



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej**

**Cyramza (ramucyrumab)**  
**we wskazaniu:**  
uogólniony rak gruczołowy żołądka (ICD-10: C16.8)  
**Opracowanie w sprawie zasadności**  
**finansowania ze środków publicznych**

Nr: WS.422.2.2020

Data ukończenia: 26 lutego 2020 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Eli Lilly Polska sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte Eli Lilly Polska sp. z o.o. zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Eli Lilly Polska sp. z o.o.).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz skrótów

<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ATC</b>	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno chemiczna
<b>BSC</b>	najlepsze leczenie objawowe, najlepsza terapia wspomagająca (ang. <i>Best Supportive Care</i> )
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CTH</b>	chemioterapia (ang. <i>chemotherapy</i> )
<b>dMMR</b>	deficient DNA mismatch repair
<b>EAN</b>	Europejski Kod Towarowy (ang. <i>European Article Number</i> )
<b>ECF</b>	schemat ECF, tj. epirubicyna, cisplatyna, fluorouracyl
<b>ECOG</b>	skala sprawności, (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> )
<b>ECX</b>	schemat ECX, tj. epirubicyna, cisplatyna, kapecytabina
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EOX</b>	schemat EOX, tj. epirubicyna, oksaliplatyna, kapecytabina
<b>ESMO</b>	Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (ang. <i>European Society For Medical Oncology</i> )
<b>EQ-5D</b>	kwestionariusz oceny jakości życia (ang. <i>Euro-Quality of Life Questionnaire</i> )
<b>FDA</b>	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>FOLFIRI</b>	schemat FOLFIRI, tj. folinian wapnia, fluorouracyl, irynotekan
<b>FOLFOX 4</b>	schemat FOLFOX 4, tj. 5-fluorouracyl, leucovorin, oxaliplatin
<b>FISH</b>	fluorescencyjna hybrydyzacja in situ
<b>FU</b>	fluorouracyl
<b>GGN</b>	górna granica normy
<b>GIN</b>	Międzynarodowa Sieć Wytycznych (ang. <i>Guidelines International Network</i> )
<b>GIST</b>	Nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego (ang. <i>gastrointestinal stromal tumor</i> )
<b>HER 2</b>	receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. <i>human epidermal growth factor receptor 2</i> )
<b>HGB</b>	hemoglobina
<b>ITT</b>	populacja wszystkich zrandomizowanych pacjentów (ang. <i>intent-to-treat</i> )
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211 z późn. zm.)
<b>LY</b>	lata życia (ang. <i>life years</i> )
<b>MD</b>	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i> )
<b>MSI-H</b>	Niestabilność mikrosatelitarna wysoka (ang. <i>Microsatellite instability high</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NET</b>	nowotwór neuroendokryny (ang. <i>neuroendocrine tumor</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)

<b>NICE</b>	Narodowy Instytut Zdrowia i Jakości Klinicznej (ang. <i>National Institute For Health And Clinical Excellence</i> )
<b>NR</b>	nieosiągnięte (ang. <i>not reached</i> )
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
<b>ORR</b>	ogólny wskaźnik odpowiedzi (ang. <i>Overall Response Rate</i> )
<b>PAK</b>	paklitaksel
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i> )
<b>PICOS</b>	populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, typ badań (ang. <i>population, intervention, comparator, outcomes, study design</i> )
<b>PLC</b>	placebo
<b>RAM</b>	ramucirumab
<b>RCT</b>	randomizowane badanie kontrolne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RDTL</b>	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )
<b>SD</b>	odchylenie standardowe
<b>SIGN</b>	The Scottish Intercollegiate Guidelines Network
<b>SMR</b>	standaryzowany wskaźnik śmiertelności
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2018 r. poz. 1510 z późn. zm.)
<b>URPLWMIPB</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>VEGFR-2</b>	przeciwciało monoklonalne antagonizujące receptor 2 dla czynnika wzrostu śródbłonka naczyń (ang. <i>vascular endothelial growth factor 2</i> )

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Podsumowanie .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Problem decyzyjny.....</b>	<b>8</b>
2.1 Problem zdrowotny.....	10
2.2 Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniossek .....	12
2.3 Oceniana technologia.....	12
<b>3. Efektywność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>13</b>
3.1 Przegląd Agencji.....	13
3.1.1 Opis metodyki przeglądu.....	13
3.1.2 Opis badań włączonych do przeglądu .....	13
3.1.3 Wyniki badań włączonych do przeglądu .....	14
3.1.4 Dodatkowe informacje.....	17
<b>4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>	<b>19</b>
<b>5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna .....</b>	<b>20</b>
<b>6. Konkurencyjność cenowa.....</b>	<b>23</b>
<b>7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>24</b>
<b>8. Piśmiennictwo .....</b>	<b>25</b>
<b>9. Załączniki .....</b>	<b>26</b>
9.1 Strategie wyszukiwania publikacji .....	26

# 1. Podsumowanie

## Problem decyzyjny

Pismem z dnia 31.01.2020 r., znak PLD.4530.168.2020.AK (data wpływu do Agencji 3.02.2020 r., Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Cyramza (ramucyrumab) we wskazaniu: uogólniony rak gruczołowy żołądka (ICD-10: C16.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu, pacjent dotychczas poddany był chemioterapii FOLFOX4 i FOLFIRI oraz nie stosowano u niego taksanów.

Produkt leczniczy Cyramza (ramucyrumab) był już oceniany w Agencji w 2016 r. Przedmiotem oceny w Agencji było objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Cyramza (ramucyrumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka żołądka (ICD-10: C16)”. Lek w lipcu 2016 r. otrzymał negatywną rekomendację zarówno Rady Przejrzystości (SRP 64/2016 z dnia 11 lipca 2016 r.) jak i Prezesa AOTMiT (REK 42/2016 z dnia 13 lipca 2016 r.).

## Problem zdrowotny

ICD-10: C16. Rak żołądka (łac. carcinoma ventriculi, ang. gastric cancer, stomach cancer) to pierwotny nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka błony śluzowej żołądka.

W Polsce, zgodnie z danymi epidemiologicznymi dostępnymi na stronie Krajowego Rejestru Nowotworów, w 2012 roku odnotowano 5 439 zachorowań na nowotwór złośliwy żołądka u dorosłych chorych. Dodatkowo, odnaleziono także informację, iż łagodne nowotwory żołądka stanowią 5-10% (średnio 7,5%) wszystkich nowotworów żołądka. W związku z tym można oszacować, iż liczba nowych dorosłych chorych na nowotwór żołądka (niezależnie od złośliwości) w 2012 r. wynosiła ok. 5 880. Liczba zachorowań na zaawansowany rak żołądka (ICD-10: C16.8) w 2018 r. (z wykluczeniem chorobowości w latach 2014–2017) wynosi 2041. Dane pochodzą z bazy sprawozdawczej NFZ – komunikat SWIAD.

Rozpoznanie choroby powinno być potwierdzone w badaniu histologicznym, łącznie z określeniem typu histologicznego nowotworu oraz stanu HER2.

## Efektywność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeglądu systematycznego Agencji odnaleziono 1 RCT REGARD (publikacja Fuchs 2014) – randomizowane badanie kliniczne III fazy oceniające ramucyrumab w porównaniu z BSC (ang. *Best Supportive Care*) w populacji pacjentów z przerzutowym lub nieresekcyjnym, miejscowo nawrotowym rakiem żołądka lub gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego.

Analiza skuteczności pokazała, iż u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Cyramza, wykazano statystycznie istotne wydłużenie całkowitego czasu przeżycia w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (współczynnik ryzyka [HR] 0,776; 95%CI: 0,603 do 0,998; p= 0,0473), co odpowiada zmniejszeniu ryzyka zgonu o 22% i wydłużeniu mediany czasu przeżycia do 5,2 miesiąca w przypadku stosowania produktu Cyramza w porównaniu do 3,8 miesiąca w przypadku stosowania placebo. Wykazano również statystycznie istotne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (HR 0,483; 95% CI: 0,376 do 0,620; p=0,0001), co odpowiada zmniejszeniu ryzyka progresji lub zgonu o 52% i wydłużeniu mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby do 2,1 miesiąca w przypadku stosowania produktu Cyramza w porównaniu do 1,3 miesiąca w przypadku stosowania placebo.

Analiza bezpieczeństwa pokazała, iż u 223 (94%) pacjentów z grupy ramucyrumabu wystąpiły zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia w porównaniu ze 101 (88%) z grupy placebo. Nadciśnienie tętnicze występowało częściej w grupie ramucyrumabu niż w grupie placebo.

U 134 (57%) pacjentów w grupie ramucyrumabu wystąpiły zdarzenia niepożądane o 3. lub wyższym stopniu zaawansowania w porównaniu z 67 (58%) w grupie placebo.

W grupie pacjentów leczonych ramucyrumabem wystąpił większy odsetek 3 stopnia zaawansowania nadciśnienia tętniczego niż w grupie pacjentów, którym podawane było placebo; nie odnotowano zdarzeń o 4 stopniu zaawansowania nadciśnienia tętniczego. Nie zauważono, aby stosowanie ramucyrumabu wpływało na zwiększenie stopnia zmęczenia, zmniejszenie apetytu, wymiotów czy anemii. Stosowanie ramucyrumabu nie wpływało również na zwiększenie krwawienia, pojawienie się zakrzepicy żyłnej, białkomoczu, perforacji przewodu pokarmowego czy pojawienia się reakcji związanych z infuzją.

