



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: RAMUCIRUMABUM

INDICAȚIA: în asociere cu docetaxel este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici avansat la nivel local sau metastatic la care boala a progresat ulterior chimioterapiei pe bază de platină

Data depunerii dosarului

25.05.2022

Număr dosar

7610

Recomandare de actualizare a protocolului terapeutic prin includerea unui segment populational



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Ramucirumabum

1.2.1. 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 APP : Eli Lilly Nederland B.V. Olanda

1.6. Tip DCI: cunoscută

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, 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 443/2022 actualizat:

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	3.686,58 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	1.843,29 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Cyramza:

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
Cyramza în asociere cu docetaxel este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici avansat la nivel local sau metastatic la care boala a progresat ulterior chimioterapie pe bază de platină.	Doza recomandată de ramucirumab este de 10 mg/kg în ziua 1 a unui ciclu de 21 de zile, anterior perfuziei cu docetaxel. Doza recomandată de docetaxel este de 75 mg/m ² administrat în perfuzie intravenoasă în decursul a 60 de minute în ziua 1 a unui ciclu de 21 de zile. Pentru pacienții de origine est-asiatică, trebuie luată în considerare o doză	Se recomandă continuarea tratamentului până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.



inițială de docetaxel de 60 mg/m² în ziua 1 a unui
ciclu de 21 de zile.

Alte informații din RCP Ramucirumabum:

Grupe 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.

1.10. Compensarea actuală

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Ramucirumabum este menționat în *SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100% la SECȚIUNEA C1 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință*, în P3 – Programul național de oncologie, poziția 120, adnotat cu ****1**, ceea ce reprezintă faptul că tratamentul cu acest medicament se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi.

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 250 cod (L01XC21): DCI: Ramucirumabum

I. Indicații terapeutice

Ramucirumab în combinație cu erlotinib este indicat ca primă linie de tratament al pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici, metastazat, care prezintă mutații activatoare ale receptorului factorului de creștere epidermal (EGFR).

II. Stadializarea afecțiunii: cancer pulmonar fără celule mici metastatic care prezintă mutații activatoare EGFR

III. Criterii de includere:



- Pacienți cu cancer pulmonar fără celule mici în stadiul metastatic care prezintă mutații EGFR,
- Vârsta > 18 ani.

IV. Tratament și mod de administrare

Cancer pulmonar fără celule mici cu mutații activatoare EGFR

Tratament de linia I în combinație cu erlotinib

Doza recomandată de ramucirumab în combinație cu erlotinib este de 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni.

Statusul mutației EGFR ar trebui determinat înainte de inițierea tratamentului cu ramucirumab și erlotinib, folosindu-se o metodă de testare validată. Doza și modalitatea de administrare pentru erlotinib sunt cele standard - prevăzute în protocolul acestui produs.

V. Criterii de excludere din tratament

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- La pacienții cu cancer pulmonar fără celule mici, ramucirumab este contraindicat dacă apar cavități la nivelul tumorii sau tumora a atins vase majore de sânge

VI. Monitorizarea tratamentului:

Pentru administrarea în combinație cu paclitaxel trebuie îndeplinite următoarele criterii înainte de administrarea paclitaxel.

	Criterii
Neutrofile	Ziua 1: $\geq 1,5 \times 10^9/L$
	Zilele 8 și 15: $\geq 1,0 \times 10^9/L$
Trombocite	Ziua 1: $\geq 100 \times 10^9/L$
	Zilele 8 și 15: $\geq 75 \times 10^9/L$
Bilirubină	$\leq 1,5 \times$ limita superioară a valorilor normale (LSVN)
Aspartataminotransferaza (AST)/ Alaninaminotransferaza (ALT)	Fără metastaze hepatice: ALT/AST $\leq 3 \times$ LSVN Cu metastaze hepatice: ALT/AST $\leq 5 \times$ LSVN

În cazul în care criteriile de mai sus nu sunt îndeplinite, se poate administra ramucirumab în monoterapie.

