



Regione del Veneto  
Area Sanità e Sociale

***RACCOMANDAZIONI EVIDENCE BASED***

**RAMUCIRUMAB - CYRAMZA<sup>®</sup>**

**Indicazione in esame:**

in associazione 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.

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.

**A cura del Gruppo Farmaci Innovativi del Coordinamento della Rete Oncologica Veneta**

**Raccomandazione n. 20**

data di redazione: dicembre 2015

Documento approvato nella seduta del 11 febbraio 2016 della Commissione Tecnica Regionale Farmaci, ex DGR n. 952/2013

**Gruppo Farmaci Innovativi del Coordinamento della Rete Oncologica Veneta****Membri (votanti)**

CONTE PierFranco, Direttore UOC Oncologia Medica 2 - IOV Padova (Coordinatore)  
BASSAN Franco, Direttore UOC Oncologia Medica - Azienda ULSS 4 Alto Vicentino  
DEL GIUDICE Augusta, Associazione Noi e il cancro – Volontà di Vivere ONLUS - Padova  
FERRARESE Annalisa, Direttore SOC Farmacia ospedaliera - Azienda ULSS 18 Rovigo  
GASPARETTO Teresa, Responsabile Ricerca Innovazione e Health Technology Assessment (HTA) - Regione Veneto  
GORI Stefania, Direttore UOC Oncologia - Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar (VR)  
LEONE Roberto, Professore Associato di Farmacologia - Università degli Studi di Verona  
MORANDI Paolo, UOC Oncologia Medica - Azienda ULSS 12 Veneziana Ospedale Dell' Angelo, Mestre  
PERTILE Paolo, Ricercatore Dipartimento di Scienze Economiche - Università degli Studi di Verona  
SAUGO Mario, Servizio Epidemiologico Regionale - Regione Veneto  
SCANNAPIECO Gianluigi, Direttore Sanitario - Azienda Ospedaliera Padova  
SCROCCARO Giovanna, Dirigente Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici - Regione Veneto  
TORTORA Giampaolo, Direttore Oncologia Medica A dU - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona  
TOTTOLO Paolo, Medico di Medicina Generale - Azienda ULSS 9 Treviso  
ZAGONEL Vittorina, Direttore UOC Oncologia Medica 1 - IOV Padova

**Segreteria Scientifica**

ADAMI Silvia Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF) Regione Veneto  
BORTOLAMI Alberto Coordinamento Tecnico-Scientifico Rete Oncologica Veneta  
CONTE PierFranco Coordinatore Tecnico-Scientifico Rete Oncologica Veneta  
POGGIANI Chiara Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF) Regione Veneto  
NOCERA Sara Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF) Regione Veneto  
SCROCCARO Giovanna Dirigente Settore Farmaci – Protesica – Dispositivi Medici - Regione Veneto

**Coordinamento Organizzativo Rete Oncologica Veneta**

MARCHESE Fortunata

**Settore Farmaceutico–Protesica–Dispositivi Medici**

RONI Chiara Farmacista

---

Il presente documento è stato realizzato dal Gruppo Farmaci Innovativi del Coordinamento della Rete Oncologica Veneta con il supporto metodologico del Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco ed è stato approvato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci.

**Riferimenti**

Coordinamento Rete Oncologica Veneta

<https://salute.regione.veneto.it/web/rov/coordinamento-rete-oncologica-veneta>

Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco

[www.cruf.veneto.it](http://www.cruf.veneto.it) email: [cruf.farmaci@regione.veneto.it](mailto:cruf.farmaci@regione.veneto.it)

**METODOLOGIA**

I quesiti clinici riferiti alla indicazione oggetto di analisi vengono predisposti dal Gruppo di Lavoro sulla base del contesto clinico di riferimento.

Il Gruppo di Lavoro ha deciso di votare, per ciascun quesito clinico, quattro aspetti:

1. Giudizio sulle alternative terapeutiche (da linee guida / da esperienza clinica): sulla base dell'analisi del contesto clinico le alternative terapeutiche sono considerate:

- DISPONIBILI
- DISPONIBILI MA MENO SODDISFACENTI
- ASSENTI O DISPONIBILI MA INSODDISFACENTI

Le alternative considerate sono le migliori alternative disponibili e possono essere rappresentate sia dal comparator da studio clinico che dalla terapia normalmente utilizzata nella pratica clinica per la medesima indicazione.

