

**SCHEDA FARMACO***(a cura del Coordinamento HTA)*

<b>Principio attivo (nome commerciale)</b>	CYRAMZA  (ramucirumab)
<b>Forma farmaceutica e dosaggio, posologia, prezzo, regime di rimborsabilità, ditta</b>	<p>Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile)</p> <p>Ogni ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 10 mg di ramucirumab. Ogni flaconcino da 10 ml contiene 100 mg di ramucirumab. Ogni flaconcino da 50 ml contiene 500 mg di ramucirumab. Ramucirumab è un anticorpo monoclonale umano IgG1 prodotto con la tecnica del DNA ricombinante nelle cellule murine (NS0).</p> <p>Posologia: 8 mg/kg ogni 2 settimane se somministrato in monoterapia; 8 mg/kg nei giorni 1 e 15 di un ciclo di 28 giorni se somministrato in associazione a paclitaxel. La dose raccomandata di paclitaxel è 80 mg/m<sup>2</sup> somministrati mediante infusione endovenosa in circa 60 minuti nei giorni 1, 8 e 15 di un ciclo di 28 giorni.</p> <p>Prezzo ex factory (I.V.A. esclusa) come da Gazzetta Ufficiale n°238 del 13/10/2015:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– Cyramza 100 mg - 1 flaconcino da 10 ml (600 euro – 6euro/mg)</li><li>– Cyramza 500 mg - 1 flaconcino da 50 ml (3.000 euro – 6euro/mg)</li></ul> <p>Regime rimborsabilità: H <i>(approvazione EMA ricevuta il 16 gennaio 2015)<sup>1</sup></i></p> <p>Azienda titolare dell'AIC: Eli Lilly</p>
<b>Indicazione terapeutica</b>	<p>Cyramza in monoterapia è indicato per il trattamento dei pazienti adulti con carcinoma gastrico avanzato o con adenocarcinoma della giunzione gastro-esofagea con progressione della malattia dopo precedente chemioterapia con platino o fluoropirimidine, per i quali il trattamento in associazione con paclitaxel non è appropriato.</p> <p>Cyramza in combinazione con paclitaxel è indicato per il trattamento dei pazienti adulti con carcinoma gastrico avanzato o con adenocarcinoma della giunzione gastro-esofagea con progressione della malattia dopo precedente chemioterapia con platino e fluoropirimidine.</p>

	<p>NOTE.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- In data 4 luglio 2012, ramucirumab è stato designato dall'EMA farmaco orfano per il trattamento del carcinoma epatocellulare e del carcinoma gastrico.<sup>1</sup></li> <li>- L'agenzia regolatoria statunitense (FDA) ha approvato - in data 12 dicembre 2014 - l'associazione ramucirumab+docetaxel come trattamento di seconda linea per il IV stadio del tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC).<sup>2</sup></li> </ul>	
<b>Spesa per paziente trattato (euro, posologia/durata)</b>	<p>In monoterapia: 15.000 euro</p> <p>In associazione a paclitaxel: 30.000 euro (ramucirumab) + 113 euro (paclitaxel)</p>	
Fonte dei dati: scheda tecnica se non diversamente indicato.		
<b>Uso potenziale in Area Vasta</b>	Numero di pazienti (anno)	94*
	Ipotesi di spesa annua	2,8 milioni di euro (per il trattamento in associazione a paclitaxel)

\*Dati epidemiologici nazionali stimano un'incidenza pari a 17 pts/100.000 abitanti come numero di nuovi casi attesi di diagnosi di carcinoma gastrico, per un totale di circa 10.000 pts/anno.<sup>3</sup> Di questi si è assunto il 40% come casi in tumore in stadio avanzato (4.000 pts). Di questi, si è assunto su base empirica la metà come candidabili al trattamento con Cyramza. Per la regione Toscana, si stima un numero di pazienti candidabili pari ad 1/17 di quelli nazionali (118), di cui l'80% (94) in associazione a paclitaxel.