Tętniczne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe w stopniu 3 lub wyższym występowały nieco częściej w grupie ramucyrumabu niż w grupie placebo ( $p=0.55$ ). Odnotowano pięć zgonów w grupie ramucyrumabu (2%) (spowodowanych zawałem mięśnia sercowego, krwawieniem z żołądka, zapaleniem jelit i zapaleniem płuc), dwa zgony (2%) w grupie placebo (perforacja jelita i zator płucny), które uznano za związane z badanym lekiem.

### **Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

Europejska Agencja Leków w swoim raporcie uznała, że korzyści płynące z zastosowania Cyramzy są większe niż ryzyko i może ona zostać dopuszczona do stosowania w UE. Z raportu wynika, że Cyramza przedłużyła życie u pacjentów, dla których terapia skojarzona paklitakselem i ramucyrumabem uznawana jest za nieodpowiednią. EMA dopuszcza monoterapię ramucyrumabem u pacjentów z gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego. Profil bezpieczeństwa Cyramzy jest zgodny z profilem oczekiwanym dla innych leków blokujących aktywność VEGFR i jest uważany za możliwy do osiągnięcia. [EMA Cyramza 2019].

### **Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności klinicznej**

Dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie. W Polsce, w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka żołądka (ICD-10: C16)” w leczeniu zaawansowanego raka żołądka refundowany jest trastuzumab w skojarzeniu z cisplatyną i fluorouracylem lub cisplatyną i kapecytabiną. Jako potencjalnych komparatorów nie rozpatrywano trastuzumabu ze względu na fakt, iż pacjentka nie spełnia kryteriów włączenia do programu lekowego [redacted]. W związku z tym, iż u wnioskowanego pacjenta wykorzystano już potencjalne komparatory wymieniane w wytycznych klinicznych tj.: irynotekan, leucovorin, oxaliplatin oraz różne schematy chemioterapii, jako alternatywę dla ocenianej technologii lekowej wskazano najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce.

### **Konkurencyjność cenowa**

Na podstawie przeprowadzonych analiz i opinii, nie zidentyfikowano terapii alternatywnych w stosunku do ramucyrumabu dla wnioskowanego pacjenta. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2020 r. poz. 11) wnioskowana technologia medyczna (ramucyrumab) obecnie nie jest refundowana ze środków publicznych.

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcy terapii obejmujący 7 podań (28 ampułek) wynosi: [redacted]

### **Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców**

Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

## 2. Problem decyzyjny

### Przedmiot zlecenia Ministra Zdrowia

Pismem z dnia 31.01.2020 r., znak PLD.4530.168.2020.AK (data wpływu do Agencji 3.02.2020 r., Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- *Cyramza (ramucyrumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 100 mg, fiol. 10 ml, zawierająca 100 mg ramucyrumabu, we wskazaniu: uogólniony rak gruczołowy żołądka (ICD-10: C16.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).*

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- pacjent dotychczas poddany był chemioterapii FOLFOX4 i FOLFIRI oraz nie stosowano u niego taksanów.

### Historia korespondencji

W dniu 7.02.2020 r. otrzymano informacje od lekarza prowadzącego dotyczące stanu zdrowia pacjenta [REDACTED]. Ponadto kontaktowano się z lekarzem prowadzącym chorego telefonicznie.

W dniu 05.02.2020 r. wysłano prośbę o wydanie opinii dotyczącej przedmiotowego zlecenia Ministra Zdrowia do 4 ekspertów klinicznych:

- Dr n. med. Beaty Jagielskiej - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej

Nie otrzymano opinii od żadnego eksperta.

### Informacje o pacjencie, którego dotyczy wniosek o RDTL.

Zgodnie z przedmiotowym zleceniem MZ, wnioskowana terapia dotyczy „leczenia pacjenta z uogólnionym rakiem gruczołowym żołądka (ICD-10: C16.8). Pacjent dotychczas poddany był chemioterapii FOLFOX4 i FOLFIRI oraz nie stosowano u niego taksanów”.

Ponadto uzyskano dodatkowe informacje w drodze kontaktu z lekarzem prowadzącym pacjenta:

[REDACTED]

[REDACTED]



Źródło: zlecenie MZ; korespondencja z lekarzem prowadzącym

### Wcześniejsze i aktualne oceny Agencji.

Produkt leczniczy Cyramza (ramucyrumab) był już oceniany w Agencji. W 2016 r. przedmiotem oceny w Agencji było zastosowanie ramucyrumabu w leczeniu zaawansowanego raka żołądka (ICD-10: C16) (AWA nr OT.4351.20.2016, zlecenie nr 132/2016 w BIP Agencji). Ocena została przeprowadzona w związku z postępowaniem administracyjnym MZ dotyczącym wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Cyramza (ramucyrumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka żołądka (ICD-10: C16)”. Lek w lipcu 2016 r. otrzymał negatywną rekomendację zarówno Rady Przejrzystości (SRP 64/2016 z dnia 11 lipca 2016 r.) jak i Prezesa AOTMiT (REK 42/2016 z dnia 13 lipca 2016 r.).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegóły Stanowisk Rady Przejrzystości i Rekomendacji Prezesa AOTMiT w sprawie zasadności finansowania produktu Cyramza.

Tabela 1 Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 42/2016 z dnia 13.07.2016 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego Cyramza, ramucyrumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 10 mg/ml; 2 fio ki o pojemności 10 ml; kod EAN: 5909991205898, we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na zaawansowanego gruczolakoraka żołądka lub połączenia przelykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po wcześniejszej chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę, w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka żołądka ramucyrumabem (ICD-10 C16)”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wyniki analiz farmakoekonomicznych stwierdza, że stosunkowo niewie ki efekt terapeutyczny ramucyrumabu, związane z jego stosowaniem działania niepożądane oraz bardzo wysokie koszty leku czynią niezasadnym jego finansowanie ze środków publicznych.</p> <p>Analiza kliniczna wykazała, że w porównaniu do terapii paklitakselem (PAK), stosowanie terapii skojarzonej ramucyrumab+paklitaksel (RAM+PAK) wiąże się z umiarkowanym wydłużeniem mediany przeżycia (9,63 vs. 7,36 miesiąca) oraz mediany czasu do progresji (4,40 vs. 2,86 miesiąca). Nie wykazano poprawy jakości życia w grupie chorych, u których stosowano ramucyrumab.</p> <p>Stosowanie ramucyrumabu związane jest z częstszym występowaniem działań niepożądanych, takich jak zmęczenie, krwawienie/krwotok ogółem, krwawienia z nosa, nadciśnienie, zapalenie jamy ustnej, obrzęk obwodowy, białkomocz, neutropenie oraz leukopenie. Jak wskazuje Rada Przejrzystości, stosowanie ramucyrumabu wiązało się z występowaniem szeregu zdarzeń niepożądanych typowych dla leczenia antyangiogenne go: incydenty zakrzepowo-zatorowe, ryzyko perforacji przewodu pokarmowego, krwawienie, nadciśnienie tętnicze, białkomocz, przetoki.</p> <p>Wyniki analizy ekonomicznej, nawet przy zaproponowanym RSS wskazują na kilkukrotne przekroczenie progu efektywności kosztowej: [redacted] wg obliczeń wnioskodawcy lub [redacted] wg analityków. Żaden z wariantów analizy wrażliwości nie wskazał na wyn k świadczący o opłacalności stosowania ramucyrumabu. Wyn ki probabilistycznej analizy wrażliwości wykazują, że prawdopodobieństwo, że RAM+PAK jest efektywny kosztowo wynosi 0%. Brak efektywności kosztowej jest przyczyną negatywnej rekomendacji National Institute for Health and Care Excellence oraz warunkiem pozytywnej oceny przez Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).</p> <p>Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na znaczny wzrost wydatków płatnika - przy uwzględnieniu RSS o [redacted] w kolejnych latach horyzontu czasowego. Należy mieć na uwadze</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	dużą niepewność oszacowań wynikającą z braku wiarygodnej informacji o odsetku pacjentów populacji docelowej, którzy stosowaliby lek Cyramza.
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 64/2016 z dnia 11.07.2016 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za <b>niezasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Cyramza (ramucyrumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 10 mg/ml; 2 fiolki o pojemności 10 ml; kod EAN: 5909991205898, we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na zaawansowanego gruczolakoraka żołądka lub połączenia przelykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po wcześniejszej chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Cyramza (ramucyrumab) jest lekiem o działaniu antyangiogennym: przeciwciałem monoklonalnym ukierunkowanym na receptor VEGF. Wskazania rejestracyjne obejmują stosowanie tego leku w leczeniu chorych na zaawansowanego raka żołądka z progresją choroby po wcześniejszej chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę w skojarzeniu z paklitakselem, lub w monoterapii, gdy leczenie paklitakselem nie jest odpowiednie.</p> <p>Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania ramucyrumabu w omawianych wskazaniach oceniono w kontrolowanym badaniu klinicznym RAINBOW. W badaniu tym ramucyrumab w skojarzeniu z paklitakselem porównano z samodzielną chemioterapią paklitakselem. Zysk kliniczny z dołączenia ramucyrumabu do chemioterapii paklitakselem był umiarkowany: wyrażał się on wydłużeniem mediany przeżyć całkowitych o 2,3 miesiąca (9,63 vs. 7,36 miesiąca) oraz wydłużeniem mediany czasu do progresji o 1,5 miesiąca (4,40 vs. 2,86 miesiąca). Jednocześnie, stosowanie ramucyrumabu wiązało się z występowaniem szeregu zdarzeń niepożądanych typowych dla leczenia antyangiogennego (incydenty zakrzepowo-zatorowe, ryzyko perforacji przewodu pokarmowego, krwawienie, nadciśnienie tętnicze, białkomocz, przetoki). Nie wykazano poprawy jakości życia w grupie chorych, u których stosowano ramucyrumab. Porównania pośrednie stosowania monoterapii ramucyrumabem vs. placebo sugerują niewielki, w stosunku do obserwowanych działań niepożądanych, zysk w zakresie przeżyć całkowitych.</p> <p>Przedłożona przez producenta analiza efektywności kosztowej stosowania ramucyrumabu w proponowanym programie lekowym dedykowanym dla chorych na zaawansowanego raka żołądka wskazuje, we wszystkich wariantach, na kilkakrotne przekroczenie progu ICUR granicznego dla technologii efektywnych kosztowo w Polsce, pomimo uwzględnienia w analizie proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. NICE wydał w 2016 roku negatywną rekomendację dla leku Cyramza podkreślając w rekomendacji niezadowalającą efektywność kosztową. W związku z tym Rada przyjęła stanowisko jak wyżej.</p>