2. Giudizio sulla qualità delle evidenze: la qualità delle evidenze è classificata (secondo il metodo GRADE) in quattro categorie:

- ALTA
- MODERATA
- BASSA
- MOLTO BASSA

Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per la presenza di limiti legati a bias nella conduzione e analisi dello studio, scelta del gruppo di controllo, trasferibilità, incoerenza dei risultati/eterogeneità, stime imprecise o dati insufficienti, pubblicazione selettiva dei dati.

3. Giudizio sul bilancio benefici/rischi: dopo aver identificato e classificato gli outcome clinici come importanti ed essenziali, importanti ma non essenziali e non importanti, viene assegnato un giudizio sui risultati di efficacia clinica disponibili che vengono considerati, in funzione dell'importanza degli outcome clinici e dell'entità dei risultati:

- MOLTO RILEVANTI (Outcome clinici importanti ed essenziali ed entità del risultato clinicamente rilevante)
- RILEVANTI (Outcome clinici importanti ma non essenziali ed entità del risultato clinicamente rilevante oppure Outcome clinici importanti ed essenziali ed entità del risultato solo moderatamente rilevante)
- POCO RILEVANTI (Outcome clinici non importanti benché con entità del risultato clinicamente rilevante)

- MARGINALI (Qualsiasi Outcome clinico ed entità del risultato clinicamente non rilevante)

Viene inoltre espresso un giudizio sulla tollerabilità, considerata:

- BUONA
- DISCRETA
- SCARSA

Sulla base del giudizio espresso su efficacia e tollerabilità viene quindi espresso un giudizio complessivo sul bilancio benefici/rischi, considerato:

- MOLTO FAVOREVOLE
- FAVOREVOLE
- INCERTO
- SFAVOREVOLE

4. Giudizio sul costo rispetto alle alternative: il costo della terapia, calcolato al netto degli eventuali sconti derivanti dagli accordi negoziali e dei meccanismi di condivisione del rischio, viene considerato, rispetto alle alternative (se presenti):

- INFERIORE
- SOVRAPPONIBILE
- SUPERIORE

Ogni componente del Gruppo di Lavoro effettua la propria valutazione in merito a ciascun punto sopra descritto e, utilizzando un algoritmo decisionale condiviso, definisce il livello di raccomandazione del quesito in oggetto.

In particolare, sono previsti **quattro possibili livelli di raccomandazione:**

- **RACCOMANDATO (R)** “utilizzabile nella maggioranza dei pazienti”
- **MODERATAMENTE RACCOMANDATO (MR)** “Si nutrono dei dubbi sul fatto che il farmaco debba essere utilizzato nella maggioranza dei pazienti, ma si ritiene che il suo impiego debba essere tenuto in considerazione”
- **RACCOMANDATO IN CASI SELEZIONATI (RS)** “utilizzabile solo in casi selezionati di pazienti”
- **NON RACCOMANDATO (NR)** “si sconsiglia l'utilizzo del farmaco”

Il livello di raccomandazione viene definito a maggioranza; in caso di pareggio o incertezza, la decisione viene assunta collegialmente.

Sulla base della raccomandazione formulata, il Gruppo di Lavoro prevede una percentuale di utilizzo atteso che viene esplicitata per singola raccomandazione.

In caso di quesiti su popolazioni non considerate all'interno degli studi clinici, il Gruppo di Lavoro sceglie tra le opzioni NR o RS, di volta in volta, valutata anche la presenza o meno di alternative.