### Analisi degli studi clinici: confronti diretti

Indicazione	Trattamento sperimentale (numero pazienti)	Comparator (numero pazienti)	End-point	Risultato	Autore (anno)
Monoterapia: trattamento dei pazienti adulti con carcinoma gastrico avanzato o con adenocarcinoma della giunzione gastro-esofagea con progressione della malattia dopo precedente chemioterapia con platino o fluoropirimidine, per i quali il trattamento in associazione con paclitaxel non è appropriato.	ramucirumab* (238)	placebo* (117)	OS	5,2mesi vs 3,8mesi (HR 0,776; 95%CI: 0,603-0,998; p=0,047)	Fuchs et al. 2014 (studio REGARD) <sup>4</sup>
			PFS	2,1mesi vs 1,3mesi (HR 0,483; 95%CI: 0,376-0,620; p<0,0001)	
In associazione con paclitaxel: trattamento dei pazienti adulti con carcinoma gastrico avanzato o con adenocarcinoma della giunzione gastro-esofagea con progressione della malattia dopo precedente chemioterapia con platino e fluoro pirimidine.	ramucirumab + paclitaxel** (330)	placebo + paclitaxel** (335)	OS	9,6mesi vs 7,4mesi (HR 0,807; 95%CI: 0,678-0,962; p=0,017)	Wilke et al. 2014 (studio RAINBOW) <sup>5</sup>
			PFS	4,4mesi vs 2,9mesi (HR 0,635; 95%CI: 0,536-0,752; p<0,0001)	

Abbreviazioni: OS=overall survival; PFS=progression-free survival.

\* 8mg/kg ogni 2 settimane.<sup>4</sup>

\*\* 8mg/kg nei gg 1,15 di un ciclo di 28 gg (ramucirumab), 80mg/m<sup>2</sup> nei gg 1,8,15 di un ciclo di 28 gg (paclitaxel).<sup>5</sup>

§Questo risultato si riferisce all'intera popolazione di pazienti, un'analisi di sottogruppo che tiene conto dell'area geografica di provenienza dei pazienti documenta che la differenza di sopravvivenza tra i due trattamenti è statisticamente significativa solo nella popolazione occidentale rispetto a quella asiatica.

NOTA 1, profilo di sicurezza:

- (studio REGARD): eventi avversi (qualsiasi grado) si sono verificati in 223/238 (94%) pazienti trattati con ramucirumab vs 101/117 (88%) pazienti trattati con placebo (p>0,05). Gli eventi avversi seri (grado >3) si sono verificati in 134/238 (57%) pazienti trattati con ramucirumab vs 67/117 (58%) pazienti trattati con placebo (p>0,05). Gli eventi di ipertensione di grado severo (>3) si sono verificati in 18/236 (8%) pazienti con ramucirumab vs 3/115 (3%) pazienti con placebo (p<0,05).
- (studio RAINBOW): gli eventi avversi - ramucirumab+paclitaxel vs placebo+paclitaxel - (grado 3 e 4) più frequenti sono stati: neutropenia (133/327 [41%] vs 62/329 [19%]), leucopenia (57/327 [17%] vs 22/329 [7%]), ipertensione (46/327 [14%] vs 8/329 [2%]), senso di fatica (39/327 [12%] vs 18/329 [5%]), anemia (30/327 [9%] vs 34/329 [10%]), e dolore addominale (20/327 [6%] vs 11/329 [3%]). Gli eventi di neutropenia febbrile di grado 3 sono stati pari al 3% (10/327 nel braccio sperimentale) e al 2% (8/329 nel braccio controllo).

NOTA 2: il paclitaxel è comunemente utilizzato per il trattamento di 2° linea del carcinoma gastrico anche se questa indicazione non è riportata in scheda tecnica.