## 2.1 Problem zdrowotny

### Definicja

ICD-10: C16. Rak żołądka (łac. carcinoma ventriculi, ang. gastric cancer, stomach cancer) to pierwotny nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka błony śluzowej żołądka.

Na rozwój raka żołądka wpływają czynniki środowiskowe, w tym zakażenia bakteryjne (*Helicobacter pylori*), a także specyficzne zmiany genetyczne (m.in. polimorfizmy cytokin prozapalnych), będące istotnymi dla rozwoju tego nowotworu u młodszych osób ( $\leq 45$  r.). Wśród czynników środowiskowych wymienia się dietę zawierającą dużo soli, związków azotowych, palenie tytoniu i spożywanie alkoholu.

Zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 nowotwory złośliwe żołądka obejmują kod C16, w tym oznaczenia alfanumeryczne dzielone na następujące podtypy:

- C16.0 Wpust, w tym: ujście wpustowe, połączenie przelykowo-wpustowe, połączenie przelykowo-żołądkowe, przełyk i żołądek;
- C16.1 Dno żołądka;
- C16.2 Trzon żołądka;
- C16.3 Ujście odźwiernika, w tym: ujście żołądka;
- C16.4 Odźwiernik, w tym: część odźwiernikowa, kanał odźwiernika;
- C16.5 Krzywizna mniejsza żołądka, umiejscowienie nieokreślone, w tym: krzywizna mniejsza żołądka niesklasyfikowana w C16.1-C16.4;
- C16.6 Krzywizna większa żołądka, umiejscowienie nieokreślone, w tym: krzywizna większa żołądka niesklasyfikowana w C16.0-C16.4;
- C16.8 Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie żołądka;

- C16.9 Żołądek, umiejscowienie nieokreślone, w tym: rak żołądka bliżej nieokreślony.

Źródło: MAHTA APD

### Epidemiologia

W Polsce, zgodnie z danymi epidemiologicznymi dostępnymi na stronie Krajowego Rejestru Nowotworów, w 2012 roku odnotowano 5 439 zachorowań na nowotwór złośliwy żołądka u dorosłych chorych. Dodatkowo, odnaleziono także informację, iż łagodne nowotwory żołądka stanowią 5-10% (średnio 7,5%) wszystkich nowotworów żołądka. W związku z tym można oszacować, iż liczba nowych dorosłych chorych na nowotwór żołądka (niezależnie od złośliwości) w 2012 r. wynosiła ok. 5 880.

Źródło: AWA\_OT.4351.20.2016

Liczba zachorowań na zaawansowany rak żołądka (ICD-10: C16.8) w 2018 r. (z wykluczeniem chorobowości w latach 2014–2017) wynosi 2041. Dane pochodzą z bazy sprawozdawczej NFZ – komunikat SWIAD.

### Rozpoznanie

Najczęściej występującym nowotworem żołądka jest gruczolakorak. Znacznie rzadziej występują chłoniaki, nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST), mięsaki oraz nowotwory neuroendokrynne (NET).

Wg histoklinicznej klasyfikacji Lauréna (uwzględnia morfologię komórek i sposób naciekania) wyróżnia się dwa podstawowe typy gruczolakoraka żołądka:

- jelitowy – wykazuje morfologiczne podobieństwo do błony śluzowej jelita; towarzyszy mu zwykle zanikowe zapalenie błony śluzowej wraz z metaplastją jelitową; charakteryzuje się rozprężającym sposobem naciekania i lepszym rokowaniem;
- rozlany – rozrasta się śródściennie z rozproszonymi komórkami nowotworowymi, nie tworząc wyraźnych granic; ze względu na wysoki stopień złośliwości charakteryzuje się gorszym rokowaniem.

Rozpoznanie choroby powinno być potwierdzone w badaniu histologicznym, łącznie z określeniem typu histologicznego nowotworu oraz stanu HER2. Podstawową metodą oceny receptora HER2 jest immunohistochemiczne określenie nadekspresji (HER2+++), a w przypadkach o granicznej wartości (HER2++) dodatkowo można ocenić amplifikację genu HER2 metodą FISH. Dodatni stan HER2 stwierdza się najczęściej w raku typu jelitowego zlokalizowanym we wpuszcisku żołądka lub połączeniu przełykowo-żołądkowym. Podobnie jak w przypadku raka piersi, ocena stanu HER2 w raku żołądka powinna być dokonywana w pracowniach patomorfologicznych mających odpowiednie doświadczenie.

Źródło: AWA\_OT.4351.20.2016

### Postępowanie

„Paliatywna CTH u chorych na nieoperacyjnego raka żołądka w porównaniu z leczeniem objawowym wydłuża przeżycie i poprawia jego jakość. U części chorych z granicznie nieresekcyjnymi guzami zastosowanie leczenia systemowego może umożliwić wykonanie radykalnej resekcji. Wybór schematu terapii powinien zależeć od stanu sprawności chorych oraz profilu działań niepożądanych leków cytotoksycznych. Metaanalizy wskazują, że kapecytabina jest nieco skuteczniejsza niż FU oraz że schematy 3-lekowe zawierające antracyklinę mają przewagę nad 2-lekowymi. Z powodu toksyczności należy unikać stosowania FU w postaci wstrzyknięć, a nie ciągłych wlewów.

„Do schematów CTH o największej skuteczności należy skojarzenie soli platyny (cisplatyna lub oksaliplatyna) z fluoropirymidyną oraz epirubicyną (ECF, ECX, EOX). Dodanie docetakselu do CTH zawierającej FU i cisplatynę (DCF) wpływa na wydłużenie czasu przeżycia w porównaniu z CTH 2-lekową, ale wiąże się z większą toksycznością, dlatego zalecana jest profilaktyka pierwotna granulopoetynami. Zastąpienie FU kapecytabiną oraz cisplatyny oksaliplatyną w schemacie ECF nie zmniejsza skuteczności leczenia, natomiast jest lepiej akceptowane przez chorych, nie wymaga dożylnego nawadniania i podawania ciągłych wlewów wymagających centralnego dostępu żylnego. Co więcej, w badaniu III fazy wykazano, że czas przeżycia chorych leczonych schematem EOX był nieco dłuższy niż grupy otrzymującej ECF (odsetek 1-roczyń przeżyć 47 v. 38%). Porównywalną skuteczność z CTH zawierającą sole platyny i FU ma irynotekan z FU oraz folinianem wapnia, zwłaszcza u chorych z przeciwwskazaniami do podania cisplatyny. Monoterapię FU można zastosować u chorych w gorszym stopniu sprawności, z przeciwwskazaniami do leczenia antracyklinami lub pochodnymi platyny.

Dodanie trastuzumabu do CTH cisplatyną i fluoropirymidyną w leczeniu 1. linii chorych z guzami wykazującymi nadekspresję HER2 zwiększa medianę czasu przeżycia prawie o 3 miesiące (...).

Chemioterapię kolejnych linii można podawać wyłącznie wybranym chorym w dobrym stanie ogólnym. Opcje leczenia obejmują monoterapię docetakselem, paklitakselem lub irynotekaniem. W badaniu III fazy przeprowadzonym w populacji japońskiej wykazano porównywalną aktywność irynotekanu i paklitakselu w schemacie cotygodniowym. W leczeniu drugiej linii **ramucyrumab** (przeciwciało monoklonalne antagonizujące receptor 2 dla czynnika wzrostu śródbłonna naczyń – VEGFR-2, vascular endothelial growth factor 2) w monoterapii ma przewagę wobec placebo w odniesieniu do przeżyć ogólnych. Udało się również wykazać wydłużenie przeżyć u chorych leczonych ramucyrumabem w skojarzeniu z paklitakselem wobec samodzielnej CHT. Bezwzględna różnica w wartościach median czasu całkowitego przeżycia wynosiła 1,4 miesiąca w przypadku monoterapii oraz 2,2 miesiąca w przypadku terapii skojarzonej (względne zmniejszenie ryzyka zgonu o ok. 20%).”

Źródło: PTOK 2013 (aktualizacja: 02.12.2015 r.)