**SCHEMA DEL FARMACO**

Nome Commerciale	CYRAMZA®
Principio Attivo	Ramucirumab
Ditta Produttrice	Eli Lilly
ATC	L01XC
Formulazione	Concentrato per soluzione per infusione
Dosaggio	100 mg – 500 mg
Categoria Terapeutica	Anticorpi monoclonali
Indicazioni oggetto di valutazione	<p><b>Ramucirumab in associazione 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.</b></p> <p><b>Ramucirumab 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.</b></p>
Classificazione ai fini della rimborsabilità	H - Ai fini delle prescrizioni a carico del SSN, i centri utilizzatori specificatamente individuati dalle Regioni, dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up, applicando le condizioni negoziali secondo le indicazioni pubblicate sul sito dell'Agenzia.
Classificazione ai fini della fornitura	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP)
Prezzo SSN	100 mg – 1 flaconcino da 10 ml = € 541,50* 500 mg – 1 flaconcino da 50 ml = € 2707,50*
Ulteriori condizioni negoziali	Cost sharing
Registro AIFA	<p>Sì, registro comune per entrambe le indicazioni</p> <p><i>Il paziente è eleggibile se:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- età <math>\geq</math> 18 anni</li> <li>- ECOG PS compreso tra 0 e 1;</li> <li>- per malattia non metastatica: ha ricevuto solo una linea di terapia sistemica neoadiuvante, oppure fino a 3 linee di terapia sistemica adiuvante e il tempo intercorso tra la fine del trattamento adiuvante e la diagnosi di malattia metastatica è <math>\leq</math> 6 mesi;</li> <li>- per malattia metastatica: ha ricevuto solo una prima linea di terapia sistemica e il tempo intercorso tra la fine del trattamento 1° linea e la progressione di malattia è <math>\leq</math> 4 mesi;</li> </ul> <p><i>Il paziente non è eleggibile in caso di:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- precedente trattamento con un altro farmaco anti-VEGF o VEGFR.</li> <li>- precedente sanguinamento intestinale di grado 3-4 (entro 3 mesi dall'inizio della terapia con ramucirumab);</li> <li>- precedente evento tromboembolico, perforazione gastrointestinale e/o fistula (entro 6 mesi dall'inizio della terapia con ramucirumab);</li> <li>- infezioni attive, insufficienza cardiaca congestizia sintomatica, angina instabile, aritmia cardiaca sintomatica o scarsamente controllata, ipertensione arteriosa in trattamento (non adeguatamente controllata);</li> <li>- compromissione epatica di grado Child B e C;</li> <li>- compromissione renale grave.</li> </ul>

Gazzetta n. 238 del 13/10/2015; \*Prezzo massimo di cessione ospedaliera, IVA 10% esclusa (aggiornato a dicembre 2015)

**SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI****Quesito clinico N. 1**

E' raccomandabile l'utilizzo in associazione di ramucirumab e paclitaxel in pazienti con carcinoma gastrico avanzato o con adenocarcinoma della giunzione gastro-esofagea progrediti dopo una prima linea di chemioterapia con platino e fluoropirimidina?

**Raccomandazione: MODERATAMENTE RACCOMANDATO**

Raccomandazione formulata sulla base di:

*rapporto benefici/rischi: favorevole*

*evidenze considerate di qualità: alta*

*alternative terapeutiche: disponibili ma meno soddisfacenti*

*costo rispetto alle alternative: superiore*

Utilizzo atteso: sulla base della raccomandazione formulata, si prevede un tasso di utilizzo compreso tra il 30% e il 60% dei pazienti candidabili alla terapia.

Votazione del Gruppo di Lavoro (14 votanti presenti): 12 “Moderatamente raccomandato”, 2 “Raccomandato in casi selezionati”.

**Rapporto benefici/rischi:** nello studio randomizzato e controllato (RCT) di fase III RAINBOW, ramucirumab in associazione a paclitaxel ha aumentato in modo statisticamente significativo la sopravvivenza globale mediana (endpoint primario) vs placebo in associazione a paclitaxel (9,6 vs 7,4 mesi; HR 0,80; p=0,017) in pazienti con adenocarcinoma gastrico e della funzione gastro-esofagea localmente avanzato o metastatico, in progressione dopo chemioterapia di prima linea a base di platino e fluoropirimidine ( $\pm$ antracicline) e con ECOG performance status (PS) 0-1.

La frequenza di eventi avversi correlati al trattamento di grado  $\geq 3$  (associazione vs controllo) è stata 82% vs 63% e i più frequenti con ramucirumab e paclitaxel sono stati: neutropenia; leucopenia; ipertensione; fatigue. La frequenza di interruzione di trattamento per eventi avversi correlati al trattamento è stata del 31% vs 24%.

**Qualità delle evidenze:** La qualità dell'RCT di fase III è stata ritenuta alta in quanto non presenta particolari *bias* di conduzione e la scelta del controllo (placebo) è accettabile, in quanto placebo è stato associato ad una chemioterapia utilizzata nella pratica clinica.

**Alternative terapeutiche:** non esiste un trattamento standard di riferimento per l'indicazione in oggetto. I farmaci utilizzati nell'attuale pratica clinica come possibili trattamenti di seconda linea sono paclitaxel, irinotecan e docetaxel.