Modificarea dozelor:

- Reacții asociate administrării în perfuzie: În cazul reacțiilor de grad 1 sau 2 se va reduce viteza de administrare a perfuziei cu 50%



• Hipertensiune arterială: Tensiunea arterială a pacienților trebuie monitorizată înainte de fiecare administrare a RAMUCIRUMAB și tratată în funcție de starea clinică. În caz de hipertensiune severă se va întrerupe administrarea RAMUCIRUMAB până la obținerea controlului medicamentos al TA

• Proteinurie: Pacienții trebuie monitorizați în vederea depistării apariției sau agravării proteinuriei în timpul tratamentului cu RAMUCIRUMAB. Dacă nivelul proteinelor în urină este $\geq 2+$ la testul cu bandeletă, se va colecta urina pe 24 de ore. Dacă proteinuria este ≥ 2 g/24 ore se va întrerupe tratamentul cu RAMUCIRUMAB. După ce proteinuria revine la < 2 g/24 de ore, tratamentul se va relua în doză redusă (6 mg/kg). Se recomandă o a doua reducere a dozei în cazul în care survine din nou proteinuria ≥ 2 g/24 de ore.

Doza inițială RAMUCIRUMAB	Prima reducere a dozei	A doua reducere a dozei
8 mg/kg	6 mg/kg	5 mg/kg
10 mg/kg	8 mg/kg	6 mg/kg

Se întrerupe tratamentul cu RAMUCIRUMAB definitiv în următoarele situații:

- proteinurie > 3 g/24 de ore sau în caz de sindrom nefrotic
- În cazul în care există hipertensiune arterială semnificativă din punct de vedere medical care nu poate fi controlată în condiții de siguranță cu terapie antihipertensivă
- la pacienții la care survine un eveniment tromboembolic arterial sever
- la pacienții la care survin perforații gastro-intestinale
- în cazul apariției sângerărilor de grad 3 sau 4
- dacă apar fistule spontane
- dacă apar reacții asociate administrării în perfuzie de grad 3 sau 4
- progresia bolii

Tratamentul cu ramucirumab trebuie întrerupt temporar cu cel puțin 4 săptămâni înainte de o intervenție chirurgicală electivă. Tratamentul cu ramucirumab trebuie întrerupt temporar în cazul în care există complicații ale vindecării plăgilor, până la vindecarea completă a plăgii

Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice, iar în caz de progresie a bolii se întrerupe tratamentul.

VII. Prescriptori: medici în specialitatea Oncologie Medicală.

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNEI DCI COMPENSATE

În vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANMDMR, **pentru un segment sau grup populațional nou**/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru

medicamentul cu o DCI compensată, trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr.1. la O 861/2014 (7).

Aplicantul a solicitat actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Ramucirumabum prin includerea unui grup populațional nou. Noul segment populațional pentru care a fost solicitată evaluarea de către aplicant este reprezentat de pacienții adulți cu cancer pulmonar fără celule mici avansat la nivel local sau metastatic la care boala a progresat ulterior chimioterapiei pe bază de platină.

2.1. Crearea adresabilității pentru pacienți

În momentul de față, terapia standard în prima linie de tratament al pacienților care prezintă cancer pulmonar fără celule mici, fără mutații activatoare, avansat sau metastatic, este reprezentată de imunoterapie în combinație cu chimioterapie (imunoterapie + pemetrexed+platina), însă, în linia a doua de tratament opțiunile disponibile sunt reduse, având în vedere că niciun reprezentant al clasei imunoterapicelor nu este aprobat după imunoterapie anterioară.

În momentul actual, în România, opțiunile terapeutice pentru linia a doua sunt: docetaxel, pemetrexed, erlotinib, aducând un beneficiu în supraviețuirea fără progresie de 2 până la 3 luni. Erlotinib, conform RCP, este indicat numai în cazul în care pacientul nu poate primi altă alternativă, iar pemetrexed pot primi pacienții care nu au fost deja tratați anterior cu pemetrexed. Pentru cei mai mulți pacienți rămâne o singură opțiune, conform ghidurilor și excluzând terapiile anterioare, și anume docetaxel.