## 2.2 Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z 4 ekspertów klinicznych, do których wystąpiono z taką prośbą, w związku z czym poniższe informacje opracowano na podstawie odnalezionych danych.

## 2.3 Oceniana technologia

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Cyramza]

<b>Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie</b>	Cyramza (ramucyrumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 10 mg/ml; 2 fio ki o pojemności 10 ml; kod EAN: 5909991205898
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Uogólniony rak gruczołowy żołądka (ICD-10: C16.8)
<b>Wskazania zarejestrowane</b>	1. W skojarzeniu z paklitakselem: - w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka lub gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po wcześniejszej chemioterapii pochodnymi platyny i fluoropirymidyną. 2. W monoterapii: - w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka w lub gruczolakorakiem połączenia przełykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po wcześniejszej chemioterapii pochodnymi platyny lub fluoropirymidyną oraz u których leczenie w skojarzeniu z paklitakselem nie jest odpowiednie.
<b>Wnioskowane dawkowanie</b>	400 mg co 14 dni
<b>Droga podania</b>	Dożylna
<b>Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia</b>	3 miesiące
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Receptor 2 dla czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) jest głównym mediatorem procesu angiogenezy indukowanego przez VEGF. Ramucyrumab jest ludzkim przeciwciałem ukierunkowanym na receptor, który wiąże się swoiście z VEGFR-2 i uniemożliwia wiązanie VEGF-A, VEGF-C oraz VEGF-D. W wyniku tego ramucyrumab hamuje stymulowaną przez ligand aktywację VEGFR-2 i elementy szlaku sygnałowego, w tym aktywowane mitogenem kinazy białkowe p44/p42, neutralizując indukowaną przez ligand proliferację i migrację ludzkich komórek śródbłonna.

### 3. Efektywność kliniczna i praktyczna

#### 3.1 Przegląd Agencji

##### 3.1.1 Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących stosowania ramucyrumabu we wnioskowanym wskazaniu wykonano przeszukanie w następujących bazach informacji medycznej: PubMed, Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 17.02.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

**Tabela 3. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Pacjenci z uogólnionym rakiem gruczołowym żołądka (ICD-10: C16.8)	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	Cyramza (ramucyrumab)	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	Nie ograniczono	niezgodny z tym wskazanym w kryteriach włączenia
Punkty końcowe (O)	Dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów	-
Rodzaj badania (S)	Przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane badania kontrolne (RCT)	-
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w pełnym tekście,</li> <li>publikacje w języku angielskim lub polskim</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w postaci abstraktu,</li> <li>publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia</li> </ul>

##### 3.1.2 Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono następujące badania: REGARD (publikacja Fuchs 2014) – randomizowane badanie kliniczne III fazy.

**Tabela 4 Charakterystyka badania REDGAR (publikacja Fuchs 2014) włączonego do analizy**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>REGARD</b> (publikacja Fuchs 2014)  <u>Ocena w skali Jadar:</u> 4/5,  <u>Źródło finansowania:</u> ImClone Systems.	Wieloośrodkowe (119 ośrodków), międzynarodowe, RCT III fazy, podwójnie zaślepione, IIA  <u>Hipoteza:</u> superiority  <u>Okres obserwacji:</u>  Mediana czasu trwania leczenia: w grupie RAM – 8 tyg. [IQR (ang. interquartile range – rozstęp kwartylny): 6; 16]; w grupie BSC – 6 tyg. (IQR: 4; 8).  <u>Interwencja:</u> RAM w dawce 8 mg/kg masy ciała (wlew dożylny) co 2 tygodnie.  <u>Komparator</u> PLC (wlew dożylny) co 2 tygodnie.	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek 24-87 r.ż.; - przerzutowy lub nieresekcyjny, miejscowo nawrotowy rak żołądka lub gruczolakorak połączenia przełykowo-żołądkowego; - progresja choroby w czasie 4 miesięcy od zakończenia chemioterapii stosowanej w ramach I linii leczenia choroby w stadium przerzutowym (lub w czasie 6 miesięcy od zakończenia chemioterapii stosowanej w ramach terapii adiuwantowej) – terapia oparta na związkach platyny lub na fluoropirymidynie; - stan sprawności w skali ECOG wynoszący 0 lub 1; - możliwość oceny parametrów choroby (mierzalność zmian nowotworowych) – definiowane według kryteriów RECIST (wersja 1.0); - stężenie bilirubiny całkowitej wynoszące $\leq 1,5$ mg/dl; - stężenie AST i ALT co najwyżej 3-krotnie przekraczający górną granicę normy (GGN) lub co najwyżej 5-krotnie przekraczający GGN w przypadku obecności przerzutów w wątrobie.  <u>Kryteria wykluczenia:</u> - pacjenci z marskością wątroby w stopniu B ani C wg klasyfikacji Child-Pugh - znaczące (co najmniej 3. stopień nasilenia objawów) krwawienie w obrębie żołądka i jelit – ocena wg NCI-CTCAE wersja 4.02 w czasie 3 miesięcy przed randomizacją;	<u>Pierwszorzędowy:</u> - czas przeżycia całkowitego (OS)  <u>Drugorzędowy:</u> - czas przeżycia wolnego od progresji choroby nowotworowej (PFS)

	<p>Wszyscy chorzy otrzymywali BSC z wyłączeniem podawania innych leków przeciwnowotworowych, chemioterapii przeciwnowotworowej, leczenia hormonalnego lub immunoterapii.</p> <p>Chorzy otrzymywali przydzielone leczenie do czasu wystąpienia progresji choroby (ocena radiologiczna za pomocą kryteriów RECIST), nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych lub zgonu. W czasie badania dopuszczalna była redukcja dawkowania, opóźnienie podania kolejnej dawki lub przerwanie leczenia w przypadku wystąpienia istotnych klinicznie działań niepożądanych. W czasie trwania badania krzyżowe przejścia między grupami badanymi nie były dozwolone.</p>	<p>- tętnicze incydenty zakrzepowo-zatorowe (w tym zawał serca, niestabilna dławica piersiowa, przejściowe zdarzenie niedokrwienne, udar mózgu) w czasie 6 miesięcy przed randomizacją; - trudne do kontrolowania nadciśnienie tętnicze.</p> <p><u>Populacja ITT:</u> Grupa badana: N=238 Grupa kontrolna: N=117</p> <p><u>Ocena bezpieczeństwa:</u> Grupa badana: N=236 Grupa kontrolna: N=115</p>	
--	--	---	--

### 3.1.3 Wyniki badań włączonych do przeglądu

Analiza skuteczności została przeprowadzona w populacji ITT (ang. intent-to-treat), czyli uwzględniającej wszystkich zrandomizowanych pacjentów.

Pacjentów przydzielano w sposób losowy w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej produkt leczniczy Cyramza we wlewie dożylnym w dawce 8 mg/kg (n= 238) lub do grupy otrzymującej placebo (n= 117) raz na 2 tygodnie. Losowy dobór chorych prowadzono z uwzględnieniem utraty masy ciała odnotowanej w okresie minionych 3 miesięcy ( $\geq 10\%$  lub  $< 10\%$ ), regionu geograficznego oraz umiejscowienia guza pierwotnego (żołądek lub połączenie przelykowo-żołądkowe). Grupy badane były zrównoważone pod względem wyjściowych cech demograficznych i cech choroby. 72% chorych było w stanie sprawności 1 według ECOG. W badaniu REGARD nie uczestniczyli pacjenci z marskością wątroby w stopniu B ani C wg klasyfikacji Child-Pugh.

Z badania utracono łącznie 51 (14,4%) z 355 zrandomizowanych chorych, w tym: w grupie RAM utracono 37 (15,5%) z 238 chorych: 2 (0,8%) chorych z powodu nie otrzymania żadnej dawki badanego leku, 25 (10,5%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 7 (2,9%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 3 (1,3%) chorych z innych przyczyn; w grupie BSC utracono 14 (12,0%) z 117 chorych: 2 (1,7%) chorych z powodu nie otrzymania żadnej dawki badanego leku, 7 (6,0%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 3 (2,6%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 2 (1,7%) chorych z innych przyczyn.

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Cyramza wykazano statystycznie istotne wydłużenie całkowitego czasu przeżycia w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (współczynnik ryzyka [HR] 0,776; 95%CI: 0,603 do 0,998; p= 0,0473), co odpowiada zmniejszeniu ryzyka zgonu o 22% i wydłużeniu mediany czasu przeżycia do 5,2 miesiąca w przypadku stosowania produktu Cyramza w porównaniu do 3,8 miesiąca w przypadku stosowania placebo.

