dimensiuni sub 3 cm [10],
- **gastrectomia radicală** este indicată pentru stadiile rezecabile IB-III ale bolii; altfel se recomandă gastrectomia totală (nivel de evidență III, grad de recomandare A- dovadă solidă a eficacității cu beneficiu clinic substanțial, foarte recomandat)
- **chirurgia laparoscopică** prezintă beneficii prin reducerea morbidității și a perioadei de recuperare; meta-analize confirmă beneficiile în gastrectomia distală deși nu se cunosc rezultatele pe termen lung și posibilitatea scăderii recoltei nodale (nivel de evidență I-dovezi din cel puțin un studiu clinic major randomizat, controlat cu metodologie de calitate sau meta-analize ale trialurilor randomizate care nu prezintă heterogenitate, grad de recomandare A) [11,12]

♦ **chimioterapie perioperativă** este considerată standardul terapeutic european (nivel de evidență I, grad de recomandare A)

- 6 cicluri de ECF- epirubicinum, cisplatinum și 5-fluorouracil, 5-FU versus doar intervenția chirurgicală au demonstrat ameliorarea ratei de supraviețuire pe 5 ani de la 23% la 36% la pacienții cu neoplasm rezectabil stadiul II sau III [13],
- un ciclu de 28 zile cu cisplatinum și 5-FU [14],
- ECX – epirubicinum, cisplatinum și capecitabinum (nivel de evidență IV-studii de cohortă retrospective sau studii control de caz, grad de recomandare C- dovezi insuficiente privind eficacitatea sau beneficiul care nu justifică/depășesc riscul sau dezavantajele-evenimente adverse, costuri etc.; recomandare opțională) [15],



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

- ♦ **chimioradioterapie adjuvantă** -pentru pacienții supuși unor intervenții chirurgicale pentru cancer esofago-gastric în stadiu \geq IB, care nu au primit chimioterapie preoperatorie opțiunile de tratament sunt chimioradioterapie sau chimioterapie
 - în studiul clinic North American Intergroup-0116 s-a demonstrat că 5 ciluri de 5-FU/leucovorin + radioterapie a determinat ameliorarea SG pe 5 ani față de intervenția chirurgicală, procedeu aplicat singur; după 10 ani de monitorizare $HR_{SG}=1,32$ în favoarea chimioradioterapiei adjuvante (nivel de evidență I, grad de recomandare A) [16]; de aceea această schemă terapeutică este considerată standardul terapeutic în US deși în Europa nu este acceptată datorită efectelor potențial toxice și calității necesare în intervenția chirurgicală;
 - 54% dintre pacienți au urmat cel puțin o limfadenectomie D1 ceea ce sugerează că tratamentul chimioradioterapeutic ar putea compensa pentru chirurgia suboptimală (nivel de evidență II, grad de recomandare B); afirmația a fost susținută de un studiu clinic olandez cu date retrospective care a demonstrat reducerea recidivelor locale prin chimioradiere, după rezecția D1 dar nu aduce nici un beneficiu la pacienții care au suferit rezecție D2 (nivel de evidență I, grad de recomandare B) [17];
 - în alte studii se demonstrează eficacitatea chimioradiației și după disecția optimală D2 (nivel de evidență I, grad de recomandare B) [18]
- ♦ **chimioterapie adjuvantă**
 - o meta-analiză extinsă a nivelului individual de chimioterapie adjuvantă în cancerul gastric a confirmat un beneficiu absolut de 6% pentru chimioterapia cu 5-FU comparativ cu intervenția chirurgicală ($HR=0,82$ 95%CI 0,76-0,9, $p<0,001$) în toate subgrupurile testate (nivel de evidență I, grad de recomandare A) [19]; metoda a fost aplicată mai ales la populația asiatică,
 - dubla terapie capecitabină-oxaliplatină a demonstrat o ameliorare semnificativă în SG și SFP [20]
- ❖ **managementul patologiei avansate/metastatice**
 - ♦ **chimioterapie și radioterapie paliativă**
 - chimioterapia paliativă ameliorează supraviețuirea pacienților aflați în stadiul IV de boală față de tratamentul suportiv (nivel de evidență I, grad de recomandare A) [21],
 - dubletul platină-fluoropirimidină este utilizat în general,
 - beneficiul adițional adus de adăugarea unei antracicline la dubla terapie cu platină și fluoropirimidină a fost demonstrat printr-o meta-analiză (nivel de evidență I, grad de recomandare A) [22],
 - ECF, ECX, EOF (epirubicină, oxaliplatină, 5-FU) și-au dovedit non-inferioaritatea comparativ cu EOX (epirubicină, oxaliplatină, capecitabină) [23],
 - capecitabina a demonstrat ameliorarea SG față de 5-FU în terapiile duble și triple (nivel de evidență I, grad de recomandare A) [24],



