



REGIONE DEL VENETO

Le principali fonti informative per un Rapid Assessment e per una Valutazione approfondita

Sara Nocera

Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco



Nome Commerciale	
Principio Attivo	Trastuzumab emtansine
Ditta Produttrice	
ATC	L01XC14
Formulazione	Polvere per concentrato per soluzione per infusione
Dosaggio	1 fl da 100 mg 1 fl da 160 mg
Categoria Terapeutica	Altri agenti antineoplastici – Anticorpi monoclonali
Indicazione in Esame	monoterapia, è indicato nel trattamento di pazienti adulti affetti da tumore mammario HER2-positivo, inoperabile, localmente avanzato o metastatico, sottoposti in precedenza a trattamento con trastuzumab e un taxano, somministrati separatamente o in associazione. I pazienti devono o essere stati sottoposti in precedenza a terapia per la malattia localmente avanzata o metastatica, oppure aver sviluppato recidiva di malattia nel corso di o entro sei mesi dal completamento della terapia adiuvante.
Classificazione ai fini della rimborsabilità	Classe di rimborsabilità: H. Ai fini delle prescrizioni a carico del servizio sanitario nazionale, 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, piattaforma web.
Classificazione ai fini della fornitura	Medicinale utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in strutture a esso assimilabili (OSP).
Prezzo SSR*	1 fl da 100 mg = € 2.035,83* 1 fl da 160 mg = € 3.257,32*
Ulteriori condizioni negoziali	Payment by results nei pazienti che falliscono o interrompono la terapia nei primi 4 mesi
Registro AIFA	SI. Il paziente è eleggibile al trattamento se: • età ≥ 18 anni; • HER2 positivo con un risultato analisi immunoistochimica di 3+, risultato ibridazione in situ HER2 (ISH) positivo; • non ha ricevuto precedente trattamento con TDM-1; • nel caso in cui non abbia ricevuto precedenti trattamenti per malattia metastatica, se: - ha recidivato nel corso di o entro 6 mesi dal termine della terapia adiuvante ($DFS \leq 6$ mesi); - ha ricevuto precedente trattamento con trastuzumab; - ha ricevuto precedente trattamento con taxano. Il medicinale deve essere somministrato in monoterapia. Deve essere inoltre valutata la funzionalità cardiaca e la frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) con ecocardiogramma o MUGA scan prima di iniziare la terapia con TDM-1 (LVEF deve essere inoltre superiore a valori $>50\%$).

Inquadramento del farmaco

Scheda tecnica
Determina AIFA (G.U.)



Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

[REDACTED] in monoterapia, è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da tumore mammario HER2-positivo, inoperabile, localmente avanzato o metastatico, sottoposti in precedenza a trattamento con trastuzumab e un taxano, somministrati separatamente o in associazione. I pazienti devono, o

- essere stati sottoposti in precedenza a terapia per la malattia localmente avanzata o metastatica, oppure;
- aver sviluppato recidiva di malattia nel corso di o entro sei mesi dal completamento della terapia adiuvante.

