

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

CYRAMZA (RAMUCIRUMAB)

Cyramza em associação com paclitaxel está indicado no tratamento de doentes adultos com carcinoma gástrico avançado ou adenocarcinoma da junção gastroesofágica com progressão da doença após quimioterapia contendo platina e fluoropirimidina.

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

11/04/2023

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 28/03/2023

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Ramucirumab

Nome do medicamento: Cyramza

Apresentação(ões): 1 unidade de 10 ml, Concentrado para solução para perfusão, 10 mg/ml, nº registo 5635552; 1 unidade de 50 ml, Concentrado para solução para perfusão, 10 mg/ml, nº registo 5635560.

Titular da AIM: Eli Lilly Nederland, B.V.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Cyramza em associação com paclitaxel está indicado no tratamento de doentes adultos com carcinoma gástrico avançado ou adenocarcinoma da junção gastroesofágica com progressão da doença após quimioterapia contendo platina e fluoropirimidina.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Cyramza (ramucirumab) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: em associação com paclitaxel está indicado no tratamento de doentes adultos com carcinoma gástrico avançado ou adenocarcinoma da junção gastroesofágica com progressão da doença após quimioterapia contendo platina e fluoropirimidina.

Face ao comparador paclitaxel o medicamento apresenta valor terapêutico acrescentado menor.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Cyramza (ramucirumab) no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características especificadas do medicamento e da doença em causa.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O cancro do estômago representa a segunda causa de morte relacionada com cancro em todo o mundo, apenas ultrapassado pelo cancro do pulmão. Estima-se que 875 000 novos casos sejam diagnosticados anualmente. As taxas de incidência e mortalidade desta neoplasia variam de acordo com as diferentes regiões do mundo. As incidências são mais elevadas no Japão, América do Sul e Europa de Leste, com valores entre 30 a 85 casos por 100 000 habitantes. Em contraste, em regiões com menores taxas de incidência como os EUA, existem 4 a 8 casos por 100 000 habitantes.

Nas últimas décadas, tem-se vindo a assistir à diminuição da incidência de cancro gástrico a nível mundial, sobretudo nos tumores abaixo da junção esófago-gástrica (JEG). Esta redução deveu-se em parte ao reconhecimento e modificação de alguns fatores de risco, como a infeção por *Helicobacter pylori*, dieta, conservação de alimentos, entre outros. Em contrapartida, o número de cancros proximais e da JEG tem vindo a aumentar progressivamente. Estes tumores são geralmente mais agressivos e o seu tratamento é mais complexo. Os principais motivos apontados para esta tendência são a obesidade, índice de massa corporal elevado, refluxo gastroesofágico e o uso de tabaco.

Em Portugal, são registadas taxas de incidência elevadas (taxa de 28,22/100 000 habitantes em 2014) com assimetrias regionais significativas, provavelmente em relação com fatores ambientais.

A grande maioria dos cancros gástricos (cerca de 90%) são adenocarcinomas. Em relação à classificação histológica, de acordo com a classificação da OMS, podemos encontrar 4 tipos: tubular, papilar, mucinoso e células pouco coesas (incluindo células em anel de sinete).

Segundo os critérios de Lauren, podem dividir-se em tipo intestinal (54%), tipo difuso (32%) e indeterminado (15%). O tipo difuso é mais frequente em indivíduos mais jovens e no sexo feminino. O tipo intestinal está mais associado a metaplasia e infeção pelo *Helicobacter pylori*.

O cancro gástrico constitui uma neoplasia com prognóstico sombrio. É frequente os sintomas surgirem apenas em fases tardias da doença, muitas vezes associados a doença metastática incurável na altura do diagnóstico.

Nos doentes com adenocarcinoma gástrico localmente avançado também a sobrevivência global é reduzida, mesmo com cirurgia de intenção curativa. A maioria das recorrências (98%) ocorre nos

primeiros 3 anos após cirurgia radical, sendo uma neoplasia associada a uma elevada taxa de mortalidade: apenas 31% de sobrevivência aos 5 anos (EUA).

Durante a evolução da doença, a prevalência de sintomas incapacitantes é elevada, com impacto nas atividades de vida diária. Os doentes apresentam habitualmente anorexia, perda ponderal (com perda contínua de massa muscular), desnutrição, caquexia, dor e fadiga, estando a doença associada a 17,4 milhões de DALY (disability-adjusted life-years) – dados referentes a 2015, da Global Burden of Disease Cancer Collaboration.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O Ramucirumab é um anticorpo monoclonal IgG1 humano produzido em células de murino (NS0) por tecnologia de ADN recombinante.

O Cyramza liga-se seletivamente ao recetor 2 do VEGF, inibindo a proliferação celular endotelial, a migração e a angiogénese induzidas. Esta ligação ao recetor 2 do VEGF traduz-se no bloqueio dos ligandos VEGF-A, VEGF-C e VEGF-D.

Apresenta-se como concentrado estéril para solução para perfusão e.v., apresentando a solução um aspeto de límpido a ligeiramente opalescente e de incolor a ligeiramente amarelada, com um pH de 6,0. Quando o ramucirumab é utilizado em associação com paclitaxel, a dose recomendada é de 8 mg/kg nos dias 1 e 15 de cada ciclo de 28 dias, antes da administração de paclitaxel. A perfusão deve ser intermitente, a uma taxa de infusão de 25mg/min.

A dose recomendada de paclitaxel é de 80 mg/m² administrada por perfusão intravenosa, durante cerca de 60 minutos, nos dias 1, 8 e 15, de cada ciclo de 28 dias.

Antes de cada perfusão com paclitaxel, os doentes devem efetuar um hemograma e análises bioquímicas do plasma, com o objetivo de avaliar a função hepática.

Se usado em monoterapia, a dose recomendada de ramucirumab é de 8 mg/kg de 2 em 2 semanas.

Está recomendada a manutenção do tratamento até à progressão da doença ou até à ocorrência de um nível toxicidade inaceitável.