**Costo rispetto alle alternative:** superiore.

Ramucirumab, in associazione a paclitaxel, rappresenta una nuova alternativa di seconda linea per il trattamento del carcinoma gastrico avanzato o adenocarcinoma della giunzione gastro-esofagea. In considerazione dell'assenza di un trattamento standard, ulteriori studi di confronto con le alternative di fatto utilizzate nell'attuale pratica permetterebbero di definire in modo più completo la rilevanza clinica e il *place in therapy* del nuovo farmaco.

**Quesito clinico N. 2**

E' raccomandabile l'utilizzo di ramucirumab in monoterapia in pazienti con carcinoma gastrico avanzato o con adenocarcinoma della giunzione gastro-esofagea progrediti dopo una prima linea di chemioterapia con platino o fluoro pirimidina?

**Raccomandazione: NON RACCOMANDATO**

Raccomandazione formulata sulla base di:

**rapporto benefici/rischi:** incerto

**evidenze considerate di qualità:** bassa

**alternative terapeutiche:** disponibili

**costo rispetto alle alternative:** superiore

Utilizzo atteso: sulla base della raccomandazione formulata, si prevede un tasso di utilizzo inferiore al 10% dei pazienti candidabili alla terapia.

Votazione del Gruppo di Lavoro (14 votanti presenti): 7 "Raccomandato in casi selezionati", 7 "Non raccomandato".

**Rapporto benefici/rischi:** La differenza di sopravvivenza globale mediana (endpoint primario) misurata nell'RCT REGARD tra ramucirumab e placebo, come seconda linea di terapia per l'adenocarcinoma gastrico e della funzione gastro-esofagea localmente avanzato o metastatico, è stata considerata di scarsa rilevanza clinica (5,2 vs 3,8 mesi, HR 0,77; p=0,047). I pazienti in studio avevano ECOG PS 0-1. Il principale evento avverso di grado  $\geq 3$  durante lo studio è stato l'ipertensione.

**Qualità delle evidenze:** lo studio REGARD è stato ritenuto dal panel di qualità bassa, a causa della scelta di placebo come comparatore, in considerazione del fatto che nella pratica clinica, sebbene manchi uno standard di riferimento, la chemioterapia è comunque una alternativa utilizzata in seconda linea. Inoltre la popolazione inclusa nello studio registrativo, non essendo stata selezionata sulla base dell'eleggibilità al trattamento con paclitaxel in aggiunta a ramucirumab, non è sovrapponibile a quella dell'indicazione registrata che limita a questi l'uso del farmaco.

**Alternative terapeutiche:** non esiste un trattamento standard di riferimento per l'indicazione in oggetto. I farmaci utilizzati nell'attuale pratica clinica come possibili trattamenti di seconda linea sono paclitaxel o, in alternativa, irinotecan o docetaxel.

**Costo rispetto alle alternative:** superiore.

Il limitato guadagno di sopravvivenza associato all'utilizzo di ramucirumab in monoterapia, ottenuto nello studio REGARD, ha determinato la decisione di "non raccomandato", in considerazione della scarsa trasferibilità dei risultati sperimentali. Uno studio di confronto con una delle chemioterapie utilizzate nella pratica clinica nell'esatta popolazione dell'indicazione autorizzata avrebbe permesso di definire in modo più rigoroso la rilevanza clinica e il *place in therapy* del farmaco.

## SINTESI DELLE EVIDENZE DISPONIBILI, QUALITÀ METODOLOGICA DEGLI STUDI E COSTI

In Italia, l'incidenza stimata per il 2014 di carcinoma gastrico è stata di circa 14.500 nuovi casi con circa 10.000 decessi<sup>i</sup>. Il 90% dei casi è rappresentato dall'adenocarcinoma<sup>ii</sup>.

Il carcinoma gastrico localmente avanzato, non operabile o metastatico è trattato, in prima linea, con chemioterapia di associazione a base di composti del platino e fluoropirimidine ( $\pm$ antracicline). Trastuzumab è aggiunto nei tumori HER2-positivi. Non esistono trattamenti standard per le linee successive alla prima. Una opzione di seconda linea è rappresentata dall'inserimento dei pazienti in studi clinici. In alternativa, alcuni dei farmaci utilizzati sono irinotecan, docetaxel o paclitaxel. Il trattamento di seconda linea è riservato principalmente ai pazienti con buon performance status<sup>i,ii,iii</sup>.