Nome Commerciale	
Principio Attivo	Trastuzumab emtansine
Ditta Produttrice	
ATC	L01XC14
Formulazione	Polvere per concentrato per soluzione per infusione
Dosaggio	1 fl da 100 mg 1 fl da 160 mg
Categoria Terapeutica	Altri agenti antineoplastici – Anticorpi monoclonali
Indicazione in Esame	monoterapia, è indicato nel trattamento di pazienti adulti affetti da tumore mammario HER2-positivo, inoperabile, localmente avanzato o metastatico, sottoposti in precedenza a trattamento con trastuzumab e un taxano, somministrati separatamente o in associazione. I pazienti devono o essere stati sottoposti in precedenza a terapia per la malattia localmente avanzata o metastatica, oppure aver sviluppato recidiva di malattia nel corso di o entro sei mesi dal completamento della terapia adiuvante.
Classificazione ai fini della rimborsabilità	Classe di rimborsabilità: H. Ai fini delle prescrizioni a carico del servizio sanitario nazionale, 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, piattaforma web.
Classificazione ai fini della fornitura	Medicinale utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in strutture a esso assimilabili (OSP).
Prezzo SSR*	1 fl da 100 mg = € 2.035,83* 1 fl da 160 mg = € 3.257,32*
Ulteriori condizioni negoziali	Payment by results nei pazienti che falliscono o interrompono la terapia nei primi 4 mesi
Registro AIFA	SI. Il paziente è eleggibile al trattamento se: • età ≥ 18 anni; • HER2 positivo con un risultato analisi immunoistochimica di 3+, risultato ibridazione in situ HER2 (ISH) positivo; • non ha ricevuto precedente trattamento con TDM-1; • nel caso in cui non abbia ricevuto precedenti trattamenti per malattia metastatica, se: - ha recidivato nel corso di o entro 6 mesi dal termine della terapia adiuvante ($DFS \leq 6$ mesi); - ha ricevuto precedente trattamento con trastuzumab; - ha ricevuto precedente trattamento con taxano. Il medicinale deve essere somministrato in monoterapia. Deve essere inoltre valutata la funzionalità cardiaca e la frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) con ecocardiogramma o MUGA scan prima di iniziare la terapia con TDM-1 (LVEF deve essere inoltre superiore a valori $>50\%$).

Inquadramento del farmaco

Determina AIFA (G.U.)

Ditta farmaceutica



Determina AIFA

Determina:

Art. 1

Classificazione ai fini della rimborsabilit 

Il medicinale (trastuzumab emtansine) nelle confezioni sotto indicate e' classificato come segue:

Confezioni

100 mg - polvere per concentrato per soluzione per infusione - uso endovenoso - flaconcino (vetro) - 1 flaconcino - A.I.C. n. 043092016/E (in base 10) 19321J (in base 32) - Classe di rimborsabilit : H - Prezzo ex factory (IVA esclusa) € 2.035,83 - Prezzo al pubblico (IVA inclusa) € 3.359,93;

160 mg - polvere per concentrato per soluzione per infusione - uso endovenoso - flaconcino (vetro) - 1 flaconcino - A.I.C. n. 043092028/E (in base 10) 19321W (in base 32) - Classe di rimborsabilit : H - Prezzo ex factory (IVA esclusa) € 3.257,32 - Prezzo al pubblico (IVA inclusa) € 5.375,88.

Validita' del contratto: 24 mesi.

Payment By Results come da condizioni negoziali.

Innovazione terapeutica potenziale. non si applicano le riduzioni temporanee della legge.

Ai fini delle prescrizioni a carico del servizio sanitario nazionale, 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, piattaforma web - all'indirizzo <https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/> che costituiscono parte integrante della presente determinazione.

Nelle more della piena attuazione del registro di monitoraggio web-based, onde garantire la disponibilit  del trattamento ai pazienti le prescrizioni dovranno essere effettuate in accordo ai criteri di eleggibilit  e appropriatezza prescrittiva riportati nella documentazione consultabile sul portale istituzionale dell'Agenzia:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/registri-farmaci-sottoposti-monitoraggio>

I dati inerenti ai trattamenti effettuati a partire dalla data di entrata in vigore della presente determinazione, tramite la modalit  temporanea suindicata, dovranno essere successivamente riportati nella piattaforma web, secondo le modalit  che saranno indicate nel sito:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/registri-farmaci-sottoposti-monitoraggio>

Art. 2

Classificazione ai fini della fornitura

La classificazione ai fini della fornitura del medicinale (trastuzumab emtansine) e' la seguente: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP).