Astfel, considerăm că există o necesitate de creștere a opțiunilor terapeutice pentru pacienții cu cancer pulmonar avansat/metastatic, fără celule mici, în linia a doua de tratament. În plus, conform rezultatelor studiului de înregistrare, REVEL, combinația ramucirumab+docetaxel aduce o creștere a supraviețuirii fără progresie cu 1,5 luni mai mare față de docetaxel+placebo, la pacienții cu cancer pulmonar avansat/metastatic, fără celule mici, în linia a doua de tratament.

Eficacitate și siguranță clinică

REVEL, un studiu randomizat, dublu-orb al Cyramza plus docetaxel versus placebo plus docetaxel, a fost realizat pe 1253 pacienți cu CPFCM local avansat sau metastatic scuamos sau non-scuamos cu progresie a bolii în timpul sau după o terapie pe bază de platină. Principalul obiectiv a fost supraviețuirea globală (SG). Pacienții au fost randomizați în proporție de 1:1 să primească Cyramza plus docetaxel (n=628) sau placebo plus docetaxel (n=625). Randomizarea a fost stratificată pe regiune geografică, gen, terapie de întreținere anterioară și Statusul de Performanță (SP) ECOG. Cyramza în doză de 10 mg/kg sau placebo și docetaxel în doză de 75 mg/m², au fost fiecare administrate prin infuzie intravenoasă în ziua 1 a unui ciclu de 21 de zile. Centrele din Asia de Est au administrat o



doză redusă de docetaxel 60 mg/ m² la interval de 21 zile. Pacienții cu sângerare recentă gravă pulmonară, gastro-intestinală sau postoperatorie, dovezi de hemoragie SNC, căi aeriene și vase de sânge principale afectate de tumoră, cavitație intra-tumorală și istoric de sângerare semnificativă sau afecțiuni trombotice necontrolate au fost excluși. De asemenea, pacienții în tratament cu orice tip de anticoagulante și/sau terapie cronică cu antiinflamatoare nesteroidiene sau alți agenți antiplachetari sau aceia cu metastaze cerebrale/SNC clinic instabile, netratați au fost excluși. Utilizarea aspirinei în doze de până la 325 mg/zi a fost permisă (vezi pct. 4.4). Au fost incluși un număr limitat de noncaucazieni, în special pacienți negri (2,6%). Așadar, există o experiență limitată de utilizare a asocierii ramucirumab și docetaxel la acești pacienți cu CPFCM avansat, precum și la pacienții cu insuficiență renală, boală cardiovasculară și obezitate.

Caracteristicile inițiale demografice și de boală ale pacienților au fost în general echilibrate între brațele de tratament: vârsta mediană a fost 62 ani, 67% din pacienți au fost bărbați, 82% au fost caucazieni, 13% asiatici, SP ECOG a fost 0 pentru 32% din pacienți, 1 pentru 67% din pacienți, 73% din pacienți au avut histologie de tip non-scuamos și 26% au avut histologie de tip scuamos. Cele mai frecvente terapii anterioare au inclus pemetrexed (38%), gemcitabină (25%), taxan (24%) și bevacizumab (14%); 22% din pacienți au primit anterior terapie de întreținere. Durata mediană a terapiei cu docetaxel a fost de 14,1 săptămâni pentru brațul ramucirumab plus docetaxel (cu o mediană de 4,0 infuzii primite) și 12,0 săptămâni pentru brațul placebo plus docetaxel (cu o mediană de 4,0 infuzii primite).