### Confronti indiretti

Non disponibili

**Spesa per paziente (posologia/durata) con la nuova terapia**

Principio attivo (SPECIALITA')	Confezione	Prezzo ex-factory (euro)	Numero di unità posologiche necessarie per l'intera durata del trattamento	Costo terapia per paziente (euro)	Situazione contrattuale/modalità di acquisto
<b>MONOTERAPIA</b>					
Ramucirumab (CYRAMZA)	500 mg - 1 fiala da 50 ml	3.000\$	5*	15.000	nuovo prodotto
<b>IN ASSOCIAZIONE A PACLITAXEL</b>					
Ramucirumab (CYRAMZA)	500 mg - 1 fiala da 50 ml	3.000\$	10**	30.000	nuovo prodotto
Paclitaxel Sandoz	300 mg - 1 fiala da 50 ml	17,35	6**	113,5	510/14-24m
	100 mg - 1 fiala da 16,7 ml	9,39	1**		510/14-24m

\*secondo il seguente protocollo terapeutico: 8mg/kg ogni 2 settimane per un trattamento medio/paziente di 8 settimane (4 somministrazioni).<sup>4</sup>

\*\*secondo il seguente protocollo terapeutico: 8mg/kg nei giorni 1 e 15 di un ciclo di 28 giorni (ramucirumab: 4,5 cicli), 80mg/m<sup>2</sup> nei giorni 1,8 e 15 di un ciclo di 28 giorni (paclitaxel: 4,5 cicli).<sup>5</sup>

**Spesa per paziente (posologia/durata) con il trattamento di riferimento**

<b>Principio attivo (SPECIALITA')</b>	<b>Confezione</b>	<b>Prezzo cessione Estar (Euro)</b>	<b>Numero di unità posologiche necessarie per l'intera durata del trattamento (FL)*</b>	<b>Costo terapia per paziente (Euro)</b>	<b>Situazione contrattuale/modalità di acquisto</b>
Docetaxel Sandoz	160 mg - 1 fiala da 16 ml	21,30	3 *	63,9	510/14-24m
Irinotecano Mayne	500 mg - 1 fiala da 25 ml	38,05	4 **	152,2	510/14-24m

\*secondo il seguente protocollo terapeutico: docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane per un trattamento medio di 3 cicli/paziente.<sup>6</sup>

\*\*secondo il seguente protocollo terapeutico: irinotecano 250mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane per un trattamento medio di 2 cicli/paziente.<sup>7</sup>

NOTA: sono stati riportati i trattamenti di 2° linea con almeno un RCT a supporto del loro impiego,<sup>6-9</sup> sebbene solo il docetaxel abbia questa indicazione in scheda tecnica.

<b>Rapporto costo-efficacia (se applicabile)</b>	<p>La ricerca di letteratura condotta attraverso l'uso della banca dati Pubmed (sito: <a href="http://www.pubmed.org">www.pubmed.org</a>, accesso al 1 dicembre 2015) per mezzo delle parole chiave (ramucirumab AND cost[titl] OR economic[titl]) non ha prodotto alcun risultato.</p> <p>Tuttavia, è stata effettuata una stima del profilo economico di ramucirumab utilizzando un metodo denominato "quick and dirty" finalizzato alla stima di un prezzo "value-based."<sup>10-15</sup></p> <p>In particolare, tenendo conto del valore di cut-off di 5.000 euro per mese di vita guadagnato,<sup>10-15</sup> l'analisi ha stimato un costo terapia value-based per paziente di 11.000 euro (2,2 mesi guadagnati con la terapia di combinazione<sup>5</sup> * 5.000 euro). Quindi un costo per paziente circa 3 volte più basso rispetto al costo attuale della terapia che è di circa 30.000 euro (fonte Coordinamento HTA, Estar; dato non pubblicato in letteratura). Il rapporto di costo-efficacia del ramucirumab è pertanto sfavorevole, circa 160.000 euro per anno di vita guadagnato, in quanto è ben al di sopra della soglia di costo-efficacia comunemente accettata che si aggira intorno ai 60.000 euro per anno di vita guadagnato.<sup>10-15</sup></p>
<b>Report di HTA (se applicabile)</b>	<p>Non sono stati trovati report pubblicati da agenzie regolatorie internazionali (es., NICE, KCE, FDA, CADTH).</p>
<b>Classificazione innovazione</b>	<p>Innovazione Tipo A</p>
<b>Sperimentazioni in corso in ESTAV-Centro</b>	<p>ND</p>
<b>Data di redazione della scheda</b>	<p>prima redazione 27/01/2015, aggiornamento 1 dicembre 2015</p>
<b>Estensore della scheda</b>	<p>Sabrina Trippoli</p>
<b>Commenti dell'estensore della scheda</b>	<p>I risultati dei trials clinici hanno dimostrato come l'associazione ramucirumab+paclitaxel aumentata la sopravvivenza globale vs paclitaxel di 2,2 mesi per paziente, riportando però un numero superiore di eventi avversi (≥ grado 3) che includono neutropenia, leucopenia, ipertensione, senso di fatica, anemia e dolore addominale.<sup>4,5</sup></p> <p>Da un punto di vista economico, appare evidente come il prezzo di 3.000 euro per fiala sia superiore rispetto ad un prezzo costo-efficace di circa 1.100 euro per fiala.<sup>18,19</sup></p> <p>Tale stima è tuttavia viziata dal fatto che il prezzo reale del ramucirumab non è noto dal momento che l'accordo, tra AIFA e la ditta farmaceutica, per il rimborso del ramucirumab è di carattere confidenziale.</p>
<b>Commento della ditta</b>	<p>I valori di ICER sopra riportati andranno ulteriormente rivisti</p>