Nome Commerciale	
Principio Attivo	Trastuzumab emtansine
Ditta Produttrice	
ATC	L01XC14
Formulazione	Polvere per concentrato per soluzione per infusione
Dosaggio	1 fl da 100 mg 1 fl da 160 mg
Categoria Terapeutica	Altri agenti antineoplastici – Anticorpi monoclonali
Indicazione in Esame	monoterapia, è indicato nel trattamento di pazienti adulti affetti da tumore mammario HER2-positivo, inoperabile, localmente avanzato o metastatico, sottoposti in precedenza a trattamento con trastuzumab e un taxano, somministrati separatamente o in associazione. I pazienti devono o essere stati sottoposti in precedenza a terapia per la malattia localmente avanzata o metastatica, oppure aver sviluppato recidiva di malattia nel corso di o entro sei mesi dal completamento della terapia adiuvante.
Classificazione ai fini della rimborsabilità	Classe di rimborsabilità: H. Ai fini delle prescrizioni a carico del servizio sanitario nazionale, 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, piattaforma web.
Classificazione ai fini della fornitura	Medicinale utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in strutture a esso assimilabili (OSP).
Prezzo SSR*	1 fl da 100 mg = € 2.035,83* 1 fl da 160 mg = € 3.257,32*
Ulteriori condizioni negoziali	Payment by results nei pazienti che falliscono o interrompono la terapia nei primi 4 mesi
Registro AIFA	SI. Il paziente è eleggibile al trattamento se: • età ≥ 18 anni; • HER2 positivo con un risultato analisi immunoistochimica di 3+, risultato ibridazione in situ HER2 (ISH) positivo; • non ha ricevuto precedente trattamento con TDM-1; • nel caso in cui non abbia ricevuto precedenti trattamenti per malattia metastatica, se: - ha recidivato nel corso di o entro 6 mesi dal termine della terapia adiuvante (DFS ≤ 6 mesi); - ha ricevuto precedente trattamento con trastuzumab; - ha ricevuto precedente trattamento con taxano. Il medicinale deve essere somministrato in monoterapia. Deve essere inoltre valutata la funzionalità cardiaca e la frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) con ecocardiogramma o MUGA scan prima di iniziare la terapia con TDM-1 (LVEF deve essere inoltre superiore a valori $>50\%$).

Inquadramento del farmaco

Sito AIFA



<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/registri-farmaci-sottoposti-monitoraggio>

medici



Attività

- > [Registrazione](#)
- > [Sicurezza](#)
- > [Farmaci falsificati, illegali e rubati](#)
- > [Ispezioni](#)
- > [Negoziazione e rimborsabilità](#)
- > [Consumi e spesa farmaceutica](#)
- > [Informazione scientifica](#)
- > [Sperimentazione e ricerca](#)
- ▼ **Registri Farmaci sottoposti a monitoraggio**
 - [Archivio comunicati](#)
 - [Procedure Applicazione Managed Entry Agreements](#)
 - [Legenda e definizioni](#)
 - **Lista aggiornata dei Registri**
 - [Strutture sanitarie abilitate dagli approvatori regionali](#)
 - [Accesso al sistema e Area riservata](#)
- > [Affari amministrativi](#)
- > [Attività di HTA nel settore farmaceutico](#)
- > [Terapie avanzate](#)
- > [Amministrazione Trasparente](#)

Lista aggiornata dei Registri

I registri dei medicinali sottoposti a monitoraggio AIFA sono divisi in 4 tabelle:

- *Attivi, Registri attualmente online sulla piattaforma web*
- *In fase di pubblicazione, Registri prossimi alla pubblicazione sulla piattaforma web (in fase di test da parte dell'Ufficio)*
- *In Arrivo, Registri che verranno implementati sulla piattaforma web*
- *Chiusi, Registri con monitoraggio terminato*

Al fine di una corretta consultazione delle tabelle, si informa che le tipologie del monitoraggio web AIFA sono:

- Drug-product Monitoring Registry (DPMR)
- Therapeutic Indication Monitoring Registry (TIMR)
- Piano Terapeutico (PT)

I **Managed Entry Agreements** invece, sono divisi secondo la metodologia internazionale e riguardano le prime due tipologie di raccolta dati e cioè i DPMR e TIMR. Tali accordi di distinguono in:

- Accordi finanziari (Financial-based)
- Accordi basati su **outcome** (Performance-based risk sharing)

Per maggiori dettagli si rimanda al documento "Legenda e Definizioni"

Per ogni Registro si riporta il link alla scheda cartacea. Si ricorda che le schede cartacee inserite nella suddetta lista, per ciascun Registro, non hanno validità ai fini della prescrizione e del relativo rimborso da parte del SSN. Pertanto, la prescrizione rimane esclusivamente realizzabile tramite la piattaforma web da parte degli specialisti abilitati all'utilizzo del sistema; solo in casi eccezionali di non disponibilità del servizio web, il link alla scheda cartacea equivalente consente la raccolta temporanea delle registrazioni ai fini di un successivo inserimento dei dati nella piattaforma web.