A administração de ramucirumab deve ser precedida de medicação anti-histamínica, por exemplo a difenidramina, podendo ser recomendada a medicação prévia com corticoide (dexametasona ou equivalente) em segunda reação alérgica; nas perfusões subsequentes, deverá ser instituída pré-medicação com os seguintes medicamentos ou equivalentes: um anti-histamínico H1 intravenoso (por exemplo, cloridrato de difenidramina), paracetamol e dexametasona.

As alternativas de segunda linha de quimioterapia standard são docetaxel, paclitaxel ou irinotecano ou MTS. A escolha é feita de acordo com o que foi feito em 1ª linha e com performance status do doente. Habitualmente, a escolha é feita entre docetaxel, paclitaxel ou irinotecano, sendo que não existem diferenças significativas em termos de sobrevivência global, pelo que a opção se relaciona sobretudo com o perfil de toxicidade do fármaco.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Tabela I - Subpopulações e comparadores selecionados.

	Indicação/sub-população	Intervenção	Comparador	Justificação
1	Carcinoma Gástrico recorrente irressecável ou metastático que progrediu durante ou até 4 meses após quimioterapia com platina (cisplatina ou oxaliplatina) e fluoropirimidina (com ou sem antraciclina)	Ramucirumab + paclitaxel	Paclitaxel Docetaxel Irinotecano	Terapêutica habitualmente usada nestes doentes nesta fase do tratamento
2	Carcinoma JEG recorrente irressecável ou metastático que progrediu durante ou até 4 meses após quimioterapia com platina (cisplatina ou oxaliplatina) e fluoropirimidina (com ou sem antraciclina)	Ramucirumab + paclitaxel	Paclitaxel Docetaxel Irinotecano	Terapêutica habitualmente usada nestes doentes nesta fase do tratamento

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

Tabela II - Outcomes e classificação da sua importância.

Medidas de avaliação	Classificação da importância das medidas
<i>Medidas de eficácia</i>	
Sobrevida global	Crítico
Sobrevida livre de progressão	Importante
Taxa de resposta	Importante
Avaliação da qualidade de vida	Crítico
<i>Medidas de Segurança</i>	
Número de eventos adversos	Importante
Número de eventos adversos graves	Crítico
Taxa de reações adversas grau 3 e 4	Crítico
Mortalidade relacionada com o tratamento	Crítico
Taxa de abandono do estudo por toxicidade	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

Estudos excluídos na avaliação

1. Estudo REGARD²: ensaio de fase III, aleatorizado, com dupla ocultação e controlado com placebo que comparou a utilização do ramucirumab em monoterapia (em conjunto com os melhores cuidados de suporte [MCS]) com placebo mais MCS no tratamento do carcinoma gástrico avançado ou adenocarcinoma da JGE em adultos. Estudo excluído por não se incluir na indicação solicitada (em associação com paclitaxel) e não permitir avaliação comparativa com os comparadores selecionados.

Lista de estudos submetidos à avaliação

1. Estudo RAINBOW¹

Desenho de estudo

Ensaio clínico de fase III, aleatorizado, com dupla ocultação e controlado com placebo, que comparou a utilização de ramucirumab e paclitaxel versus placebo e paclitaxel, no tratamento de doentes com carcinoma gástrico avançado ou adenocarcinoma da JEG (metastático ou localmente avançado) na sobrevivência global.

Critérios de inclusão

Foram incluídos doentes adultos (≥ 18 anos), com diagnóstico histológico ou citológico confirmado de carcinoma gástrico ou adenocarcinoma da JEG, ECOG PS de 0-1, doença metastática ou localmente recorrente, não-ressecável; progressão da doença durante o tratamento de primeira linha ou até 4 meses após a última dose do tratamento de primeira linha com platina/fluoropirimidina com ou sem antraciclina.

Os critérios de exclusão consistiram em história de perfuração gastrointestinal, fístula ou qualquer evento tromboembólico arterial nos últimos 6 meses ou episódio de hemorragia gastrointestinal ou fenómeno tromboembólico venoso significativos nos 12 últimos 3 meses e hipertensão arterial não controlada. Em termos histológicos, os carcinomas indiferenciados e/ou escamosos também não foram incluídos.

Aleatorização e ocultação

Os doentes foram aleatorizados numa proporção de 1:1 para tratamento com ramucirumab e paclitaxel ou placebo e paclitaxel através de uma sequência de aleatorização gerada através do método de blocos permutados por um estatista não envolvido nas atividades do estudo. A aleatorização foi estratificada por região geográfica, tempo até à progressão da doença desde o início da terapêutica de primeira linha (< 6 meses versus \geq 6 meses) e mensurabilidade da doença (mensurável vs. não mensurável). A sequência de aleatorização foi programada num sistema centralizado interativo de voz ou web-based. Os doentes, clínicos, investigadores e estatistas que analisaram os dados (bem como o promotor) estavam ocultados quanto à alocação dos participantes. O placebo e a substância ativa eram idênticos na aparência para preservar a ocultação.

Era permitido *unmasking* se um dos clínicos do estudo considerasse que essa informação era necessária para gerir um efeito adverso grave do tratamento.

Procedimentos

Foram administrados ramucirumab 8mg/kg ou placebo por perfusão intravenosa nos dias 1 e 15 de um ciclo de 28 dias. Paclitaxel foi administrado numa dose de 80mg/m² por perfusão intravenosa nos dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias.

O tratamento foi mantido até à progressão de doença, toxicidade inaceitável ou retirada de consentimento. O *crossover* entre braços não era permitido.

Foram realizadas tomografias computadorizadas a cada 6 semanas do estudo. Os dados de segurança foram colhidos continuamente, e as avaliações laboratoriais foram realizadas no *baseline*, antes de cada tratamento, no final do tratamento e 30 dias após a última dose do fármaco em estudo.

Os eventos adversos foram considerados de acordo com National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI- CTCAE; versão 4.02).

Outcomes

O endpoint primário foi a sobrevivência global (SG), definida como o tempo desde a aleatorização até à morte por qualquer causa.

Os objetivos secundários foram a avaliação da sobrevivência livre de progressão (PFS), taxa de resposta global (ORR), duração da resposta, patient-reported outcome avaliados através do EORTC QLQ-C30 e EQ-5D-3L, segurança do ramucirumab em associação com paclitaxel e a farmacodinâmica, farmacocinética e imunogenicidade do ramucirumab.