	<p>applicando lo sconto stabilito dall'accordo negoziale tra l'Azienda titolare dell'AIC e AIFA. L'accordo prevede una modalità di cost sharing che porta l'ICER ad un valore comparabile al valore stimato dalla metodologia "quick and dirty".</p> <p>Sono state calcolate due diverse ipotesi di sconto negoziale. Per la popolazione ITT avremo:  <math>5.000 \times 2.3 \text{ (OS)} = 11.500 / 4.680 = 2.45/\text{mg}</math> vs <math>3.79</math> (prezzo mg con 30% di sconto) e un ICER di 92.554  <math>5000 \times 2.3 \text{ (OS)} = 11.500 / 4.680 = 2.45/\text{mg}</math> vs <math>2.71</math> (prezzo mg con 50% di sconto) e un ICER di 66.110  Per la popolazione occidentale:  <math>5.000 \times 2.7 \text{ (OS)} = 13.500 / 4.680 = 2,88 \text{ euro/mg}</math> vs <math>3.79</math> (prezzo mg con 30% di sconto) e un ICER di 78.842  <math>5.000 \times 2.7 \text{ (OS)} = 13.500 / 4.680 = 2,88 \text{ euro/mg}</math> vs <math>2.71</math> (prezzo mg con 50% di sconto) e un ICER di 56.313</p>
<b>Richiesta portale numero</b>	ND

Abbreviazioni: ND=non disponibile. NOTA: L'innovazione può essere classificata in: 1) Innovazione ("Assoluta") Tipo A (studio comparativo che documenta la superiorità del nuovo prodotto rispetto all'intervento di riferimento); 2) Innovazione ("Me-Too") Tipo B (studio comparativo che documenta la equi-efficacia tra il nuovo prodotto e l'intervento di riferimento); 3) Non Innovativo: (nessuno studio comparativo).<sup>16-17</sup>

## BIBLIOGRAFIA

1. European Medicines Agency, EMA. Sito web: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fincludes%2Fmedicines%2Fmedicines\\_landing\\_page.jsp&searchkwByEnter=true&quickSearch=ramucirumab&spanFlag=0&keywordSearch=Submit](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fincludes%2Fmedicines%2Fmedicines_landing_page.jsp&searchkwByEnter=true&quickSearch=ramucirumab&spanFlag=0&keywordSearch=Submit)
2. Food and Drug Administration, FDA. Sito web: <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm426720.htm>
3. I tumori in Italia. Sito web: [http://www.tumori.net/banche\\_dati/tumori/query.php](http://www.tumori.net/banche_dati/tumori/query.php)
4. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, Safran H, dos Santos LV, Aprile G, Ferry DR, Melichar B, Tehfe M, Topuzov E, Zalcborg JR, Chau I, Campbell W, Sivanandan C, Pikiel J, Koshiji M, Hsu Y, Liepa AM, Gao L, Schwartz JD, Taberner J; REGARD Trial Investigators. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2014 Jan 4;383(9911):31-9.
5. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, Hironaka S, Sugimoto N, Lipatov O, Kim TY, Cunningham D, Rougier P, Komatsu Y, Ajani J, Emig M, Carlesi R, Ferry D, Chandrawansa K, Schwartz JD, Ohtsu A; RAINBOW Study Group. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Oct;15(11):1224-35.
6. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, Coxon FY, Wadsley J, Mansoor W, Fyfe D, Madhusudan S, Middleton GW, Swinson D, Falk S, Chau I, Cunningham D, Kareclas P, Cook N, Blazeby JM, Dunn JA; COUGAR-02 Investigators. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014 Jan;15(1):78-86.
7. Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, Dogan Y, Gebauer B, Schumacher G, Reichardt P. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer—a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer*. 2011 Oct;47(15):2306-14.