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- ♦ **alternative chimioterapice de primă linie**
 - scheme de tratament care includ taxani sau irinotecan + 5-FU [25],
 - docetaxel (ciclu de 3 săptămâni) + 5-FU/cisplatin (DCF) determină creșterea activității dar și efectele toxice (neutropenie febrilă) (nivel de evidență I, grad de recomandare C) [26]
- ♦ **chimioterapie de linia a doua**, pentru pacienți care prezintă status de performanță adecvat (nivel de evidență I, grad de recomandare A) [27],
 - irinotecan, docetaxel, paclitaxel,
 - în situația progresiei bolii pentru mai mult de 3 luni, după prima linie de chimioterapie se recomandă repetarea aceleiași scheme de tratament (nivel de evidență IV, grad de recomandare C)
- ♦ **radioterapia hipofracționată** este eficientă și bine-tolerată de pacienții care prezintă patologie simptomatică local avansată sau recurentă care reduce hemoragia, simptomele obstructive sau durerea (nivel de evidență III, grad de recomandare B) [28]
- ❖ **terapii personalizate**
 - **neoplasm gastric HER-2 pozitiv** (10-15% din cazuri):
 - trastuzumab + dubletul cisplatină-fluopirimidină [29],
 - trastuzumab + capecitabine sau 5-FU și cisplatină reprezintă standardul terapeutic pentru pacienții cu IHC3 + sau 2+/FISH-pozitiv (nivel de evidență I, grad de recomandare A),
 - bevacizumab + chimioterapie de primă linie nu au demonstrat o ameliorare a SG deși atât SFP cât și rata de răspuns la tratament au fost semnificativ îmbunătățite [30],
 - ramucirumab (agent angiogenic) a fost recent confirmat ca tratament de linia a doua și produce o ameliorare considerată modestă de 1,4 luni a SG comparativ cu cea mai bună terapie suportivă (nivel de evidență I, grad de recomandare B) [31],
 - terapiile anti-EGFR au eșuat în ameliorarea rezultatelor iar recent au fost raportate și rezultate negative în urma unor studii de fază III după chimioterapia de primă linie la care s-au adăugat cetuximab sau panitumumab respectiv după monoterapia de linie a doua cu gefitinib versus cel mai bun tratament suportiv (nivel de evidență I, grad de recomandare D) [32,33].

Solicitantul a declarat că nu există medicament comparator.





MINISTERUL SĂNĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

5. PUNCTAJ – Ramucirumabum + Paclitaxel dubla terapie

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1. Evaluări HTA internaționale		
1.1.HAS - BT 2	7	7
1.2. NICE – nu este recomandat SMC–nu există raport de evaluare	0	
1.3 IQWIG–raport de evaluare ca orfan GB-A-nu a fost publicată o rezoluție	0	
2. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 14 țări fără link-uri	0	0
3. Costurile terapiei –	0	0
TOTAL PUNCTAJ	7 puncte	

6. PUNCTAJ – Ramucirumabum monoterapie

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1. Evaluări HTA internaționale		
1.1.HAS - BT 3	0	0
1.2. NICE – nu este recomandat SMC–nu există raport de evaluare	0	
1.3 IQWIG–raport de evaluare ca orfan GB-A-nu a fost publicată o rezoluție	0	
2. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 14 țări fără link-uri	0	0
3. Costurile terapiei –	0	0
TOTAL PUNCTAJ	0 puncte	

7. CONCLUZII

Conform OMS 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Ramucirumabum, pe baza documentației depuse nu poate fi evaluat intrucat si-a pierdut statul de medicament orfan. Chiar si pe evaluarea clasica DCI Ramucirumabum nu întrunește punctajul de admitere în lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care