A progressão da doença e a resposta tumoral foram avaliadas pelos investigadores de acordo com os critérios RECIST 1.1.

Análise estatística

Foi calculada uma dimensão amostral de 663 participantes e de 510 mortes necessárias, de modo a que o estudo tivesse 90% de poder estatístico para detetar uma diferença na SG entre os dois grupos (Hazard Ratio [HR] 0.75, SG mediana antecipada de 7.0 meses no grupo controlo e de 9.3 meses no grupo de tratamento), com um alfa (one-sided) de 0.025 (two-sided 0.05).

Foi usado um teste de log-rank, estratificado por região geográfica, tempo até progressão após terapia de 1ª linha e mensurabilidade da doença para avaliar a SG e PFS.

Os endpoints de tempo até evento foram analisados por métodos de Kaplan-Meier methods. Os HR foram estimados através de um modelo de riscos proporcionais de Cox.

Foi realizada uma análise multivariada pré-planeada com um modelo de regressão de Cox de características de baseline para analisar o efeito do tratamento na SG e PFS após ajuste de fatores de prognóstico significativos.

As análises de segurança foram realizadas na população de doentes que recebeu pelo menos uma dose do fármaco em estudo.

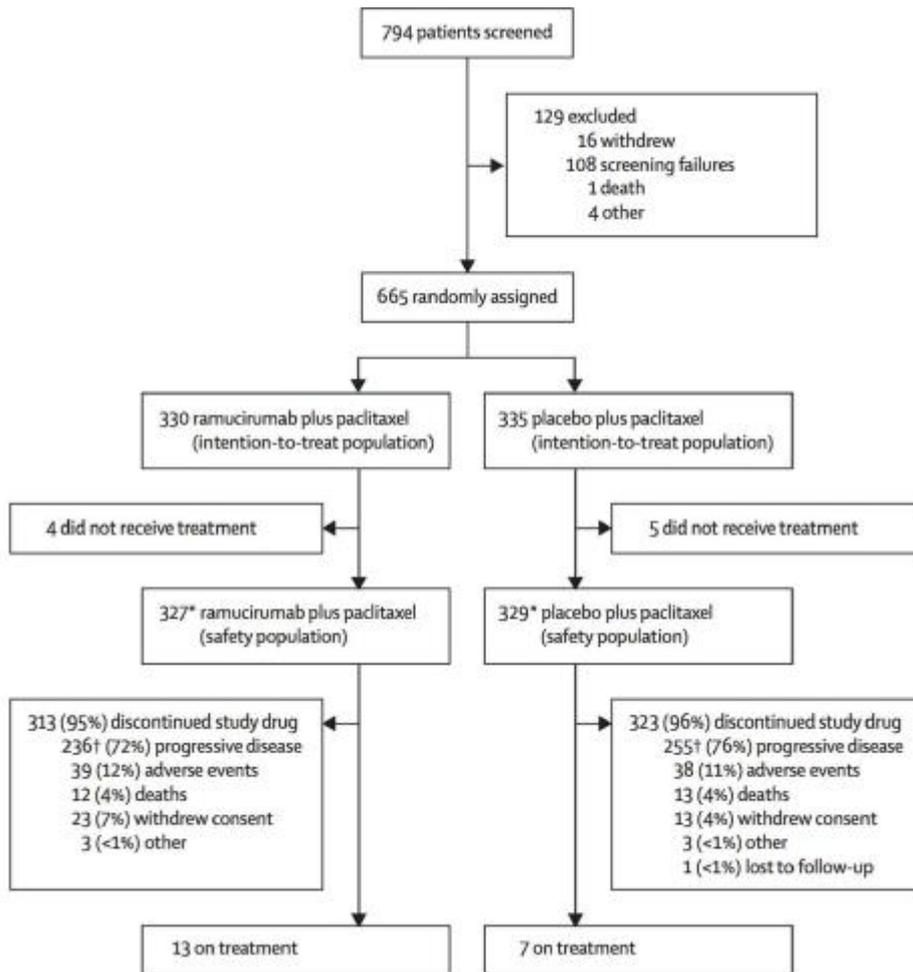
Todas as análises foram realizadas com SAS versão 9.2.

Resultados

Fluxo de doentes

Entre dezembro de 2010 e setembro de 2012, 665 (84%) de 794 doentes considerados inicialmente elegíveis foram aleatorizados para receber ramucirumab e paclitaxel (n=330) ou placebo e paclitaxel (n=335), em 170 centros em 27 países (América do Sul, América do Norte, Europa, Ásia e Austrália). À data de cut-off (julho 2013), a mediana de seguimento era de 7.9 meses para a SG (IQR 4.2-13.0), tendo-se observado 516 mortes (78%) entre os 665 doentes incluídos. A Figura 1 descreve o fluxo global de doentes.

Figura 1 - Fluxo de doentes do ensaio RAINBOW



Características basais dos doentes

As características basais dos doentes estão representadas na tabela III, e são equilibradas entre os dois braços do ensaio. O estudo incluiu doentes com carcinoma gástrico (79,4%) e adenocarcinoma da JEG (20,6%).

Tabela III - Características basais dos doentes incluídos

	Ramucirumab plus paclitaxel (n=330)	Placebo plus paclitaxel (n=335)
Age (years)		
Median (range)	61 (25-83)	61 (24-84)
<65	204 (62%)	212 (63%)
≥65	126 (38%)	123 (37%)
Sex		
Male	229 (69%)	243 (73%)
Ethnic origin*		
White	208 (63%)	199 (59%)
Asian	110 (33%)	121 (36%)
Black or other	12 (4%)	15 (4%)
ECOG performance status		
0	117 (35%)	144 (43%)
1	213 (65%)	191 (57%)
Geographic region†		
1	198 (60%)	200 (60%)
2	23 (7%)	21 (6%)
3	109 (33%)	114 (34%)
Site of primary tumour		
Gastric	264 (80%)	264 (79%)
Gastro-oesophageal junction adenocarcinoma	66 (20%)	71 (21%)
Disease‡		
Measurable	267 (81%)	273 (81%)
Non-measurable	63 (19%)	62 (19%)
Time to progressive disease on first-line therapy‡		
<6 months	250 (76%)	256 (76%)
≥6 months	80 (24%)	79 (24%)
Disease progression		
During first-line therapy	227 (69%)	217 (65%)
Tumor grade		
Well differentiated	28 (8%)	22 (7%)
Moderately differentiated	96 (29%)	106 (32%)
Poorly differentiated	186 (56%)	186 (56%)
Unknown or missing	20 (6%)	21 (6%)