Liste aggiornate dei Farmaci sottoposti a monitoraggio:

- **Registri attivi** (aggiornamento 27/11/2015)
 - File ODS
 - File CSV rilasciato con licenza CC-BY (Limiti al riutilizzo di dati personali)
- **Registri in fase di pubblicazione** (aggiornamento 27/11/2015)
 - File ODS
 - File CSV rilasciato con licenza CC-BY (Limiti al riutilizzo di dati personali)
- **Registri in arrivo** (aggiornamento 14/10/2015)
 - File ODS

Inquadramento della patologia e delle alternative disponibili



Collocamento del farmaco nel contesto clinico

- **Testi di medicina interna**
 - **Confronto con clinici**
- **Linee Guida di riferimento**



Linee guida

Il termine Linea Guida indica “raccomandazioni di comportamento clinico, elaborate in modo sistematico per assistere medici e/o pazienti nelle decisioni relative alle indicazioni di utilizzo di specifici interventi sanitari”*

Rappresentano uno strumento finalizzato ad indirizzare le pratiche professionali verso un utilizzo clinicamente razionale delle risorse, favorendo l'impiego di interventi sanitari efficaci nei pazienti che effettivamente ne possano beneficiare.

*Institute of Medicine. Guidelines for Clinical Practice. From development to use. Washington DC: National Academy Press, 1992.



REGIONE DEL VENETO

NCCN

National
Comprehensive
Cancer
Network®



AMERICAN ASSOCIATION FOR
THE STUDY OF LIVER DISEASES



European Society
for Medical Oncology



EASL

EUROPEAN
ASSOCIATION
FOR THE STUDY
OF THE LIVER



Associazione Italiana
di Oncologia Medica



CHEST™
AMERICAN COLLEGE
of CHEST PHYSICIANS



Canadian
Paediatric
Society



SIMG
SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE



SIMIT

Società Italiana
di Malattie Infettive
e Tropicali

Area Sanità e Sociale
Settore Farmaceutico – Protesica – Dispositivi medici



Come valutare una linea guida?

- Una linea guida per la pratica clinica dovrebbe basarsi sulle migliori prove scientifiche disponibili e includere una dichiarazione esplicita sulla qualità delle informazioni utilizzate (Levels of evidence) e importanza/rilevanza/fattibilità/priorità della loro implementazione (Strenght of recommendation).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nelle pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo in prima linea, non pretrattato in fase adiuvante con trastuzumab, pretrattato con trastuzumab in fase adiuvante e ricaduto dopo 12 mesi dalla fine del trastuzumab, oppure metastatico ab initio, il trattamento di scelta è l'associazione di pertuzumab, trastuzumab e docetaxel ⁶⁸	Positiva forte

Come valutare una linea guida?

- Il metodo usato per sintetizzare le informazioni deve essere quello delle revisioni sistematiche (da aggiornare se già disponibili o da avviare ex novo se non disponibili) o dell'aggiornamento di linee guida basate su prove di efficacia già prodotte da altri gruppi o agenzie.
- Una linea guida dovrebbe esplicitare le alternative di trattamento e i loro effetti sugli esiti.
- Una linea guida dovrebbe essere aggiornata con regolarità per evitare che le raccomandazioni divengano obsolete.
- Una linea guida dovrebbe essere chiara, dotata di una struttura semplice e di un linguaggio comprensibile, esplicitando in modo inequivocabile i punti ritenuti fondamentali e le aree di incertezza.