MINISTERUL SĂNĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

beneficiază asigurării, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

8. REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. HAS Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique, Commission de la Transparence, *Avis 17 Juin 2015 Cyramza 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion*, CT-14134, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14134_CYRAMZA_PIC_INS_Avis3_CT14134.pdf, accesat în mai 2016;
2. Wilke H. et al., *Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial*, *Lancet Oncol* 2014;15:1224-35;
3. Fuchs CS. et al. *Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicenter, placebo-controlled, phase 3 trial*. *Lancet* 2014; 383: 31-9;
4. EUNETHA, *Ramucirumab in combination with paclitaxel as second-line treatment for adult patients with advanced gastric or gastro-esophageal junction adenocarcinoma*, Pilot ID: WP5-SA4, ver.1.4, martie 2015, <http://www.eunetha.eu/outputs/joint-assessment-ramucirumab-cyramza-combination-paclitaxel-second-line-treatment-adult-pa-0>, accesat în mai 2016;
5. NICE, *Ramucirumab for treating advanced gastric cancer or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma previously treated with chemotherapy*, Technology appraisal guidance, 27 January 2016, www.nice.org.uk/guidance/ta378, accesat în mai 2016;
6. IQWIG, *Ramucirumab – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V*, g15-02, 17.04.2015, https://www.iqwig.de/download/G15-02_Ramucirumab_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf, accesat în mai 2016;
7. IQWIG, *Ramucirumab new therapeutic indication. Benefit assessment according to 35a Social Code Book V*, <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/health-economic/g15-02-ramucirumab-assessment-according-to-35a-para-1-sentence-10-social-code-book-v-dossier-assessment.6604.html>, accesat în mai 2016;
8. T.Waddell et.al., *Gastric cancer: ESMO–ESSO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, *Annals of Oncology*, vol.24, suppl.6, 2013, accesat în mai 2016;
9. Tada M, Tanaka Y, Matsuo N et al. *Mucosectomy for gastric cancer: current status in Japan*. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15(Suppl): D98–102;
10. Gotoda T, Iwasaki M, Kusano C et al. *Endoscopic resection of early gastric cancer treated by guideline and expanded National Cancer Centre criteria*, *Br J Surg*. 2010; 97: 868–871;
11. Memon MA, Khan S, Yunus RM et al. *Meta-analysis of laparoscopic and open distal gastrectomy for gastric carcinoma*, *Surg Endosc* 2008; 22: 1781–1789,
12. Haverkamp L, Weijs TJ, van der Sluis PC et al. *Laparoscopic total gastrectomy versus open total gastrectomy for cancer: a systematic review and meta-analysis*, *Surg Endosc* 2013; 27: 1509–1520;
13. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al. *Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer*. *N Engl J Med* 2006; 355:11–20;



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

14. Ychou M, Boige V, Pignon JP et al. *Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial.* J Clin Oncol 2011; 29: 1715–1721;
15. Cunningham D, Starling N, Rao S et al. *Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer.* N Engl J Med 2008; 358: 36–46;
16. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG et al. *Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection.* J Clin Oncol 2012; 30:2327–2333;
17. Dikken JL, Jansen EP, Cats A et al. *Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer.* J Clin Oncol 2010; 28: 2430–2436;
18. Zhu WG, Xua DF, Pu J et al. *A randomized, controlled, multicenter study comparing intensity-modulated radiotherapy plus concurrent chemotherapy with chemotherapy alone in gastric cancer patients with D2 resection.* Radiother. Oncol. 2012; 104: 361–366;
19. Paoletti X, Oba K, Burzykowski T et al. *Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis.* JAMA 2010; 303:1729–1737;
20. Noh SH, Park SR, Yang HK et al. *Adjuvant capecitabine and oxaliplatin (XELOX) for gastric cancer after D2 gastrectomy: Final results from the CLASSIC trial.* Ann.Oncol. 2013; 24(suppl. 4): iv14;
21. Wagner AD, Grothe W, Haerting J et al. *Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data.* J Clin Oncol 2006; 24: 2903–2909;
22. Starling N, Rao S, Cunningham D et al. *Thromboembolism in patients with advanced gastroesophageal cancer treated with anthracycline, platinum, and fluoropyrimidine combination chemotherapy: a report from the UK National Cancer Research Institute Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group.* J Clin Oncol 2009; 27: 3786–3793;
23. Cunningham D, Starling N, Rao S et al. *Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer.* N Engl J Med 2008; 358: 36–46;
24. Okines AF, Norman AR, McCloud P et al. *Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer.* Ann Oncol 2009; 20: 1529–1534;
25. Dank M, Zaluski J, Barone C et al. *Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction.* Ann Oncol 2008;19: 1450–1457;
26. Ford H, Marshall A, Wadsley J et al. *COUGAR-02: A randomised phase III study of docetaxel versus active symptom control in advanced oesophagogastric adenocarcinoma.* J Clin Oncol (Meeting Abstracts) Feb 2013; 31;
27. Roy AC, Park SR, Cunningham D et al. *A randomized phase II study of PEP02 (MM-398), irinotecan or docetaxel as a second-line therapy in patients with locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma.* Ann Oncol 2013; 24: 1567–1573;
28. Tey J, Back MF, Shakespeare TP et al. *The role of palliative radiation therapy in symptomatic locally advanced gastric cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;67: 385–388;



MINISTERUL SĂNĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

-
29. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A et al. *Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial.* Lancet 2010; 376: 687–697;
 30. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E et al. *Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study.* J Clin Oncol 2011; 29:3968–3976;
 31. Fuchs CS, Tomasek J, Cho JY et al. *REGARD: a phase III, randomized, double blinded trial of ramucirumab and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC in the treatment of metastatic gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum- and/or fluoropyrimidine-containing combination therapy.* J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2013; 31;
 32. Lordick F, Kang YK, Chung HC et al. *Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial.* Lancet Oncol 2013; 14:490–499.
 33. Waddell T, Chau I, Cunningham D et al. *Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial.* Lancet Oncol 2013; 14: 481–489.

Șef DETM
Dr. Vlad Negulescu