	Ramucirumab plus paclitaxel (n=330)	Placebo plus paclitaxel (n=335)
(Continued from previous column)		
Histological subtype (Lauren classification)		
Intestinal	145 (44%)	135 (40%)
Diffuse	115 (35%)	133 (40%)
Mixed	21 (6%)	14 (4%)
Unknown or not available	49 (15%)	53 (16%)
Primary tumour present	209 (63%)	209 (62%)
Number of metastatic sites		
0-2	209 (63%)	232 (69%)
≥3	121 (37%)	103 (31%)
Peritoneal metastases	163 (49%)	152 (45%)
Presence of ascites		
Yes	130 (39%)	107 (32%)
No	200 (61%)	228 (68%)
Weight loss (past 3 months)		
<10%	277 (84%)	286 (85%)
≥10%	53 (16%)	47 (14%)
Previous treatment		
Triplet: platinum and fluoropyrimidine with anthracycline	76 (23%)	87 (26%)
Doublet: platinum and fluoropyrimidine	253 (77%)	246 (73%)
HER2, EGFR, or other	31 (9%)	26 (8%)
Previous surgery for gastric cancer		
Yes	133 (40%)	126 (38%)
Total gastrectomy	52 (16%)	65 (19%)
Partial gastrectomy	80 (24%)	59 (18%)
Other	1 (<1%)	2 (<1%)

Data are number (%) unless otherwise indicated. ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. *By self-report. †Region 1: Europe, Israel, Australia, and the USA; region 2: Argentina, Brazil, Chile, and Mexico; and region 3: Japan, South Korea, Hong Kong, Singapore, and Taiwan. ‡As reported in the interactive voice response system.

Table 1: Baseline characteristics of patients and their tumours in the intention-to-treat population

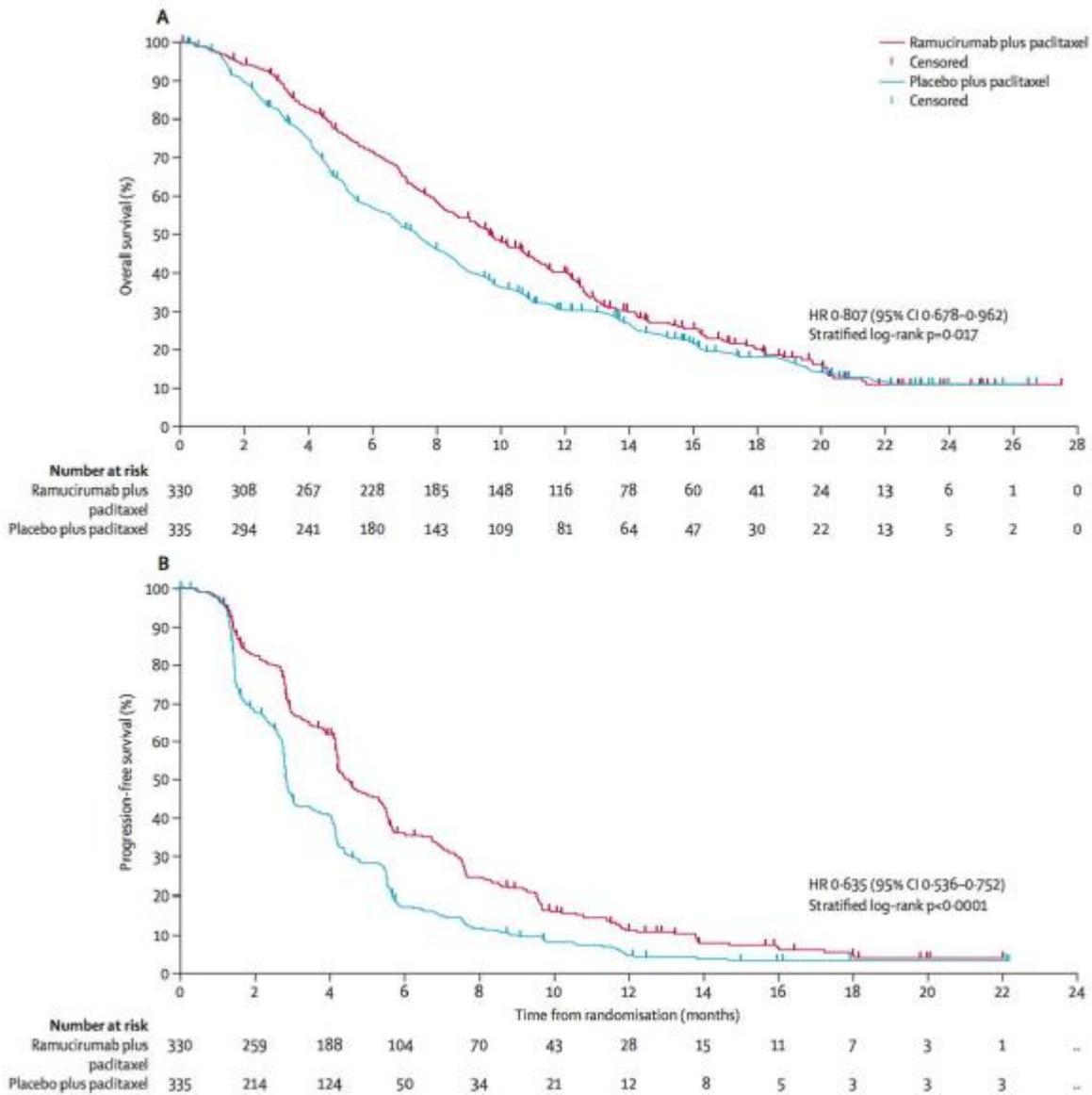
Cerca de 30% dos doentes tinha realizado terapêutica tripla em 1ª linha com platina/fluoropirimidina e antraciclina e >70% tinha sido submetido a terapêutica dupla, sem antraciclina. Assim, 662 dos 665 doentes receberam tratamento prévio baseado em platina e fluoropirimidina. Nos restantes três doentes, ocorreram violações ao protocolo, que incluíram a realização de mais do que uma linha terapêutica e/ou fármacos que não platina/fluoropirimidina associado ou não a antraciclina.