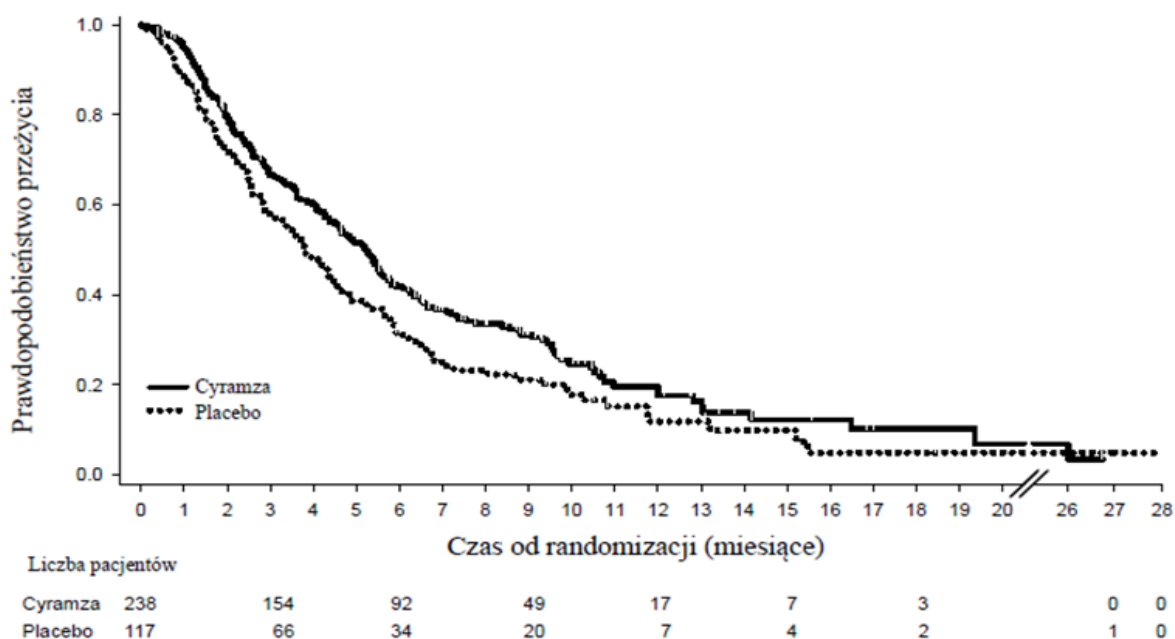
U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Cyramza wykazano statystycznie istotne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (HR 0,483; 95% CI: 0,376 do 0,620; p= 0,0001), co odpowiada zmniejszeniu ryzyka progresji lub zgonu o 52% i wydłużeniu mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby do 2,1 miesiąca w przypadku stosowania produktu Cyramza w porównaniu do 1,3 miesiąca w przypadku stosowania placebo.

Wyniki oceny skuteczności przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 5 Podsumowanie danych dotyczących skuteczności - grupa pacjentów wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. ITT- Intent to treat)**

	Cyramza N=238	Placebo N=117
Czas przeżycia całkowitego, miesiące	-	-
Mediana (95% CI)	5,2 (4,4; 5,7)	3,8 (2,8; 4,7)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,776 (0,603; 0,998)	
Wartość p w teście log-rank ze stratyfikacją	0,0473	
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby, miesiące	-	-
Mediana (95% CI)	2,1 (1,5; 2,7)	1,3 (1,3; 1,4)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,483 (0,376; 0,620)	
Wartość p w teście log-rank ze stratyfikacją	<0,0001	
% wskaźnik przeżycia wolnego od progresji choroby w okresie 12 tygodni (95% CI)	40,1 (33,6; 46,4)	15,8 (9,7; 23,3)

**Rycina 1. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego w przypadku stosowania produktu Cyramza w porównaniu ze stosowaniem placebo w badaniu REGARD**



W oparciu o ograniczone dane z badania REGARD, pochodzące od pacjentów z HER2-dodatnim gruczolakorakiem żołądka lub połączenia przełykowo-żołądkowego oraz pacjentów leczonych wcześniej trastuzumabem (w badaniu RAINBOW), stwierdzono, że jest mało prawdopodobne, aby produkt Cyramza wywierał szkodliwy wpływ lub nie wykazywał działania u pacjentów z HER2-dodatnim rakiem żołądka.

Źródło: ChPL Cyramza, opracowanie własne

Analiza bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6 Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie RAM vs PLC**

	Ramucyrumab RAM (n=236)		Placebo PLC (n=115)	
	Dowolny stopień	Stopień ≥3	Dowolny stopień	Stopień ≥3
Zmęczenie (wł. astenia)	84 (36%)	15 (6%)	46 (40%)	11 (10%)
Ból brzucha	68 (29%)	14 (6%)	32 (28%)	3 (3%)
Zmniejszony apetyt	57 (24%)	8 (3%)	26 (23%)	4 (3%)
Wymioty	47 (20%)	6 (3%)	29 (25%)	5 (4%)
Zaparcia	36 (15%)	1 (<1%)	26 (23%)	3 (3%)
Anemia	35 (15%)	15 (6%)	17 (15%)	9 (8%)
Dysphagia	25 (11%)	5 (2%)	12 (10%)	5 (4%)
Duszność	22 (9%)	4 (2%)	15 (13%)	7 (6%)
<b>AE szczególnego znaczenia:</b>				
Nadciśnienie	38 (16%)	18 (8%)	9 (8%)	3 (3%)
Krwawienie lub krwotok	30 (13%)	8 (3%)	13 (11%)	3 (3%)
Tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa	4 (2%)	3 (1%)	0	0
Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa	9 (4%)	3 (1%)	8 (7%)	5 (4%)
Białkomocz	7 (3%)	1 (<1%)	3 (3%)	0
Perforacja przewodu pokarmowego	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
Pojawienie się przetoki	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
Reakcja związana z infuzją	1 (<1%)	0	2 (2%)	0
Zawał serca	1 (<1%)	0	0	0

U 223 (94%) pacjentów z grupy ramucyrumabu wystąpiły zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia w porównaniu ze 101 (88%) z grupy placebo.

Nadciśnienie tętnicze występowało częściej w grupie ramucyrumabu niż w grupie placebo. U 134 (57%) pacjentów w grupie ramucyrumabu wystąpiły zdarzenia niepożądane o 3. lub wyższym stopniu zaawansowania w porównaniu z 67 (58%) w grupie placebo.

W grupie pacjentów leczonych ramucyrumabem wystąpił większy odsetek 3 stopnia zaawansowania nadciśnienia tętniczego niż w grupie pacjentów, którym podawane było placebo; nie odnotowano zdarzeń o 4 stopniu zaawansowania nadciśnienia tętniczego. Nie zauważono, aby stosowanie ramucyrumabu wpływało na zwiększenie stopnia zmęczenia, zmniejszenie apetytu, wymiotów czy anemii. Stosowanie ramucyrumabu nie wpływało również na zwiększenie krwawienia, pojawienie się zakrzepicy żyłnej, białkomoczu, perforacji przewodu pokarmowego czy pojawienia się reakcji związanych z infuzją.

Tętniczne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe w stopniu 3 lub wyższym występowały nieco częściej w grupie ramucyrumabu niż w grupie placebo (p=0-55).

Odnotowano pięć zgonów w grupie ramucyrumabu (2%) (spowodowanych zawałem mięśnia sercowego, krwawieniem z żołądka, zapaleniem jelit i zapaleniem płuc), dwa zgony (2%) w grupie placebo (perforacja jelita i zator płucny), które uznano za związane z badanym lekiem.

Podstawowe dane dotyczące jakości życia dostarczyło 230 (97%) pacjentów w grupie ramucyrumabu i 110 (94%) w grupie placebo. Spośród pacjentów, którzy nie dostarczyli danych, 113 (88%) ze 128 pacjentów z grupy ramucyrumabu i 82 (90%) z 91 pacjentów z grupy placebo zaprzestało leczenia przed 6-tygodniową oceną (111 [98%] vs 80 [98%]) lub nigdy nie było leczonych [po 2 w każdej grupie (2%)]. Spośród pacjentów, którzy



dostarczyli dane z 6 tygodni, większy odsetek osób z grupy otrzymującej ramucyrumab zgłaszał stabilną lub polepszoną ogólną jakość życia, różnica ta nie była jednak znacząca ( $p=0,23$ ). Mediana czasu do momentu pogorszenia stanu sprawności w skali ECOG (poziom 2 lub wyższy) wynosiła 5,1 miesiący (IQR 1,9–16,8) w grupie ramucyrumabu i 2,4 miesiące (1–3 do nieosiągnięcia) w grupie placebo. Główną przyczyną przerwania leczenia była progresja choroby (81 [73%] vs 61 [76%]).

### 3.1.4 Dodatkowe informacje

#### Skuteczność praktyczna według ekspertów klinicznych

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z 4 ekspertów klinicznych, do których wystąpiono z taką prośbą.

#### Informacje na podstawie ChPL

Do najcięższych działań niepożądanych związanych z leczeniem ramucyrumabem (stosowanym w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią cytotoksyczną) należą: perforacja przewodu pokarmowego, silny krwotok z przewodu pokarmowego, tętnicze incydenty zakrzepowo-zatorowe.