SG a fost îmbunătățită semnificativ la pacienții tratați cu Cyramza plus docetaxel comparativ cu cei tratați cu placebo plus docetaxel (RR 0,857; 95% ÎI: 0,751 până la 0,979; p=0,024). S-a înregistrat o creștere a supraviețuirii mediane de 1,4 luni în favoarea brațului Cyramza plus docetaxel: 10,5 luni în brațul Cyramza plus docetaxel și 9,1 în brațul placebo plus docetaxel. SFP a fost îmbunătățită semnificativ statistic la pacienții tratați cu Cyramza plus docetaxel comparativ cu cei tratați placebo plus docetaxel (RR 0,762; 95% ÎI: 0,677 până la 0,859; p<0,001). S-a înregistrat o creștere a SFPmediane de 1,5 luni în favoarea brațului Cyramza plus docetaxel: 4,5 luni în brațul Cyramza plus docetaxel și 3 luni în brațul placebo plus docetaxel. RRO a fost îmbunătățită semnificativ la pacienții tratați cu Cyramza plus docetaxel comparativ cu cei tratați cu placebo plus docetaxel (22,9% comparativ cu 13,6%, p<0,001). Analiza primară a QoL a arătat același timp până la deteriorare pentru toate scorurile pe Scala Simptomelor Cancerului Pulmonar (LCSS) între brațele de tratament.

A fost înregistrată o îmbunătățire semnificativă a SFP și SG (ramucirumab plus docetaxel comparativ cu placebo plus docetaxel) la subgrupuri importante. Rezultatele de SG ale subgrupurilor au inclus următoarele: histologie de tip non-scuamos (RR 0,83; 95% ÎI: 0,71 până la 0,97; SG mediană [SGm]: 11,1 comparativ cu 9,7 luni) și histologie de tip scuamos (RR 0,88; 95% ÎI: 0,69 până la 1,13; SGm: 9,5 comparativ cu 8,2 luni); pacienți cu întreținere anterioară (RR 0,69; 95% ÎI: 0,51 până la 0,93; SGm: 14,4 comparativ cu 10,4 luni); timp de la inițierea terapiei anterioare <9 luni (RR 0,75; 95% ÎI: 0,64 până la 0,88; SGm: 9,3 comparativ cu 7,0 luni); pacienți <65 ani (RR 0,74,

95% ÎI: 0,62, 0,87; SGm: 11,3 comparativ cu 8,9 luni). S-a constatat reducerea eficacității pe măsura creșterii vârstei la pacienții tratați cu ramucirumab plus docetaxel pentru CPFCM avansat cu progresie a bolii după chimioterapia pe bază de platină (vezi pct. 5.1). Nu s-au înregistrat diferențe de eficacitate între brațele de tratament în subgrupurile de pacienți ≥ 65 ani (SG RR 1,10; 95% ÎI: 0,89, 1,36; Supraviețuirea globală mediană [SGm]: 9,2 comparativ cu 9,3 luni, vezi pct. 4.4), pacienți pre-tratați cu taxani (RR 0,81; 95% ÎI: 0,62 până la 1,07; SGm 10,8 comparativ cu 10,4 luni) și pacienți cu timp de la inițierea terapiei anterioare ≥ 9 luni (RR 0,95; 95% ÎI: 0,75 până la 1,2; SGm: 13,7 comparativ cu 13,3 luni).

Rezultatele de eficacitate sunt prezentate în Tabelul 1

	Cyramza plus docetaxel N=628	Placebo plus docetaxel N=625
Supraviețuire globală, luni		
Mediană – luni (95% ÎI)	10,5 (9,5, 11,2)	9,1 (8,4, 10,0)
Riscul relativ (95% ÎI)	0,857 (0,751, 0,979)	
Valoare p (test Log-Rank, stratificat)	0,024	
Supraviețuire fără progresia bolii, luni		
Mediană (95% ÎI)	4,5 (4,2, 5,4)	3,0 (2,8, 3,9)
Riscul relativ (95% ÎI)	0,762 (0,677, 0,859)	
Valoare p (test Log-Rank, stratificat)	<0,001	
Rata de răspuns obiectiv (RC+RP)		
Rată – procent (95% ÎI)	22,9 (19,7, 26,4)	13,6 (11,0, 16,5)
Valoare p (test CMH, stratificat)	<0,001	