Em cerca de dois terços dos doentes incluídos (67%), ocorreu progressão de doença durante o tratamento de primeira linha. Adicionalmente, uma grande proporção dos doentes incluídos apresentava tumores pouco diferenciados (56%), tempo até à progressão da doença desde o início da terapêutica de primeira linha < 6 meses (76%), presença de metastização peritoneal (47%), ascite (39% no grupo de paclitaxel + ramucirumab e 32% no grupo placebo + paclitaxel).

Eficácia

Houve 256 mortes no grupo de tratamento e 260 no grupo controlo. A SG no grupo de tratamento foi significativamente superior à do grupo controlo (mediana 9.6 meses [IC 95% 8.5 a 10.8] vs. 7.4 meses [IC 95% 6.3 a 8.4], HR estratificado 0.807 [IC 95% 0.678-0.962].

Figura 2 - Curvas de Kaplan-Meier da SG (em cima) e da PFS (em baixo)



A análise multivariada pré-especificada identificou 7 fatores preditivos de melhor SG: região 3, ECOG 0, perda ponderal <10%, =<2 locais metastáticos, ausência de ascite, tumor bem ou moderadamente

diferenciado e gastrectomia prévia. Após ajuste para estes fatores, a HR para a SG foi de 0.745 (IC 95% 0.626-0.888). Pequenos desequilíbrios no status ECOG e na presença de ascite entre os grupos de tratamento e controlo podem ter contribuído para as diferenças entre o HR ajustado e não-ajustado.

A sobrevida livre de progressão melhorou em termos estatisticamente significativos nos doentes tratados com ramucirumab mais paclitaxel em comparação com os doentes tratados com placebo mais paclitaxel (HR 0.635; IC 95%: 0.536 a 0.752; $p < 0.0001$). A mediana da sobrevida sem progressão da doença aumentou 1.5 meses a favor do braço de ramucirumab mais paclitaxel: 4.4 meses (IC 95%: 4.2-5.3) nos doentes tratados com ramucirumab mais paclitaxel em comparação com 2.9 meses (IC 95%: 2.8-3.0) no grupo do placebo mais paclitaxel.

A taxa de resposta objetiva (ORR) foi mais alta no braço de tratamento com ramucirumab e paclitaxel (28% [IC 95%: 23 -33] vs. 16 % [IC 95%: 13 - 20]). A taxa de controlo da doença foi mais alta no braço de ramucirumab e paclitaxel do que no outro grupo (80% [IC 95%: 75 - 84] vs. 64% [IC 95%: 58 – 69], $p < 0,0001$).

A proporção de doentes a evidenciar estabilidade de doença, ou melhoria na qualidade de vida com um tempo até à deterioração, definido como ECOG PS ≥ 2 , foi também superior no braço de ramucirumab a paclitaxel do que no grupo do placebo (10 meses [IC 95%: 8,3-15,0] vs. 8,6 meses [IC 95%: 6,3 – 14,3]).
1.32. Relativamente à qualidade de vida, os resultados dos scores QLQ-C30 e os scores índice EQ-5D-3L foram semelhantes entre os grupos de tratamento.

Figura 3 - Resultados reportados pelos doentes

	Ramucirumab plus paclitaxel (n=330)	Placebo plus paclitaxel (n=335)
EORTC QLQ-C30		
Patients completing baseline QLQ-C30	322 (98%)	328 (98%)
Baseline global quality-of-life score*	61.5 (22.0)	58.0 (22.0)
Patients completing baseline plus post-baseline QLQ-C30	287 (87%)	273 (81%)
Patients completing end-of-treatment QLQ-C30	211 (64%)	204 (61%)
End-of-treatment global quality-of-life score*	49.0 (23.0)	48.3 (23.9)
EQ-5D		
Patients completing baseline EQ-5D	323 (98%)	328 (98%)
Baseline index score†	0.75 (0.22)	0.75 (0.24)
Patients completing baseline plus post-baseline EQ-5D	287 (87%)	274 (82%)
Patients completing end-of-treatment EQ-5D	211 (64%)	206 (61%)
End-of-treatment index score†	0.61 (0.32)	0.60 (0.35)

Data are number (%) or mean (SD). EORTC QLQ-C30=European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality-of-life questionnaire. EQ-5D=EuroQol five-dimension health questionnaire. *Based on a 100-point scale, with a higher score representing better quality of life. †Based on a -0.59 to 1 scale, with 1 representing perfect health.

Segurança

Nove dos doentes incluídos não receberam medicação do estudo, tendo sido excluídos das análises de segurança. Um doente, randomizado para o grupo placebo, recebeu, erradamente, terapêutica com ramucirumab. Este doente descontinuou terapêutica após um ciclo e foi incluído no grupo ramucirumab e paclitaxel na análise de segurança.

Assim, para a análises de segurança, foram considerados 327 doentes no grupo paclitaxel e ramucirumab e 329 doentes no grupo placebo e paclitaxel.

A percentagem de doentes que registaram um acontecimento adverso de qualquer grau foi semelhante nos dois braços do tratamento.

A incidência de acontecimentos adversos grau 3 e 4 foi superior no braço de tratamento com ramucirumab, incluindo neutropenia grau 3 e 4, leucopenia, hipertensão arterial grau 3, dor abdominal e fadiga. Apesar da incidência de neutropenia grau 3 e 4 ter sido maior no grupo ramucirumab e paclitaxel, a incidência de neutropenia febril de grau ≥ 3 foi semelhante nos 2 grupos (10 (3%) vs. 8 (2%).

A neuropatia, de qualquer grau, foi superior no grupo ramucirumab e paclitaxel e esteve associado também a uma maior dose cumulativa de paclitaxel nesse grupo.