Najczęstsze działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 7 Działania niepożądane leku na podstawie ChPL

Klasyfikacja układów i narządów (zgodnie z klasyfikacją MedDRA)	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Trombocytopenia (małopłytkowość)	Neutropenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	-----	Hipokaliemia, hiponatremia, hipoalbuminemia
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Encefalopatia wątrobowa
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	Tętnicze incydenty zakrzepowo-zatorowe
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-----	Krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha, biegunka	Niedrożność jelita
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Białkomocza	-----
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęki obwodowe	Reakcje na wlew

#### FDA

Na ulotce wydanej przez FDA zamieszczono następujące ostrzeżenia i środki ostrożności związane ze stosowaniem leku Cyramza:

- krwotok: lek Cyramza zwiększa ryzyko krwotoku oraz krwotoku z żołądka i jelit, włączając w to krwotoki o ciężkim, a czasem śmiertelnym nasileniu. Należy definitywnie zakończyć leczenie ramucyrumabem u chorych, u których wystąpiło krwawienie o ciężkim nasileniu;
- tętnicze incydenty zakrzepowo-zatorowe: ciężkie, czasem śmiertelne zdarzenia obserwowano w badaniach klinicznych. Należy zakończyć leczenie ramucyrumabem u chorych, u których wystąpiło zdarzenie o ciężkim nasileniu;
- nadciśnienie: należy monitorować ciśnienie krwi i leczyć nadciśnienie, a także tymczasowo wstrzymać leczenie ramucyrumabem u chorych, u których wystąpiło nadciśnienie o ciężkim nasileniu. Należy zakończyć leczenie ramucyrumabem u chorych, u których nadciśnienie nie może być kontrolowane za pomocą leków;

- reakcje w miejscu infuzji: należy monitorować objawy podczas infuzji leku;
- upośledzenie gojenia się ran: należy wstrzymać podanie ramucyrumabu przed planowanym zabiegiem chirurgicznym;
- pogorszenie stanu zdrowia u chorych z marskością wątroby: nowopowstała lub pogarszająca się encefalopatia, wodobrzusze lub zespół wątrobowo-nerkowy mogą wystąpić u chorych z marskością wątroby klasy A lub B w skali Child-Pugh;

zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii: należy zakończyć leczenie ramucyrumabem;

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi u chorych leczonych ramucyrumabem w skojarzeniu z paklitakselem ( $\geq 30\%$  i o  $\geq 2\%$  częściej niż w przypadku paklitakselu) były: zmęczenie, neutropenia, biegunka oraz krwawienie z nosa.

## 4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W związku z tym, że oceniane wskazanie jest wskazaniem zarejestrowanym (rozdział 2.3. niniejszego opracowania) leku Cyramza, poniżej przedstawiono opinię Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), pochodzącą z raportu oceniającego.

Europejska Agencja Leków w swoim raporcie uznała, że korzyści płynące z zastosowania Cyramzy są większe niż ryzyko i może ona zostać dopuszczona do stosowania w UE. Z raportu wynika, że Cyramza przedłużyła życie u pacjentów, dla których terapia skojarzona paklitakselem i ramucyrumabem uznawana jest za nieodpowiednią, EMA dopuszcza monoterapię ramcirumabem pacjentów z gruczolakorakiem połączenia przelykowo-żołądkowego.

Profil bezpieczeństwa Cyramzy jest zgodny z profilem oczekiwanym dla innych leków blokujących aktywność VEGFR i jest uważany za możliwy do osiągnięcia. [EMA Cyramza 2019].

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od żadnego z 4 ekspertów, do których wystąpiono z taką prośbą.

## 5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 5.02.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- ogólnoeuropejskie: *European Society for Medical Oncology (ESMO)*, [www.esmo.org](http://www.esmo.org);
- światowe: *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, [www.nccn.org](http://www.nccn.org);
- *Japanese Gastric Cancer Association (JGCA)*, [www.jgca.jp](http://www.jgca.jp)
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)
- *Korean Gastric Cancer Association (KGCA)*, [www.cancer.or.kr](http://www.cancer.or.kr)

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
JGCT 2020	<p><b>Zalecenia dotyczące leczenia w II linii i dalszych:</b></p> <p>U pacjentów, dla których terapia skojarzona paklitakselem i ramucyrumabem uznawana jest za nieodpowiednią, wytyczne „warunkowo” zalecają monoterapię ramucyrumabem. Badanie REGARD wykazało wydłużenie przeżycia u chorych leczonych w monoterapii ramucyrumabem nad BSC.</p> <p><i>Jakość dowodów naukowych: A (silny) - duża wiarygodność w zakresie oczekiwanej wartości efektu; B (umiarkowany) - umiarkowana wiarygodność w zakresie oczekiwanej wartości efektu; C (wystarczający) - ograniczona wiarygodność w zakresie oczekiwanej wartości efektu; D (słaby) - prawie niepewna w zakresie oczekiwanej wartości efektu.</i></p>
NICE 2016	<p>Ramucyrumab w monoterapii lub w skojarzeniu z paklitakselem nie jest zalecany w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w przypadku zaawansowanego raka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przełykowego leczonego wcześniej chemioterapią.</p>
NCCN 2019	<p>W przypadku <u>miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego, nawrotowego lub przerzutowego raka żołądka</u> u chorych w stanie sprawności w skali Karnofsky'ego <math>\geq 60\%</math> lub w skali ECOG <math>\leq 2</math> stosuje się terapię systemową, uczestnictwo w badaniu klinicznym (zgodnie z przekonaniem zespołu NCCN, udział w badaniu klinicznym stanowi najlepszą opcję leczenia dla chorych na nowotwór) lub BSC. W przypadku <u>raka gruczolowego połączenia przełykowo-żołądkowego</u>, po dwóch kolejnych schematach chemioterapii, dalsze leczenie powinno być zależne od stanu sprawności oraz od możliwości udziału chorych w badaniach klinicznych (w przypadku podejrzenia przerzutowego gruczolakoraka należy wykonać test w kierunku oceny statusu HER2, jeśli nie był wykonywany).</p> <p><u>Terapia systemowa:</u></p> <p>Wybór terapii zależy od wcześniejszego leczenia, stanu sprawności pacjenta, chorób współistniejących oraz toksyczności leczenia. W przypadku przerzutowego gruczolakoraka u chorych z nadekspresją HER2 (HER2+) do schematu CTH powinien być dodany trastuzumab.</p> <p>Dwulekowe schematy chemioterapii są preferowaną opcją terapeutyczną u chorych na zaawansowanego raka żołądka ze względu na niższą toksyczność. Schematy trójlekowe powinny być zarezerwowane dla chorych w dobrym stanie sprawności, u których regularnie można kontrolować występowanie objawów toksyczności.</p> <p><u>Preferowane terapie w II linii leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ramucyrumab + paklitaksel;</li> <li>• docetaksel;</li> <li>• paklitaksel;</li> <li>• irynotekan;</li> <li>• fluorouracil + irynotekan;</li> </ul> <p><u>Preferowane terapie w II linii leczenia lub późniejszej terapii dla MSI-H lub guzów dMMR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pembrolizumab;</li> </ul> <p><u>Preferowane terapie w III linii lub późniejszej terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• trifluridin + tipiracil</li> </ul> <p><u>Inne schematy leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ramucyrumab</b>;</li> <li>• irynotekan + cisplatyna;</li> <li>• entrektyninib lub larotrektybina;</li> <li>• docetaksel + irynotekan.</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Dozwolone są alternatywne schematy leków cytotoksycznych, biorąc pod uwagę ich dostępność, preferencje lekarza oraz stwierdzone u chorego przeciwwskazania.</p> <p><b>BSC</b></p> <p>W zależności od objawów (krwawienie, niedrożność, ból, nudności/wymioty), zalecane są określone zabiegi, tj. zabiegi endoskopowe, zabiegi chirurgiczne, radioterapia, chemioterapia, leczenie przeciwbólowe, przeciwwymiotne</p>
JGC 2019	<p>Paliatywna terapia systemowa drugiej linii jest zalecana u chorych z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem żołądka, jeśli zachowany jest stan sprawności i główne funkcje narządowe. Zaleca się stosowanie ramucyrumabu w skojarzeniu z paklitaksemem. Można również rozważyć monoterapię irynnotekaniem, docetaksalem, paklitaksemem lub ramucyrumabem.</p> <p><i>Jakość dowodów naukowych: Wysoki – co najmniej 1 RCT lub SR/meta-analiza bez obaw o jakość badania; Umiarkowany - co najmniej 1 RCT lub SR/meta-analiza z niewielkimi zastrzeżeniami dotyczącymi jakości badania lub co najmniej 1 badanie kohortowe/kontroli przypadków/systemu testów diagnostycznych bez zastrzeżeń dotyczących jakości badania; Niski - co najmniej 1 badanie kohortowe/kontrola przypadków/test diagnostyczny z niewielkimi zastrzeżeniami co do jakości badań lub co najmniej 1 pojedyncze ramię przed badaniem, badanie przekrojowe bez zastrzeżeń co do jakości badań; Bardzo niski - co najmniej 1 badanie kohortowe/kontrola przypadków/kontrola badań diagnostycznych z poważnymi obawami dotyczącymi jakości badań lub co najmniej 1 pojedyncze ramię przed badaniem, badanie przekrojowe z niewielkimi/dużymi obawami dotyczącymi jakości badań.</i></p> <p><i>Siła rekomendacji: Silna za - korzyść z interwencji jest większa niż szkoda, przy wysokim lub umiarkowanym poziomie dowodów. Interwencja ta może być zdecydowanie zalecana w większości praktyk klinicznych; Słaba za - korzyści i szkody wynikające z interwencji mogą się różnić w zależności od sytuacji klinicznej lub wartości pacjenta/społecznej. Interwencja jest zalecana warunkowo, w zależności od sytuacji klinicznej; Słaba przeciw - korzyści i szkody wynikające z interwencji mogą się różnić w zależności od sytuacji klinicznej lub wartości pacjenta/społecznej. Interwencja może nie być zalecana w praktyce klinicznej; Silna przeciw - szkody wynikające z interwencji są większe niż korzyści, przy wysokim lub umiarkowanym poziomie dowodów. Interwencja nie powinna być zalecana w praktyce klinicznej; Niejednoznaczna - nie jest możliwe określenie kierunku zalecenia ze względu na brak dowodów lub rozbieżność wyników. W związku z tym potrzebne są dalsze dowody.</i></p>
ESMO 2016 (Europa)	<p>U chorych na <b>zaawansowanego raka żołądka</b> w dobrym stanie sprawności II linia chemioterapii (np. irynotekan, docetaksel lub paklitaksel) w porównaniu do BSC związana jest z wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego oraz poprawą jakości życia. W wytycznych wskazuje się na podobną skuteczność paklitakselu i irynotekanu.</p> <p>Dodatkowo, zawsze należy rozważyć zaproponowanie choremu uczestnictwo w badaniu klinicznym.</p> <p>Alternatywnie, u chorych z progresją choroby po ponad 3 miesiącach od I linii chemioterapii, odpowiednie może być rozważenie ponownej terapii tym samym schematem leczenia.</p> <p>U chorych na objawowego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka żołądka, radioterapia hipofrakcjonowana jest skutecznym i dobrze tolerowanym leczeniem, które może złagodzić krwawienie, objawy niedrożności czy ból.</p> <p>W przypadku przerzutowego <b>raka połączenia przetykowo-żołądkowego</b> u wybranych pacjentów (w szczególności u pacjentów w dobrym stanie sprawności) zalecana jest chemioterapia w ramach BSC. Dodatkowo, w ramach II linii leczenia zaleca się leczenie taksanami w monoterapii.</p> <p>Chemioterapia drugiej linii z zastosowaniem taksanów (docetaksel, paklitaksel), irinotekanu lub ramucyrumabu w monoterapii lub w połączeniu z paklitaksemem jest zalecana u chorych, u których PS 0-1 [I, A].</p> <p><i>Jakość dowodów i siła rekomendacji według: The Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System</i></p> <p><i>Jakość dowodów naukowych: I – przynajmniej duże randomizowane badanie kontrolne z dobrej jakości metodyką lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności; II – małe badania randomizowane lub duże badania randomizowane z ryzykiem błędu (o niższej jakości metodycznej) lub metaanaliza takich badań lub badań z przedstawioną heterogenicznością; III – badania kohortowe prospektywne, IV – badania kohortowe retrospektywne lub kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej; opisy przypadków; opinie eksperckie.</i></p> <p><i>Siła rekomendacji: A: silne dowody dotyczące skuteczności ze znaczną kliniczną korzyścią (silna rekomendacja); B: silne lub umiarkowane dowody dotyczące skuteczności z ograniczoną kliniczną korzyścią (generalnie rekomendowane); C: niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub kliniczna korzyść nie przeważa nad ryzykiem (opcjonalne); D: umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych (generalnie nierekomendowane); E: silne dowody przeczące skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych (nigdy nierekomendowane)</i></p>