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

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

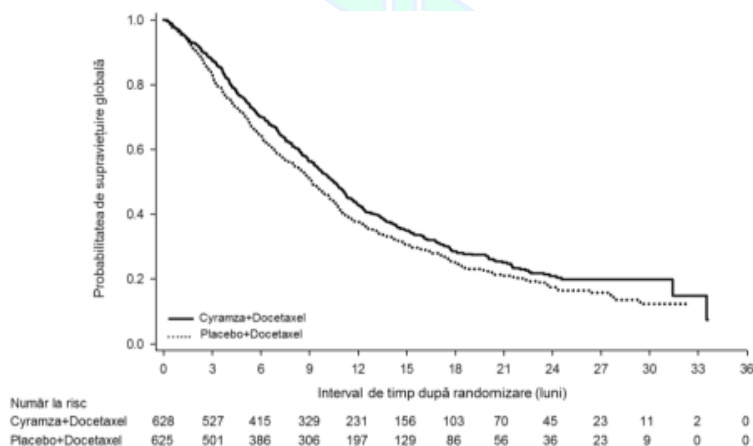
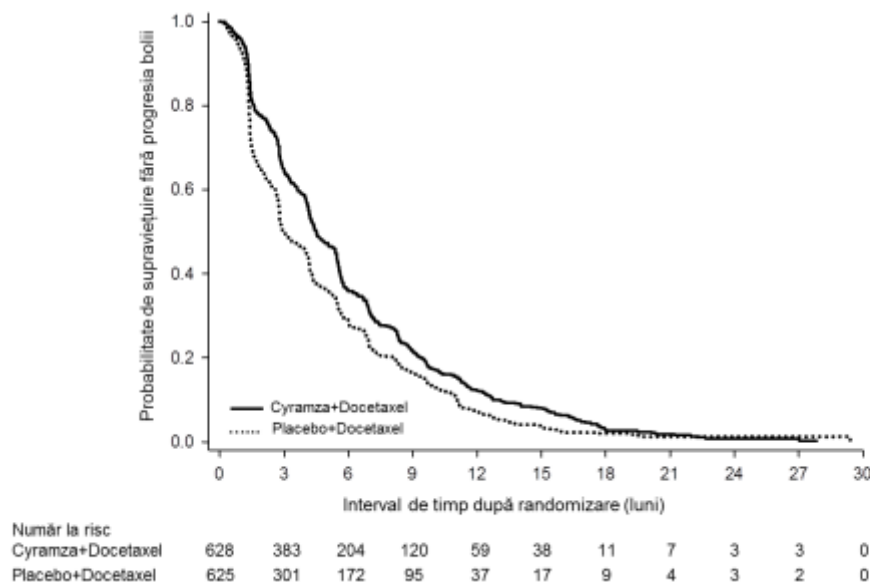


Figura 2: Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea fără progresia bolii corespunzătoare tratamentului cu Cyramza plus docetaxel și placebo plus docetaxel în studiul REVEL



2.2. Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI Ramucirumabum, *indicat în asociere cu docetaxel este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici avansat la nivel local sau metastatic la care boala a progresat ulterior chimioterapiei pe bază de platină*, este compensat în 4 țări membre UE: Austria, Bulgaria, Germania și Lituania.

3. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 modificat și completat prin O.M.S. nr.1353/30.07.2020, medicamentul cu DCI Dupilumab cu indicația „*în asociere cu docetaxel este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici avansat la nivel local sau metastatic la care boala a progresat ulterior chimioterapiei pe bază de platină*” întrunește criteriile de **adăugare** 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.*



4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere a DCI Ramucirumabum cu adăugarea segmentului populațional menționat.

Raport finalizat la data de : 10.03.2023

Coordonator DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