Os eventos adversos de grau 3 potencialmente associados com a via VEGF, foram mais comuns no grupo ramucirumab e paclitaxel, e incluíram: hipertensão, proteinúria (n=51 grau 1 ou 2; n=4 grau 3) e hemorragia (n=123 grau 1-2; n=12 grau 3; n=1 grau 4; n=1 grau 5).

A incidência de eventos grau 4 e 5 foi baixa nos 2 grupos, sem registos de hipertensão arterial grau 4 ou 5, uma incidência semelhante de hemorragia gastrointestinal (<1%), mas com uma maior incidência de perfuração gastrointestinal no grupo ramucirumab e paclitaxel (< 1% (G4 n=2 e G5 n=1) vs 0 casos no grupo placebo e paclitaxel).

A percentagem de doentes com pelo menos um evento adverso grave, com necessidade de tratamento emergente, foi semelhante em ambos os grupos (153 (47%) dos 327 doentes no grupo ramucirumab e paclitaxel vs. 139 (42%) dos 329 no grupo placebo e paclitaxel). O número de doentes com eventos adversos graves que conduziram à morte foram 39 (12%) vs. 51 (16%), respetivamente.

Seis doentes (2%) dos doentes no grupo ramucirumab e paclitaxel tiveram um evento adverso que levou à morte, com uma possível relação com fármaco do estudo: choque séptico, má-absorção, hemorragia gastrointestinal, morte por origem desconhecida, tromboembolismo pulmonar e sepsis. Cinco doentes

(2%) do grupo placebo e paclitaxel sofreram um evento que conduziu à morte: lesão renal aguda, insuficiência cardíaca, neutropenia febril, choque séptico, embolia pulmonar e hemorragia cerebral.

As taxas de internamento devido a um evento adverso foram mais elevadas no grupo de ramucirumab do que no grupo de placebo (38% vs. 32%), mas a mediana da do tempo de internamento foi menor no grupo de ramucirumab do que no grupo de placebo (10 dias vs. 11 dias). A utilização de cuidados de suporte foi semelhante em ambos os grupos, exceto na utilização de antibióticos, factores estimulantes de colónias (CSF) e antihipertensivos, que foi mais frequente no grupo de ramucirumab mais paclitaxel. Ocorreram reduções de dose de ramucirumab em 16 (5%) doentes no grupo sob ramucirumab e paclitaxel e em 3 doentes (<1%) no grupo controlo. Ocorreram reduções de dose de paclitaxel em 78 (24%) doentes no grupo sob ramucirumab e paclitaxel e em 24 doentes (7%) no grupo controlo.

Descontinuaram o tratamento por eventos adversos 39 (12%) dos doentes no grupo de tratamento e 38 (11%) no grupo controlo, sendo a razão mais frequente para a descontinuação do tratamento a progressão da doença.

Tabela IV - Resultados de segurança - efeitos adversos globais

	Ramucirumab plus paclitaxel (n=327)				Placebo plus paclitaxel (n=329)			
	Grades 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grades 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Any patients with a treatment-emergent adverse event	57 (17%)	155 (47%)	73 (22%)	39 (12%)	116 (35%)	128 (39%)	27 (8%)	51 (16%)
Non-haematological adverse events								
Fatigue*	147 (45%)	39 (12%)	0	0	126 (38%)	18 (5%)	0	0
Neuropathy*	123 (38%)	27 (8%)	0	0	104 (32%)	15 (5%)	0	0
Decreased appetite	123 (37%)	10 (3%)	0	0	92 (28%)	13 (4%)	0	0
Abdominal pain*	98 (30%)	20 (6%)	0	0	87 (26%)	10 (3%)	1 (<1%)	0
Nausea	109 (33%)	5 (2%)	1 (<1%)	0	100 (30%)	8 (2%)	0	0
Alopecia	107 (33%)	0	0	0	126 (38%)	1 (<1%)	0	0
Diarrhoea	94 (29%)	12 (4%)	0	0	71 (22%)	4 (1%)	1 (<1%)	0
Epistaxis	100 (31%)	0	0	0	23 (7%)	0	0	0
Vomiting	78 (24%)	9 (3%)	1 (<1%)	0	56 (17%)	12 (4%)	0	0
Peripheral oedema	77 (24%)	5 (2%)	0	0	43 (13%)	2 (<1%)	0	0
Hypertension	32 (10%)	46 (14%)	0	0	8 (2%)	8 (2%)	0	0
Constipation	70 (21%)	0	0	0	69 (21%)	2 (<1%)	0	0
Stomatitis	62 (19%)	2 (<1%)	0	0	22 (7%)	2 (<1%)	0	0
Pyrexia	56 (17%)	3 (<1%)	0	0	36 (11%)	1 (<1%)	0	0
Proteinuria	50 (15%)	4 (1%)	0	0	20 (6%)	0	0	0
Malignant neoplasm progression	5 (2%)	16 (5%)	4 (1%)	27 (8%)	1 (<1%)	24 (7%)	1 (<1%)	34 (10%)
Weight decreased	39 (12%)	6 (2%)	0	0	45 (14%)	4 (1%)	0	0
Dyspnoea	34 (10%)	8 (2%)	0	0	29 (9%)	2 (<1%)	0	0
Rash*	42 (13%)	0	0	0	31 (9%)	0	0	0
Cough	40 (12%)	0	0	0	25 (8%)	0	0	0
Back pain	35 (11%)	4 (1%)	0	0	35 (11%)	5 (2%)	0	0
Hypoalbuminaemia*	32 (10%)	4 (1%)	0	0	13 (4%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)
Myalgia	34 (10%)	0	0	0	32 (10%)	1 (<1%)	0	0
Ascites	21 (6%)	11 (3%)	1 (<1%)	0	14 (4%)	13 (4%)	0	0
Headache	32 (10%)	0	0	0	21 (6%)	1 (<1%)	0	0
Haematological adverse events								
Neutropenia*	45 (14%)	71 (22%)	62 (19%)	0	40 (12%)	51 (16%)	11 (3%)	0
Anaemia*	84 (26%)	30 (9%)	0	0	85 (26%)	31 (9%)	3 (<1%)	0
Leucopenia*	54 (17%)	52 (16%)	5 (2%)	0	47 (14%)	19 (6%)	3 (<1%)	0
Thrombocytopenia*	38 (12%)	5 (2%)	0	0	14 (4%)	6 (2%)	0	0

Data are number (%), unless otherwise stated. *Consolidated adverse event category comprising synonymous MedDRA preferred terms.