8. Associazione Italiana oncologia medica, AIOM. Sito web:  
[http://www.aiom.it/C\\_Common/Download.asp?file=/Site/Attivita\\_Scientifica/Linee\\_Guida/2013/Stomaco\\_W9\\_18.09.2013.pdf](http://www.aiom.it/C_Common/Download.asp?file=/Site/Attivita_Scientifica/Linee_Guida/2013/Stomaco_W9_18.09.2013.pdf)
9. National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE. Sito web:  
<http://www.nice.org.uk/media/default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-technology-appraisals/Proposed-appraisals-no-wave/Gastric-cancer-ramucirumab-post-chemotherapy-draft-scope.pdf>
10. Messori A, Fadda V, Maratea D, Trippoli S. An Italian controversy: immediate availability of new anti-cancer agents before price negotiation by the national Medicines Agency. eBMJ 11 July 2013, url  
<http://www.bmj.com/content/346/bmj.f3634/rr/653476>
11. Messori A, Trippoli S, Becagli P, Tendi E. Pharmacoeconomic profile of paclitaxel as a first-line treatment for patients with advanced ovarian carcinoma. A lifetime cost-effectiveness analysis. Cancer. 1996 Dec 1;78(11):2366-73.
12. Messori A, Becagli P, Trippoli S, Tendi E. A retrospective cost-effectiveness analysis of interferon as adjuvant therapy in high-risk resected cutaneous melanoma. Eur J Cancer. 1997 Aug;33(9):1373-9.
13. Messori A, Bosi A, Bacci S, Laszlo D, Trippoli S, Locatelli F, Van Lint MT, Di Bartolomeo P, Amici A. Retrospective survival analysis and cost-effectiveness evaluation of second allogeneic bone marrow transplantation in patients with acute leukemia. Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo. Bone Marrow Transplant. 1999 Mar;23(5):489-95.
14. Fadda V, Maratea D, Trippoli S, Messori A. Comparison between real prices and value-based prices of innovative drugs. December 2010. Available at:  
<http://www.bmj.com/rapid-response/2011/11/03/comparison-between-real-prices-and-value-based-prices-innovative-drugs> Last accessed: 11/07/2013.
15. Messori A, Fadda V, Maratea D, Trippoli S.  
An Italian controversy: immediate availability of new anti-cancer agents before price negotiation by the national Medicines Agency. eBMJ, 11 July 2013, url  
<http://www.bmj.com/content/346/bmj.f3634/rr/653476>
16. AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica). Innovatività nei farmaci antitumorali. Indirizzo web:  
<http://www.aiom.it/> (ultimo accesso 6 Luglio 2013).
17. Adami S, Ciampalini S, Dell'Aera M, Di Turi R, Ferrarese A et al. Defining innovations of therapeutic interventions: a position paper by the Italian Society of Hospital Pharmacists. Int J Clin Pharm. 2012 Apr;34(2):259-62. doi: 10.1007/s11096-012-9618-2.
18. Estav-3-minuti, ESTAV-Centro. Nuovi farmaci oncologici: efficacia modesta a prezzi elevatissimi. Il SSN se li puo' permettere? Numero 17, Nov. 2014. Sito web:  
<http://portale-mav.estav-centro.toscana.it/e3m-17-2014-11.pdf>
19. Estav-3-minuti, ESTAV-Centro. I farmaci con approvazione EMA ma privi del prezzo negoziato da aifa: come gestire la fascia C(nn). Numero 14, Dic. 2013. Sito web: <http://portale-mav.estav-centro.toscana.it/e3m-12-2013-14.pdf>