Valutazione dei dati di efficacia e sicurezza disponibili



Bilancio Benefici/Rischi



Efficacia

- **Studi clinici pubblicati**
- **Revisioni sistematiche**
- **EMA Scientific Discussion (procedura centralizzata) - <http://www.ema.europa.eu/ema/>**
- **FDA Medical Review - <http://www.fda.gov/>**



Sicurezza

- Studi clinici pubblicati
- Revisioni sistematiche
- EMEA Scientific Discussion (procedura centralizzata) - <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- Dear doctor Letter: è una segnalazione che le Autorità regolatorie indirizzano agli operatori sanitari per informarli, tempestivamente, in merito ad effetti indesiderati dei farmaci ed alla loro sicurezza d'uso.
- Warning FDA
- www.farmacovigilanza.gov

EMA – SCIENTIFIC DISCUSSION



Table of contents

1. Background information on the procedure	5
1.1. Submission of the dossier.....	5
1.2. Steps taken for the assessment of the product	7
2. Scientific discussion	7
2.1. Introduction	7
2.2. Quality aspects	8
2.2.1. Introduction	8
2.2.2. Active Substance.....	8
2.2.3. The stability results indicate that the drug substance is sufficiently stable and justify the proposed retest period. Finished medicinal product	10
2.2.4. Discussion on chemical, and pharmaceutical aspects	11
2.2.5. Conclusions on the chemical, pharmaceutical and biological aspects	12
2.2.6. Recommendation(s) for future quality development	12
2.3. Non-clinical aspects	12
2.3.1. Introduction	12
2.3.2. Pharmacology	12
2.3.3. Pharmacokinetics	14
2.3.4. Toxicology	15
2.3.5. Ecotoxicity/environmental risk assessment.....	22
2.3.6. Discussion on non-clinical aspects.....	23
2.3.7. Conclusion on the non-clinical aspects	25
2.4. Clinical aspects	25
2.4.1. Introduction	25
2.4.2. Pharmacokinetics	27
2.4.3. Pharmacodynamics.....	32
2.4.4. Discussion on clinical pharmacology	36
2.4.5. Conclusions on clinical pharmacology	38
2.5. Clinical efficacy	38
2.5.1. Dose response study(ies)	39
2.5.2. Main study(ies)	40
2.5.3. Discussion on clinical efficacy	58
2.5.4. Conclusions on the clinical efficacy	59
2.6. Clinical safety	60
2.6.1. Discussion on clinical safety	69
2.6.2. Conclusions on the clinical safety	72
2.7. Pharmacovigilance.....	73
2.8. User consultation	79
3. Benefit-Risk Balance	79
4. Recommendations	83



Grade ≥ 3 hypertension, neutropenia, and leukopenia were also increased with higher ramucirumab exposure. For both arms, patients with a previous history of hypertension had an increased incidence of Grade ≥ 3 hypertension, older patients had increased incidence of Grade ≥ 3 neutropenia, and Asian patients had increased incidence of both Grade ≥ 3 neutropenia and Grade ≥ 3 leukopenia.

Main studies

Study I4T-IE-JVBD (REGARD)

Methods

Study REGARD (I4T-IE-JVBD) was a pivotal, global, multicentre, randomized, double-blind phase 3 study comparing the safety and efficacy of single-agent ramucirumab plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum- or fluoropyrimidine-containing combination therapy.

Study participants

The REGARD study population included patients with histologically or cytologically confirmed metastatic or locally recurrent, unresectable gastric or gastro-esophageal junction (GEJ) adenocarcinoma not amenable to curative resection. Patients were required to have experienced disease progression during or within 4 months after the last dose of first-line therapy for metastatic disease, or during or within 6 months after the last dose of adjuvant therapy. Acceptable first-line regimens for this study were combination chemotherapy regimens that included platinum and/or fluoropyrimidine components. All



Recruitment

Patients were enrolled between 6 October 2009 and 26 January 2012. A total of 119 centres in 29 countries were involved.