BSC - Best Supportive Care, ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group, NCCN - National Comprehensive Cancer Network, CTH - chemioterapia, dMMR - Deficient DNA Mismatch Repair, MSI-H - Microsatellite instability-high, RCT - Randomized Controlled Trial


Komentarz analityków (podsumowanie treści powyższych wytycznych):

- Odnaleziono 5 publikacji różnych organizacji/paneli eksperckich odnoszących się do rekomendowanego postępowania klinicznego u pacjentów z uogólnionym rakiem gruczołowym żołądka.
- Wytyczne JGCT 2020 rekomendują monoterapię ramucyrumabem u pacjentów, dla których terapia skojarzona paklitaksemem i ramucyrumabem jest nieodpowiednia. Wytyczne JGC 2019 również zalecają

stosowanie ramucyrumabu w skojarzeniu z paklitakselem u chorych z miejscowo zaawansowanym nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem żołądka, a paliatywna terapia systemowa II linii jest zalecana, jeśli zachowany jest stan sprawności i główne funkcje narządowe.

- U chorych na zaawansowanego raka żołądka w dobrym stanie sprawności, II linia chemioterapii (np. irynotekan, docetaksel lub paklitaksel) w porównaniu do BSC związana jest z wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego oraz poprawą jakości życia. W wytycznych wskazuje się na podobną skuteczność paklitakselu i irynotekanu (ESMO 2016). Wytyczne te także rekomendują u chorych ze sprawnością PS 0-1 chemioterapię II linii z zastosowaniem taksanów (docetaksel, paklitaksel), irinotekanu lub ramucyrumabu w monoterapii lub w połączeniu z paklitakselem.

#### **Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej**

- Zgodnie z art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.
- Biorąc pod uwagę ww. zapis i odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.
- W Polsce, w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka żołądka (ICD-10: C16)” w leczeniu zaawansowanego raka żołądka refundowany jest: trastuzumab w skojarzeniu z cisplatyną i fluorouracylem lub cisplatyną i kapecytabiną. Jako potencjalnych komparatorów nie rozpatrywano trastuzumabu ze względu na fakt, iż pacjentka nie spełnia kryteriów włączenia do programu lekowego (HER 2 /2+/, niedokrwistość).
- Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Cyramza może być stosowana w skojarzeniu z paklitakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka, u których wykazano progresję choroby po wcześniejszej chemioterapii pochodnymi platyny i fluoropirymidyną, zaś w przypadku pacjentów, u których leczenie w skojarzeniu z paklitakselem nie jest odpowiednie, można zastosować ramucyrumab w monoterapii.
- Z korespondencji z lekarzem prowadzącym wynika, iż: „
- W związku z tym, iż u wnioskowanego pacjenta wykorzystano już potencjalne komparatory wymieniane w wytycznych klinicznych tj.: irynotekan, leucovorin, oxaliplatin oraz różne schematy chemioterapii, jako alternatywę dla ocenianej technologii lekowej wskazano najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce.

## 6. Konkurencyjność cenowa

Na podstawie przeprowadzonych analiz i opinii, nie zidentyfikowano terapii alternatywnych w stosunku do ramucyrumabu dla wnioskowanego pacjenta.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2020 r. poz. 11) wnioskowana technologia medyczna (ramucyrumab) obecnie nie jest refundowana ze środków publicznych. W analizowanym wskazaniu tj. zaawansowany rak żołądka w drugiej linii leczenia refundowany jest paklitaksel, zaś pozostałe substancje czynne wskazywane w rekomendacjach klinicznych jako preferowane terapie w II linii leczenia, tj. docetaksel oraz irynotekan refundowane są m.in. we wskazaniu C16 (wraz z podtypami) określonym wg kodu ICD-10 – leki te dostępne są dla pacjenta bezpłatnie (wysokość dopłaty świadczeniobiorcy wynosi 0 zł), w ramach katalogu chemioterapii.

**Tabela 9. Ceny i koszty produktu leczniczego Cyramza (ramucyrumab)**

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 miesięcy (7 podań – 28 ampulek) terapii [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████ <sup>A</sup>	██████████ <sup>A</sup>
Jeżeli dotyczy: według obwieszczenia MZ z dnia 18 lutego 2020 r.	nie dotyczy <sup>B</sup>	nie dotyczy <sup>B</sup>

<sup>A</sup> podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

<sup>B</sup> cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcy terapii wynosi: ██████████

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii ze względu brak informacji na temat ceny wnioskowanego leku.

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

## **7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców**

Do czasu zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii od ekspertów klinicznych, w związku z czym nie jest znana liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.



## 8. Piśmiennictwo

### Badania pierwotne i wtórne

Abdel-Rahman 2015	Abdel-Rahman O., ElHalawani H., Risk of oral and gastrointestinal mucosal injury in patients with solid tumors treated with ramucirumab: a systematic review and meta-analysis, Expert Opinion on Drug Safety 2015; 14 (10): pp 1495-1506
Bai 2018	Bai Z., Zhang Z., A systematic review and meta-analysis on the effect of angiogenesis blockade for the treatment of gastric cancer, OncoTargets and Therapy 2018;11 7077–7087
Fuchs 2014	Fuchs C., Tomasek J., Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial, Lancet 2014, 383: 31-39

### Rekomendacje kliniczne

ESMO 2016	European Society for Medical Oncology, Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, September 2016
JGCA 2020	Japanese Gastric Cancer Association, Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition), Received: 16 January 2020 / Accepted: 16 January 2020
KGCA 2019	Korean Practice Guideline for Gastric Cancer, Korean Practice Guideline for Gastric Cancer 2018: an Evidence-based, Multi-disciplinary Approach, Published 2019 March 19
NCCN 2019	National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Gastric Cancer version 4.2019 – December 20, 2019;
NICE 2016	National Institute for health and Care Excellence, Ramucirumab for treating advanced gastric cancer or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma previously treated with chemotherapy Technology appraisal guidance Published: 27 January 2016;

### Pozostałe publikacje

AWA_ OT.4351.20.2016	Analiza weryfikacyjna dotycząca objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Cyramza (ramucyrumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka żołądka ramucyrumabem (ICD-10 C16)”
ChPL Cyramza	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cyramza (data ostatniej aktualizacji przez EMA lub URPL, 17.02.2020)
RPA 42/2016	Rekomendacja nr 42/2016 z dnia 13 lipca 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Cyramza, ramucyrumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 10 mg/ml; 2 fiołki o pojemności 10 ml; kod EAN: 5909991205898, w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka żołądka ramucyrumabem (ICD-10 C16)” (nr w BIP 132/2016) <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4624-132-2016-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4624-132-2016-zlc</a>
SRP 64/2016	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 64/2016 z dnia 11 lipca 2016 roku w sprawie oceny leku Cyramza (ramucyrumab) kod EAN: 5909991205898, we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na zaawansowanego gruczolakoraka żołądka lub połączenia przelykowo-żołądkowego, u których wykazano progresję choroby po wcześniejszej chemioterapii zawierającej pochodną platyny i fluoropirymidynę (nr w BIP 132/2016) <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4624-132-2016-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4624-132-2016-zlc</a>