Ramucirumab è la prima target therapy registrata in EU per il trattamento di seconda linea del carcinoma gastrico e l'adenocarcinoma della funzione gastro-esofagea. Ramucirumab è un anticorpo monoclonale completamente umanizzato con azione antiangiogenica, diretto contro il recettore del VEGF di tipo 2.

Ramucirumab può essere utilizzato<sup>iv</sup>:

**(a) in associazione a paclitaxel** in caso di progressione dopo precedente chemioterapia a base di platino e fluoropirimidine. La terapia deve essere somministrata in cicli da 28 giorni: la dose raccomandata di ramucirumab è 8 mg/kg nei giorni 1 e 15 per via endovenosa, prima dell'infusione di paclitaxel. La dose raccomandata di paclitaxel è 80 mg/m<sup>2</sup> per via endovenosa in circa 60 minuti nei giorni 1, 8 e 15;

**(b) in monoterapia** in caso di progressione della malattia dopo precedente chemioterapia con platino o fluoropirimidine, per i quali il trattamento in associazione con paclitaxel non è appropriato. La dose raccomandata di ramucirumab in monoterapia è 8 mg/kg ogni 2 settimane.

Prima di ogni infusione di paclitaxel, i pazienti devono avere effettuato un esame emocromocitometrico con formula ed un esame ematochimico per valutare la funzionalità epatica.

### Efficacia:

Ramucirumab, come terapia di seconda linea per l'adenocarcinoma gastrico e della funzione gastro-esofagea, è stato studiato in associazione a paclitaxel (studio RAINBOW<sup>v</sup>) e in monoterapia (studio REGARD<sup>vi</sup>). Ciascuno studio, di fase III, randomizzato e controllato (RCT) vs placebo, è stato condotto in doppio cieco in pazienti adulti con adenocarcinoma gastrico e della funzione gastro-esofagea, localmente avanzato o metastatico e in progressione di malattia. I pazienti inclusi dovevano avere ECOG Performance Status (PS) 0-1<sup>1</sup>, adeguata funzionalità epatica, renale e ematologica. I principali criteri di esclusione erano: metastasi cerebrali; precedente trattamento con agenti anti-VEGF; ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca sintomatica, recenti episodi di rilevante sanguinamento gastrointestinale e di eventi trombotici.

In entrambi gli studi, l'endpoint primario era la sopravvivenza globale (OS), valutata nella popolazione *intention to treat* (ITT); gli endpoint secondari erano la sopravvivenza libera da progressione (PFS), il tasso di risposta obiettiva (ORR), la sicurezza e la qualità della vita.

**(a) Ramucirumab in associazione a paclitaxel<sup>v</sup>.** Nello studio RAINBOW i pazienti inclusi dovevano avere sviluppato progressione di malattia entro quattro mesi dal termine della chemioterapia di prima linea a base

---

<sup>1</sup> Il punteggio della scala dell'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) è compreso tra 0 (assenza di sintomi e paziente attivo) e 5 (morte). Punteggi crescenti indicano gradi di disabilità maggiori. Il punteggio 2 indica che il paziente è in grado di prendersi cura di sé ma è incapace di svolgere qualsiasi attività.

di platino e fluoropirimidine ( $\pm$ antracicline). Sono stati esclusi i pazienti con carcinoma squamoso non differenziato.

I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere, in cicli di 28 giorni, ramucirumab (8 mg/kg nei giorni 1 e 15) o placebo, entrambi somministrati in associazione a paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup> nei giorni 1, 8, 15 per 21 giorni). Tutti i farmaci erano somministrati mediante infusione endovenosa, fino a progressione o tossicità inaccettabile. La randomizzazione è stata stratificata per regione geografica d'origine, tempo alla progressione dall'inizio della terapia di prima linea (<6 mesi vs  $\geq$ 6 mesi) e misurabilità della malattia (malattia misurabile vs malattia non misurabile).

Durante lo studio non era consentito il cross-over dal braccio di controllo a quello sperimentale.

Sono stati arruolati 665 pazienti di età mediana pari a 61 anni, di origine caucasica (61%) o asiatica (35%) e con ECOG PS pari a 1 nel 61% dei casi. Il 75% dei pazienti non aveva ricevuto antracicline durante la prima linea e il 67% aveva avuto una progressione di malattia durante la prima linea di trattamento.