Conduct of the study

The original protocol was issued on 05 March 2008. The protocol was amended 8 times. No patients were enrolled under protocol amendments 1 through 3 inclusive. The major changes for amendments 4-8 are described below:

Amendment 4 (dated 01 July 2009) essentially included bleeding (haemorrhagic) events to the list of possible adverse events of concern, and discussion of these events in the context of ramucirumab treatment was included. Guidelines regarding the grading and treatment of infusion-related reactions and hypertension were updated to be consistent with NCI-CTCAE Version 4.0. In addition, guidelines for the management of proteinuria were updated, allowing patients with proteinuria $\geq 2+$ per dipstick or routine urinalysis to receive ramucirumab or placebo as scheduled prior to 24-hour urine collection.



3. Benefit-Risk Balance

Benefits

Beneficial effects

Ramucirumab+paclitaxel combination therapy

The results of RAIBOW study, has provided convincing evidence of clinical efficacy of ramucirumab plus paclitaxel compared to paclitaxel alone in terms of the primary endpoint OS (HR 0.807, 95%: CI 0.678, 0.962, $p=0.0169$), with a gain in median OS of 2.2 months in favour of ramucirumab + paclitaxel (median OS 9.6 months vs 7.4 months, respectively). The effect on OS was observed in several subgroups of the population.

Treatment with ramucirumab plus paclitaxel significantly reduced the risk of disease progression or death by 37% (HR = 0.635; 95% CI: 0.536, 0.752; $p<0.0001$), representing a 52% (1.5 months) longer median PFS in the ramucirumab plus paclitaxel arm compared with the placebo plus paclitaxel arm (4.4 months vs. 2.9 months). The robustness of the main PFS analysis results was supported by pre-specified sensitivity analyses, as demonstrated by consistent HRs between 0.599 and 0.649 with $p<0.0001$.

More patients in the ramucirumab plus paclitaxel arm had improved or stable EORTC QLQ-C30 Global



Risks

Unfavourable effects

Overall, the safety profile of ramucirumab was consistent across studies and in line with other agents targeting inhibition of the VEGFR: the most common adverse reactions associated with ramucirumab treatment (as a single agent or in combination with paclitaxel) were fatigue/asthenia, neutropenia, leukopenia, diarrhoea, epistaxis, and hypertension.

In combination treatment (RAINBOW study), the most frequently reported adverse drug reactions with a higher incidence in the ramucirumab plus paclitaxel arm was neutropenia (54.4% v. 31.0). This event did not result in the death of any patient and did not result in an increased incidence of neutropenic fever which was low and similar in both treatments. Adverse drug reactions of grade ≥ 3 higher with combination treatment included neutropenia (40.7% vs. 18.8%), leukopenia (17.4% vs. 6.7%), hypertension (14.7% vs. 2.7%) and fatigue (11.9% vs. 5.0%). However, the percentage of patients experiencing TEAEs leading to discontinuation was similar between treatment groups (20.8% in the ramucirumab plus paclitaxel arm versus 20.7% in the placebo plus paclitaxel arm). The proportion of deaths considered by the investigator related to study therapy was similar between treatment groups (3.4% v. 4.3% for ramucirumab+paclitaxel v. placebo+paclitaxel, respectively).

In monotherapy (REGARD study), hypertension (16.1% vs. 7.6%), diarrhea (14.4% v. 8.7%), and headache (9.3% v. 3.5%) were more frequent in the ramucirumab group. Adverse drug reactions of



Benefit-risk balance

Importance of favourable and unfavourable effects

In combination with paclitaxel, the OS benefit is considered clinically relevant and robustly demonstrated (difference in median OS of 2.2 months). Results in key secondary endpoints supported the observed improvement in overall survival. Furthermore, measures of EORTC QLQ-C30 Global Health status also tended to favour ramucirumab + paclitaxel treated patients over placebo+paclitaxel ones. The results are considered to be mature, consistent and of clinical relevance.

The benefit in terms of OS when ramucirumab is administered as monotherapy in patients with progressive advanced gastric cancer or gastro-oesophageal adenocarcinoma previously treated with 5FU and/or platinum containing chemotherapy, although less pronounced compared to the combination therapy (difference in median OS of 1.4 months compared to 2.2 months), is considered clinical relevant. The results obtained for the secondary endpoint, PFS, are in line with the effect on OS.