## 9. Załączniki

### 9.1 Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 19.02.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#64	Search (((((((randomized controlled trial[Title/Abstract] OR "Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh])) OR (((((((("Systematic Review" [Publication Type]) OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh]) OR systematic review[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis" [Publication Type]) OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR meta analysis[Title/Abstract] OR metaanalysis[Title/Abstract]))) AND (((((((("ramucyrumab" [Supplementary Concept]) OR ramucyrumab[Title/Abstract] OR Cynamza[Title/Abstract] OR LY3009806[Title/Abstract] OR IMC-1121B[Title/Abstract]) AND (("Stomach Neoplasms"[Mesh]) OR (((stomach[Title/Abstract] OR gastri*[Title/Abstract] OR "Stomach"[Mesh])) AND (((((((tumor[Title/Abstract] OR tumors[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract] OR "Neoplasms"[Mesh]) OR carcinom*[Title/Abstract] OR adenocarcinom*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR "Adenocarcinoma"[Mesh]) OR "Carcinoma"[Mesh]))))))))))))	53
#63	Search (((randomized controlled trial[Title/Abstract] OR "Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh])) OR (((((((("Systematic Review" [Publication Type]) OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh]) OR systematic review[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis" [Publication Type]) OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR meta analysis[Title/Abstract] OR metaanalysis[Title/Abstract]))	869184
#62	Search ((randomized controlled trial[Title/Abstract] OR "Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]	646736
#61	Search "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]	133387
#60	Search "Randomized Controlled Trial" [Publication Type]	500614
#59	Search "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] AND "Randomized Controlled Trial" [Publication Type]	7522
#57	Search randomized controlled trial[Title/Abstract]	68152
#48	Search (((((((("ramucyrumab" [Supplementary Concept]) OR ramucyrumab[Title/Abstract] OR Cynamza[Title/Abstract] OR LY3009806[Title/Abstract] OR IMC-1121B[Title/Abstract]) AND (("Stomach Neoplasms"[Mesh]) OR (((stomach[Title/Abstract] OR gastri*[Title/Abstract] OR "Stomach"[Mesh])) AND (((((((tumor[Title/Abstract] OR tumors[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract] OR "Neoplasms"[Mesh]) OR carcinom*[Title/Abstract] OR adenocarcinom*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR "Adenocarcinoma"[Mesh]) OR "Carcinoma"[Mesh])))))))) Filters: Clinical Trial; Controlled Clinical Trial; Randomized Controlled Trial; Systematic Reviews; Meta-Analysis	45
#37	Search (((((((("ramucyrumab" [Supplementary Concept]) OR ramucyrumab[Title/Abstract] OR Cynamza[Title/Abstract] OR LY3009806[Title/Abstract] OR IMC-1121B[Title/Abstract]) AND (("Stomach Neoplasms"[Mesh]) OR (((stomach[Title/Abstract] OR gastri*[Title/Abstract] OR "Stomach"[Mesh])) AND (((((((tumor[Title/Abstract] OR tumors[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract] OR "Neoplasms"[Mesh]) OR carcinom*[Title/Abstract] OR adenocarcinom*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR "Adenocarcinoma"[Mesh]) OR "Carcinoma"[Mesh]))))))))	315
#36	Search (((("ramucyrumab" [Supplementary Concept]) OR ramucyrumab[Title/Abstract] OR Cynamza[Title/Abstract] OR LY3009806[Title/Abstract] OR IMC-1121B[Title/Abstract]	690
#35	Search IMC 1121B[Title/Abstract]	20
#34	Search IMC1121B[Title/Abstract]	0
#33	Search IMC-1121B[Title/Abstract]	20
#32	Search LY3009806[Title/Abstract]	5
#31	Search Cynamza[Title/Abstract]	13
#30	Search ramucyrumab[Title/Abstract]	668
#29	Search "ramucyrumab" [Supplementary Concept]	284
#27	Search ("Stomach Neoplasms"[Mesh]) OR (((((((stomach[Title/Abstract] OR gastri*[Title/Abstract] OR "Stomach"[Mesh])) AND (((((((tumor[Title/Abstract] OR tumors[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract] OR "Neoplasms"[Mesh]) OR carcinom*[Title/Abstract] OR	156657

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
	adenocarcinom*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR "Adenocarcinoma"[Mesh] OR "Carcinoma"[Mesh])	
#26	Search (((stomach[Title/Abstract] OR gastri*[Title/Abstract] OR "Stomach"[Mesh])) AND (((((((tumor[Title/Abstract] OR tumors[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract] OR "Neoplasms"[Mesh] OR carcinom*[Title/Abstract] OR adenocarcinom*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR "Adenocarcinoma"[Mesh] OR "Carcinoma"[Mesh])	146125
#25	Search (((((((tumor[Title/Abstract] OR tumors[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract] OR "Neoplasms"[Mesh] OR carcinom*[Title/Abstract] OR adenocarcinom*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR "Adenocarcinoma"[Mesh] OR "Carcinoma"[Mesh]	4092460
#23	Search "Carcinoma"[Mesh]	632363
#21	Search "Adenocarcinoma"[Mesh]	372271
#19	Search cancer*[Title/Abstract]	1736889
#18	Search adenocarcinom*[Title/Abstract]	144461
#17	Search carcinom*[Title/Abstract]	652715
#16	Search ((stomach[Title/Abstract] OR gastri*[Title/Abstract] OR "Stomach"[Mesh]	369857
#15	Search "Stomach"[Mesh]	123731
#13	Search "Neoplasms"[Mesh]	3284170
#11	Search neoplasm*[Title/Abstract]	269860
#10	Search tumors[Title/Abstract]	585545
#9	Search tumor[Title/Abstract]	1125333
#7	Search (gastri*[Title/Abstract] OR stomach[Title/Abstract]	336346
#6	Search gastri*[Title/Abstract]	264616
#5	Search stomach[Title/Abstract]	120154
#4	Search "Stomach Neoplasms"[Mesh]	94623

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 19.02.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp stomach tumor/	143373
2	stomach.ab,kw,ti.	133018
3	"gastri*".ab,kw,ti.	342754
4	2 or 3	415001
5	tumor.ab,kw,ti.	1551867
6	"tumors".ab,kw,ti.	780521
7	"neoplasm*".ab,kw,ti.	257649
8	exp neoplasm/	4329540
9	exp stomach/	162418
10	4 or 9	459912
11	"carcinom*".ab,kw,ti.	855733
12	"adenocarcinom*".ab,kw,ti.	213290
13	"cancer*".ab,kw,ti.	2458427
14	exp adenocarcinoma/	214837
15	exp carcinoma/	1114665

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
16	5 or 6 or 7 or 8 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	5145959
17	10 and 16	194373
18	1 or 17	216829
19	ramucirumab.ab,kw,ti.	1267
20	exp ramucirumab/	2448
21	Cyramza.ab,kw,ti.	16
22	LY3009806.ab,kw,ti.	7
23	IMC-1121B.ab,kw,ti.	56
24	19 or 20 or 21 or 22 or 23	2573
25	18 and 24	983
26	systematic review.pt.	0
27	exp "systematic review"/	233998
28	exp meta analysis/	181123
29	systematic review.ab,kw,ti.	186290
30	meta analysis.ab,kw,ti.	189199
31	MetaAnalysis.ab,kw,ti.	8343
32	randomized controlled trial.ab,kw,ti.	100123
33	exp "randomized controlled trial (topic)"/	173924
34	randomized Controlled Trial.pt.	0
35	26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34	599763
36	25 and 35	229

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 19.02.2020 r.)

N16r	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Stomach Neoplasms] explode all trees	2518
#2	(stomach):ti,ab,kw	18350
#3	(gastric*):ti,ab,kw	27735
#4	#2 or #3	34700
#5	(tumor):ti,ab,kw	64555
#6	(tumors):ti,ab,kw	23112
#7	(neoplasm*):ti,ab,kw	77388
#8	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	77072
#9	MeSH descriptor: [Stomach] explode all trees	3147
#10	#4 or #9	34994
#11	(carcinom*):ti,ab,kw	41409
#12	(adenocarcinom*):ti,ab,kw	10649
#13	(cancer*):ti,ab,kw	159347
#14	MeSH descriptor: [Adenocarcinoma] explode all trees	7373

N16r	Kwerenda	Liczba rekordów
#15	MeSH descriptor: [Carcinoma] explode all trees	13217
#16	#5 or #6 or #7 or #8 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15	217514
#17	#10 AND #16	10476
#18	#1 or #17	10476
#19	(ramucirumab):ti,ab,kw	422
#20	(cyramza):ti,ab,kw	13
#21	(LY3009806):ti,ab,kw	19
#22	(IMC-1121B):ti,ab,kw	34
#23	(IMC1121B):ti,ab,kw	0
#24	(IMC 1121B):ti,ab,kw	34
#25	#19 or #20 or #21 or #22	427
#26	#25 and #17	165