Dopo un follow-up mediano di 7,9 mesi, la OS mediana (ramucirumab vs placebo) è stata di 9,6 vs 7,4 mesi [HR 0,80; (95%IC: 0,68 – 0,96); p=0,017]; la PFS mediana è stata di 4,4 vs 2,9 mesi [HR=0,63; (95% IC: 0,54-0,75); p=0,0001]; la ORR è stata 27,9% vs 16,1% (p=0,0001).

La valutazione della qualità della vita è stata effettuata attraverso i questionari European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality-of-life questionnaire (EORTC QLQ-C30, versione 3.0) e EuroQoL five-dimension, threelevel health status questionnaire (EQ-5D-3L) ogni sei settimane fino alla progressione. La qualità della vita dei pazienti trattati con ramucirumab è stata più stabile rispetto a quella dei pazienti trattati con solo paclitaxel. L'evento avverso diarrea ha influenzato sfavorevolmente la qualità della vita dei pazienti nel braccio ramucirumab<sup>vii</sup>.

**(b) Ramucirumab in monoterapia<sup>vi</sup>.** I pazienti inclusi nello studio REGARD dovevano avere sviluppato progressione di malattia entro quattro mesi dal termine della chemioterapia di prima linea contenente platino o fluoropirimidine per malattia metastatica oppure entro sei mesi dal termine del trattamento adiuvante contenente platino o fluoro pirimidine.

I pazienti sono stati randomizzati (2:1) a ricevere, ogni due settimane, ramucirumab 8 mg/kg per infusione endovenosa oppure placebo, entrambi in aggiunta a Best Supportive Care (BSC), fino a progressione o tossicità inaccettabile. La randomizzazione è stata stratificata per calo ponderale nei tre mesi precedenti la randomizzazione ( $\geq$ 10% vs <10%), regione geografica d'origine e sede del tumore primario.

Durante lo studio non era stato consentito il cross-over dal braccio di controllo a quello sperimentale.

Il disegno originale dello studio prevedeva l'inclusione di 615 pazienti. A causa delle difficoltà di arruolamento, la dimensione del campione è stata ridotta a 348 pazienti, con una riduzione di potenza dal 90% all'80%.

Sono stati arruolati 355 pazienti di età mediana pari a 60 anni, di origine caucasica (78%) o asiatica (16%). Il 72% aveva ECOG PS pari a 1.

La OS mediana (ramucirumab vs placebo) è risultata pari a 5,2 vs 3,8 mesi [HR=0,77; (95% IC: 0,60-0,99); p=0,047]; la PFS mediana 2,1 vs 1,3 mesi [HR=0,48; (95% IC: 0,38-0,62); p<0,0001]. la ORR è stata del 3% in entrambi i gruppi (p=0,76).

La valutazione della qualità della vita, effettuata attraverso il questionario EORTC QLQ-C30 (versione 3.0) dopo le prime sei settimane, ha mostrato un trend a favore di ramucirumab. I pazienti trattati col farmaco hanno mantenuto più a lungo un performance status di valore  $<2$  sulla scala ECOG<sup>2</sup>.

### **Tollerabilità:**

**(a) Ramucirumab in associazione a paclitaxel.** Nello studio RAINBOW, la frequenza di eventi avversi correlati al trattamento (associazione vs controllo) è stata 99% vs 98%. I principali eventi avversi insorti con incidenza maggiore nel braccio sperimentale rispetto al braccio di controllo sono stati rispettivamente: fatigue (57% vs 43%); neutropenia (54% vs 31%); leucopenia (34% vs 21%); diarrea (32% vs 23%); epistassi (31% vs 7%); edema periferico (25% vs 14%); ipertensione (25% vs 6%); stomatiti (20% vs 7%); proteinuria (17% vs 6%); trombocitopenia (13% vs 6%); ipoalbuminemia (11% vs 5%); eventi emorragici gastrointestinali (10% vs 6%). Gli eventi avversi correlati al trattamento di grado  $\geq 3$  (associazione vs controllo) si sono verificati nel 82% vs 63%; quelli più frequenti con ramucirumab e paclitaxel sono stati: neutropenia; leucopenia; ipertensione; fatigue<sup>v</sup>. L'incidenza di eventi avversi seri correlati al trattamento è stata del 47% vs 42% e le interruzioni di trattamento per eventi avversi correlati al trattamento del 31% vs 24%. Nello specifico, le interruzioni sia di ramucirumab sia di placebo per eventi avversi sono state del 20% nei rispettivi bracci; le interruzioni di paclitaxel per eventi avversi sono state del 28% nel braccio sperimentale e del 23% nel braccio di controllo<sup>v,viii</sup>.