4. Recommendations

Outcome

Based on the CHMP review of data on quality, safety and efficacy, the CHMP considers by majority decision that the risk-benefit balance of ramucirumab in combination with paclitaxel for the treatment of adult patients with advanced gastric cancer or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma with disease progression after prior platinum and fluoropyrimidine chemotherapy and the risk-benefit balance of ramucirumab monotherapy for the treatment of adult patients with advanced gastric cancer or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma with disease progression after prior platinum or fluoropyrimidine chemotherapy, for whom treatment in combination with paclitaxel is not appropriate are favourable and therefore recommends the granting of the marketing authorisation subject to the following conditions:

Conditions or restrictions regarding supply and use

Medicinal product subject to restricted medical prescription (See Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

Conditions and

- **Periodic**

The marketing
within 6 months
periodic safety
Union reference
published on th

Conditions or

- **Obligation to complete post-authorisation measures**

The MAH shall complete, within the stated timeframe, the below measures:

Description	Due date
The MAH shall submit results from the randomised dose ranging pharmacokinetics (PK) and safety study of ramucirumab monotherapy (14T-MC-JVDB). This phase 2 study will evaluate the PK and safety of various schedules of ramucirumab, including higher doses than the approved dose of 8mg/kg every 2 weeks in second line gastric adenocarcinoma.	01/04/2017 (PK results) 01/04/2018 (Final CSR and safety results)

Conditions or restrictions with regard to the safe and effective use of the medicinal product to be implemented by the Member States.

Not applicable.

- [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) - Registro di trials clinici finanziati da enti pubblici e privati, iniziati negli Stati Uniti e in tutto il mondo.
- [Eudra CT](https://eudra-ct.europa.eu) - Database di trials europei iniziati dopo il 2004, costituito a partire dalla direttiva UE 2001/20/EC.



ClinicalTrials.gov

A service of the U.S. National Institutes of Health

ClinicalTrials.gov is a registry and results database of publicly and privately supported clinical studies of human participants conducted around the world. [Learn more about clinical studies](#) and [about this site](#), including relevant [history](#), [policies](#), and [laws](#).

[Find Studies](#) [About Clinical Studies](#) [Submit Studies](#) [Resources](#) [About This Site](#)

ClinicalTrials.gov currently lists 203,677 studies with locations in all 50 States and in 191 countries.

Text Size

Search for Studies

Example: "Heart attack" AND "Los Angeles"

[Advanced Search](#) | [See Studies by Topic](#)
[See Studies on Map](#)

Search Help

- [How to search](#)
- [How to find results of studies](#)
- [How to read a study record](#)

Locations of Recruiting Studies



- Non-U.S. only (53%)
- U.S. only (41%)
- Both U.S. and non-U.S. (6%)

Total N = 36,879 studies
(Data as of December 01, 2015)

- [See more trends, charts, and maps](#)

For Patients and Families

- [How to find studies](#)
- [See studies by topic](#)
- [Learn about clinical studies](#)
- [Learn more](#)

For Researchers

- [How to submit studies](#)
- [Download content for analysis](#)
- [About the results database](#)
- [Learn more](#)

For Study Record Managers

- [Why register?](#)
- [How to register your study](#)
- [FDAAA 801 requirements](#)
- [Learn more](#)

Learn More

- [Tutorials for using ClinicalTrials.gov](#)
- [Glossary of common site terms](#)
- [For the press](#)
- [Using our RSS feeds](#)

[HOME](#)

[RSS FEEDS](#)

[SITE MAP](#)

[TERMS AND CONDITIONS](#)

[DISCLAIMER](#)

[CONTACT NLM HELP DESK](#)

Advanced Search

Fill in any or all of the fields below. Click on the label to the left of each search field for more information or read the [Help](#)

[Search Terms:](#) [Help](#)

[Recruitment:](#) ☐ Exclude Unknown status

[Study Results:](#)