Tabela V - Resultados de segurança - efeitos adversos de especial interesse

	Ramucirumab plus paclitaxel (n=327)				Placebo plus paclitaxel (n=329)			
	Grades 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grades 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Bleeding or haemorrhage	123 (38%)	12 (4%)	1 (<1%)	1 (<1%)	51 (16%)	4 (1%)	2 (<1%)	2 (<1%)
Proteinuria	51 (16%)	4 (1%)	0	0	20 (6%)	0	0	0
Liver injury or failure	39 (12%)	12 (4%)	3 (<1%)	0	28 (9%)	11 (3%)	2 (<1%)	0
Hypertension	34 (10%)	48 (15%)	0	0	10 (3%)	9 (3%)	0	0
Gastrointestinal haemorrhage†	21 (6%)	10 (3%)	1 (<1%)	1 (<1%)	15 (5%)	3 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
Infusion-related reaction	17 (5%)	2 (<1%)	0	0	12 (4%)	0	0	0
Renal failure	16 (5%)	4 (1%)	2 (<1%)	0	11 (3%)	0	1 (<1%)	2 (<1%)
Congestive heart failure	6 (2%)	2 (<1%)	0	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Venous thromboembolic events	5 (2%)	7 (2%)	0	1 (<1%)	7 (2%)	8 (2%)	1 (<1%)	2 (<1%)
Arterial thromboembolic events	3 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	2 (<1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)
Gastrointestinal perforation	0	1 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0

*Pooled adverse-event terms. †Events pooled as gastrointestinal haemorrhage are also pooled as bleeding or haemorrhage.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Sobrevivência global

A SG no grupo de tratamento apresentou diferença estatisticamente significativa face ao do grupo controlo (mediana 9.6 meses [IC 95% 8.5 a 10.8] vs. 7.4 meses [IC 95% 6.3 a 8.4], HR estratificado 0.807 [IC 95% 0.678-0.962]).

Sobrevivência livre de progressão

A sobrevivência livre de progressão melhorou em termos estatisticamente significativos nos doentes tratados com ramucirumab mais paclitaxel em comparação com os doentes tratados com placebo mais paclitaxel (HR 0.635; IC 95%: 0.536 a 0.752; $p < 0.0001$). A mediana da sobrevida sem progressão da doença aumentou 1.5 meses a favor do braço de ramucirumab mais paclitaxel: 4.4 meses (IC 95%: 4.2-5.3) nos doentes tratados com ramucirumab mais paclitaxel em comparação com 2.9 meses (IC 95%: 2.8-3.0) no grupo do placebo mais paclitaxel.

Taxa de resposta

A taxa de resposta objetiva (ORR) foi mais alta no braço de tratamento com ramucirumab e paclitaxel (28% [IC 95%: 23 -33] vs. 16 % [IC 95%: 13 - 20]).

Qualidade de vida

Relativamente à qualidade de vida, os resultados dos scores QLQ-C30 e os scores índice EQ-5D-3L foram semelhantes entre os grupos de tratamento.

Eventos adversos globais e eventos adversos graves

A percentagem de doentes que registaram um evento adverso de qualquer grau foi semelhante nos dois braços do tratamento.

A incidência de eventos adversos grau 3 e 4 foi superior no braço de tratamento com ramucirumab, incluindo neutropenia grau 3 e 4, leucopenia, hipertensão arterial grau 3, dor abdominal e fadiga. Apesar da incidência de neutropenia grau 3 e 4 ter sido maior no grupo ramucirumab e paclitaxel, a incidência de neutropenia febril de grau ≥ 3 foi semelhante nos 2 grupos (10 (3%) vs. 8 (2%)).

A neuropatia, de qualquer grau, foi superior no grupo ramucirumab e paclitaxel e esteve associado também a uma maior dose cumulativa de paclitaxel nesse grupo.

Os eventos adversos de grau 3 potencialmente associados com a via VEGF, foram mais comuns no grupo ramucirumab e paclitaxel, e incluíram: hipertensão, proteinúria (n=51 grau 1 ou 2; n=4 grau 3) e hemorragia (n=123 grau 1-2; n=12 grau 3; n=1 grau 4; n=1 grau 5).

A incidência de eventos grau 4 e 5 foi baixa nos 2 grupos, sem registos de hipertensão arterial grau 4 ou 5, uma incidência semelhante de hemorragia gastrointestinal (<1%), mas com uma maior incidência de perfuração gastrointestinal no grupo ramucirumab e paclitaxel (< 1% (G4 n=2 e G5 n=1) vs. 0 casos no grupo placebo e paclitaxel).

A percentagem de doentes com pelo menos um evento adverso grave, com necessidade de tratamento emergente, foi semelhante em ambos os grupos (153 (47%) dos 327 doentes no grupo ramucirumab e paclitaxel vs. 139 (42%) dos 329 no grupo placebo e paclitaxel).

Interrupção do tratamento por eventos adversos

Ocorreram reduções de dose de ramucirumab em 16 (5%) doentes no grupo sob ramucirumab e paclitaxel e em 3 doentes (<1%) no grupo controlo. Ocorreram reduções de dose de paclitaxel em 78 (24%) doentes no grupo sob ramucirumab e paclitaxel e em 24 doentes (7%) no grupo controlo.

Cyramza (ramucirumab)

Descontinuaram o tratamento por eventos adversos 39 (12%) dos doentes no grupo de tratamento e 38 (11%) no grupo controlo, sendo a razão mais frequente para a descontinuação do tratamento a progressão da doença.

Mortalidade relacionada com o tratamento

O número de doentes com eventos adversos graves que conduziram à morte foram 39 (12%) vs. 51 (16%), respetivamente. Seis doentes (2%) dos doentes no grupo ramucirumab e paclitaxel tiveram um evento adverso que levou à morte, com uma possível relação com fármaco do estudo: choque séptico, má-absorção, hemorragia gastrointestinal, morte por origem desconhecida, tromboembolismo pulmonar e sepsis.