**(b) Ramucirumab in monoterapia.** Nello studio REGARD, la frequenza di eventi avversi correlati al trattamento (ramucirumab vs placebo) è stata 94% vs 88%. I principali eventi avversi insorti con incidenza maggiore nel braccio sperimentale rispetto al controllo sono stati: dolore addominale (29% vs 6%); riduzione dell'appetito (24% vs 23%); ipertensione (16% vs 8%); sanguinamenti o emorragie (13% vs 11%); disfagia (11% vs 10%)<sup>vi,viii</sup>. La frequenza di eventi avversi di grado  $\geq 3$  (ramucirumab vs placebo) è stata simile nei due bracci (57% vs 58%) e quello più frequente con ramucirumab è stato ipertensione. L'incidenza di eventi avversi seri correlati al trattamento è stata del 45% vs 44% e le interruzioni di terapia per eventi avversi correlati al trattamento del 11% vs 6%<sup>vi,viii</sup>.

### **Qualità delle evidenze.**

**(a) Ramucirumab in associazione a paclitaxel.** Nello studio RAINBOW<sup>v</sup> non sono stati rilevati particolari *bias* di conduzione. La scelta del controllo (placebo) è accettabile, in quanto placebo è associato a una chemioterapia utilizzata nella pratica clinica, sebbene non esista di fatto una alternativa standard di riferimento. I risultati non sono trasferibili ai pazienti con istotipi di carcinoma gastrico diversi dall'adenocarcinoma e a quelli con ECOG PS $\geq 2$ , in quanto esclusi dallo studio.

**(b) Ramucirumab in monoterapia.** Nello studio REGARD<sup>vi</sup> è presente un leggero sbilanciamento tra i bracci di trattamento, a sfavore di placebo, relativamente alla presenza di metastasi peritoneali (27% vs 38%).

Lo studio presenta i seguenti problemi di trasferibilità: **(i)** la scelta del placebo, in aggiunta alla BSC, come controllo: nella pratica clinica potrebbero essere utilizzate diverse alternative<sup>ii</sup> (paclitaxel, docetaxel e irinotecan) e nello studio in questione non sono stati dichiarati criteri di inclusione relativi a specifiche controindicazioni a tali trattamenti. Potenzialmente, i pazienti potrebbero essere stati anche candidabili a chemioterapia. Uno studio di confronto con tali alternative avrebbe permesso di valutare in modo più

---

<sup>2</sup> Il punteggio della scala dell'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) è compreso tra 0 (assenza di sintomi e paziente attivo) e 5 (morte). Punteggi crescenti indicano gradi di disabilità maggiori. Il punteggio 2 indica che il paziente è in grado di prendersi cura di sé ma è incapace di svolgere qualsiasi attività.

realistico l'eventuale vantaggio di ramucirumab rispetto alle alternative di fatto utilizzate nell'attuale pratica clinica; (ii). l'indicazione autorizzata AIFA delimita l'uso del farmaco ai pazienti "...con progressione della malattia dopo precedente chemioterapia con platino o fluoropirimidine, per i quali il trattamento in associazione con paclitaxel non è appropriato". Di fatto questa popolazione non trova riscontro nei criteri di selezione dello studio registrativo e, considerata l'assenza di uno standard di trattamento, risulta di difficile definizione; (iii) l'esclusione di pazienti con ECOG PS  $\geq 2$ .

Infine, l'aumento di OS misurato nello studio è a favore di ramucirumab, ma ha mostrato un HR con un intervallo di confidenza al 95% al limite della significatività statistica [HR=0,77; (95% IC: 0,60-0,99); p=0,047]. La scarsa entità del beneficio clinico misurata, alla luce dei problemi di trasferibilità, compromette l'interpretazione della reale rilevanza clinica di ramucirumab come monoterapia.

### Place in therapy e costi.

Paclitaxel, irinotecan e docetaxel sono i potenziali competitori di ramucirumab, in quanto utilizzati nell'attuale pratica clinica come possibili trattamenti di seconda linea<sup>iii</sup>.

Il costo del trattamento con ramucirumab, in associazione a paclitaxel o in monoterapia, è stato calcolato considerando come durata di terapia il numero medio di cicli (arrotondato all'unità) somministrati negli studi RAINBOW<sup>v</sup> e REGARD<sup>vi</sup>, rispettivamente (**Tabella 1**).

Il numero medio di cicli di paclitaxel è stato ricavato dallo studio RAINBOW<sup>v</sup>.

Il numero medio di cicli di docetaxel e irinotecan sono stati ricavati da due rispettivi studi riportati in letteratura<sup>ix,x</sup>. In ciascuna delle due pubblicazioni era fornito il numero totale di cicli somministrati ai pazienti e il numero di pazienti trattati. Il numero medio di cicli è stato ricavato dividendo il numero totale di cicli per quello dei pazienti trattati.

La durata delle diverse terapie, secondo i calcoli effettuati, è sempre inferiore ai sei mesi.

**Tabella 1.** Costo dei regimi a base di ramucirumab e dei comparatori in terapia per la seconda linea di trattamento del carcinoma gastrico avanzato o adenocarcinoma della giunzione gastro-esofagea in progressione dopo precedente chemioterapia.

Terapia	Schedula <sup>φ</sup>	Costo*/ciclo, € (costo somm)	No medio cicli di terapia#	Costo* terapia, € (costo somm)
<b>Ramucirumab<sup>v</sup></b>	<b>Ramucirumab</b> 8 mg/kg giorni 1, 15 (cicli 28 giorni)	5.632		33.790
<b>+Paclitaxel (Paclitaxel generico)</b>	<b>Paclitaxel</b> 80 mg/m <sup>2</sup> giorni 1,8,15 (cicli 28 giorni)	24§	6	144*
	<b>Totale schema</b>	<b>5.655</b> (1.029)		<b>33.930</b> (6.174)
<b>Ramucirumab<sup>vi</sup></b>	8 mg/kg ogni 2 settimane (ciclo 14 giorni)	<b>2.816</b> (343)	6	<b>16.896</b> (2.058)
<b>Paclitaxel<sup>v</sup> (Paclitaxel generico)</b>	80 mg/m <sup>2</sup> nei giorni 1,8,15 (cicli 28 giorni)	24§ (1.029)	4	96 (4.116)
<b>Docetaxel<sup>ix</sup> (Docetaxel generico)</b>	75 mg/m <sup>2</sup> ogni 3 settimane (ciclo 21 giorni)	14§ (343)	3	42 (1.029)
<b>Irinotecan<sup>x</sup> (Irinoteca generico)</b>	250 mg/m <sup>2</sup> ogni 3 settimane (ciclo 21 giorni)	296 (343)	4	1.184 (1.372)

<sup>φ</sup> E' stato considerato un peso corporeo di 65 kg e una superficie corporea di 1,7 m<sup>2</sup> \*Prezzo al netto di IVA, degli sconti obbligatori e di eventuali sconti negoziati. #Numero medio di cicli da studio clinico, approssimato all'unità. §Prezzo da gara regionale

**BIBLIOGRAFIA**

---

<sup>i</sup> AIOM. Linee guida, Neoplasie dello stomaco, Edizione 2015.

<sup>ii</sup> Gastric cancer: ESMO–ESSO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 24 (Supplement 6): vi57–vi63, 2013.

<sup>iii</sup> Lista farmaci con uso consolidato nel trattamento dei tumori solidi nell'adulto per indicazioni anche differenti da quelle previste dal provvedimento di autorizzazione all'immissione in commercio (aggiornamento settembre 2015). <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/normativa-di-riferimento-sperimentazione-clinica>.

<sup>iv</sup> Riassunto delle caratteristiche del prodotto CYRAMZA<sup>®</sup>

<sup>v</sup> Wilke W et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised Phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1224–35.

<sup>vi</sup> Fuchs CS et al; 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(9911):31-39.

<sup>vii</sup> Al-Batran SE et al. Quality-of-life and performance status results from the phase 3 RAINBOW study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Ann Oncol*. 2016 Jan 7. pii: mdv625

<sup>viii</sup> Epar Ramucirumab. Procedure No.: EMEA/H/C/002829/0000

<sup>ix</sup> Ford HE et al; 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; 15(1):78-86.

<sup>x</sup> Thuss-Patience PC et al; 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; 47(15):2306-14.