Cinco doentes (2%) do grupo placebo e paclitaxel sofreram um evento que conduziu à morte: lesão renal aguda, insuficiência cardíaca, neutropenia febril, choque séptico, embolia pulmonar e hemorragia cerebral.

7. Qualidade da evidência submetida

O risco de viés do ensaio RAINBOW foi considerado baixo, através do uso da Cochrane's Risk of bias tool.

A qualidade da evidência foi classificada através da metodologia GRADE como moderada a baixa para os outcomes de eficácia e baixa para os outcomes de segurança.

Tabela VI - Avaliação do risco de viés do ensaio RAINBOW de acordo com a Cochrane's Risk of bias tool

Randomisation	Allocation concealment	Blinding	Atrition bias	Selective Reporting	Others
Low	Low	Low	Unclear	Low	None.

Tabela VII - Avaliação da qualidade da evidência segundo a metodologia GRADE

Outcomes	Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistência	Qualidade	Classificação outcomes	Nº estudos
Sobrevida global	Não	Não	NA	Moderada	crítico	1
Sobrevida livre de progressão	Não	Não	NA	Moderada	importante	1
Taxa de resposta	Não	Não	NA	Moderada	importante	1
Qualidade de vida	Não	Grave	NA	Baixa	crítico	1
Eventos adversos	Não	Não	NA	Moderada	importante	1
Eventos adversos graves	Não	Grave	NA	Baixa	crítico	1
Interrupção por eventos adversos	Não	Grave	NA	Baixa	crítico	1
Mortalidade relacionada com o tratamento	Não	Grave	NA	Baixa	crítico	1

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado do ramucirumab na indicação 'em associação com paclitaxel está indicado no tratamento de doentes adultos com carcinoma gástrico avançado ou adenocarcinoma da junção gastroesofágica com progressão da doença após quimioterapia contendo platina e fluoropirimidina.'

Para esta avaliação foi considerado o estudo RAINBOW, que incluiu doentes com carcinoma gástrico (79,4%) e adenocarcinoma da JEG (20,6%). Relativamente ao outcome SG, no grupo de tratamento apresentou diferença estatisticamente significativa face ao grupo controlo. A SG no grupo de tratamento foi superior à do grupo controlo, embora o aumento na SG tenha sido modesto (mediana 9.6 meses [IC 95% 8.5 a 10.8] vs. 7.4 meses [IC 95% 6.3 a 8.4], HR estratificado 0.807 [IC 95% 0.678-0.962]).

Foi concluído que existe indicação de superioridade do ramucirumab em associação com paclitaxel face à monoterapia com paclitaxel na indicação em avaliação.

Relativamente à segurança, o ramucirumab demonstrou uma maior incidência de eventos adversos grau 3 e 4, incluindo neutropenia grau 3 e 4, leucopenia, hipertensão arterial grau 3, dor abdominal e fadiga.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado do ramucirumab na indicação 'em associação com paclitaxel está indicado no tratamento de doentes adultos com carcinoma gástrico avançado ou adenocarcinoma da junção gastroesofágica com progressão da doença após quimioterapia contendo platina e fluoropirimidina'.

Concluiu-se que existe indicação de valor terapêutico acrescentado menor do ramucirumab em associação a paclitaxel, comparativamente a paclitaxel em monoterapia, na indicação em avaliação.

Estas conclusões são baseadas nos seguintes dados:

- Num ensaio aleatorizado e controlado (RAINBOW) que comparou a eficácia e segurança do ramucirumab em associação a paclitaxel, comparativamente a paclitaxel, numa população de doentes com carcinoma gástrico ou da JEG avançado ou irressecável, a SG no grupo de tratamento foi superior à do grupo controlo (mediana 9.6 meses [IC 95% 8.5 a 10.8] vs. 7.4 meses [IC 95% 6.3 a 8.4], HR estratificado 0.807 [IC 95% 0.678-0.962]¹;
- Relativamente à segurança, o ramucirumab demonstrou uma maior incidência de eventos adversos grau 3 e 4, incluindo neutropenia grau 3 e 4, leucopenia, hipertensão arterial grau 3, dor abdominal e fadiga, e taxas semelhantes de eventos adversos globais, descontinuação do tratamento por eventos adversos e mortalidade relacionada com o tratamento.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do ramucirumab em associação com paclitaxel no tratamento de doentes adultos com carcinoma gástrico avançado ou adenocarcinoma da junção gastroesofágica, com progressão da doença após quimioterapia contendo platina e fluoropirimidina. Foi considerada a perspetiva do SNS. O comparador foi o paclitaxel em monoterapia.

Foi desenvolvido um modelo de sobrevivência fracionada, com 3 estádios: pré- e pós-progressão, e morte. Para a avaliação da eficácia e probabilidades de transição, foram considerados os dados de sobrevivência livre de progressão (PFS) e global (OS) da população ITT do ensaio clínico RAINBOW. A PFS e a OS foram extrapolados com base em curvas paramétricas, para o período posterior ao fim do estudo. O tempo em tratamento (TOT) também foi modelizado com base nos dados do ensaio. O horizonte temporal do modelo foi de 10 anos.

Os dados da utilidade são provenientes do ensaio clínico RAINBOW (EQ-5D-3L). Os ponderadores utilizados foram os referentes à população portuguesa. A análise dos dados permitiu definir uma utilidade de 0,662 para o estágio sem progressão e de 0,489 para o estágio pós-progressão.

Os custos foram identificados através de um painel de peritos. O painel permitiu estimar o consumo de consultas, episódios de urgência, meios complementares de diagnóstico e terapêutica (MCDT) e medicação.

11. Conclusões

De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas dos medicamentos e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

12. Referências bibliográficas

Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh S-C, Bodoky G, Shimada Y, 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. *The Lancet Oncology*. 2014 Oct;15(11):1224–35.

Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastrooesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2014 Jan 4;383(9911):31–9.

Sun X, Briel M, Walter SD, Guyatt GH. Is a subgroup effect believable? Updating criteria to evaluate the credibility of subgroup analyses. *BMJ*. 2010 Mar 30; 340:c117.