[Study Type:](#)

Targeted Search

[Conditions:](#)

[Interventions:](#)

[Title Acronym/Titles:](#)

[Outcome Measures:](#)

[Sponsor/Collaborators:](#) ☐ Exact match

[Sponsor \(Lead\):](#) ☐ Exact match

[Study IDs:](#)

Locations

[State 1:](#)

[Country 1:](#)

[State 2:](#)

[Country 2:](#)

[State 3:](#)

[Country 3:](#)

[Location Terms:](#)

Additional Criteria

[Gender:](#)

☐ Child (birth–17)

[Age Group:](#) ☐ Adult (18–65)

17 studies found for: gastric | ramucirumab
Modify this search | How to Use Search Results

List By Topic On Map Search Details

+ Show Display Options

Download

Subscribe to RSS

☐ Include only open studies ☐ Exclude studies with Unknown status

Rank	Status	Study
1	Active, not recruiting Has Results	<u>Study of IMC-1121B (Ramucirumab) With Best Supportive Care in Participants With Gastric Cancer and Adenocarcinoma</u> Conditions: Gastric Cancer; Adenocarcinoma Interventions: Biological: IMC-1121B (ramucirumab); Drug: Placebo; Other: Best Supportive Care (BSC)
2	Recruiting	<u>A Phase 2 Study of Ramucirumab (LY3009806) in Participants With Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Cancer</u> Conditions: Gastric Adenocarcinoma; Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Intervention: Drug: Ramucirumab
3	Active, not recruiting	<u>A Study of Ramucirumab Combination Therapy in Japanese Participants Who Have Advanced Stomach Cancer</u> Condition: Stomach Neoplasms Interventions: Drug: Ramucirumab; Drug: Capecitabine; Drug: Cisplatin; Drug: S-1; Drug: Oxaliplatin
4	Recruiting	<u>A Study of Ramucirumab (LY3009806) in Combination With Paclitaxel in Participants With Gastric Cancer</u> Conditions: Gastric Adenocarcinoma; Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Interventions: Drug: Ramucirumab; Drug: Paclitaxel
5	Completed Has Results	<u>A Study of Ramucirumab in Participants With Gastric, Esophageal, and Gastroesophageal Cancer</u> Conditions: Stomach Cancer; Esophageal Cancer Interventions: Biological: Ramucirumab; Drug: Placebo; Drug: Oxaliplatin; Drug: Leucovorin; Drug: 5-Fluorouracil
6	Active, not recruiting Has Results	<u>A Study of Paclitaxel With or Without Ramucirumab (IMC-1211B) in Metastatic Gastric Adenocarcinoma</u> Condition: Gastric Cancer Interventions: Biological: Ramucirumab (IMC-1211B) DP; Drug: Placebo; Drug: Paclitaxel
7	Recruiting	<u>A Study of Ramucirumab Plus Pembrolizumab in Participants With Gastric or GEJ Adenocarcinoma, NSCLC or</u>



DIVERGENT POSITION EXPRESSED BY CHMP MEMBERS

Some members of the CHMP expressed a divergent position as follows:

Monotherapy Indication

The MAA presented the REGARD study to support the use of Cyramza as monotherapy in second line gastric cancer.

The Applicant justified the placebo control by the fact that chemotherapy was not an accepted standard in this setting when the study was initiated. Patients were not selected on their non-eligibility to any treatment. Indeed, at progression, 33% of patients received chemotherapy (third line) when disease progression is expected to have further lowered the acceptability of chemotherapy.

This may indicate that much more than one third of enrolled patients would have been amenable to an active treatment on second line, at time of randomization and were thus under-treated with placebo. This considerably weakens the evidence brought by the REGARD to show a benefit with Cyramza monotherapy in the whole included population. In addition, any conclusion limited to patients not eligible to chemotherapy would be hazardous since the exact representation of this subgroup in the REGARD study is unknown and necessarily inferior to 66%.

In contrast, the RAINBOW study demonstrated a modest benefit over chemotherapy when Cyramza is



Qualità delle evidenze

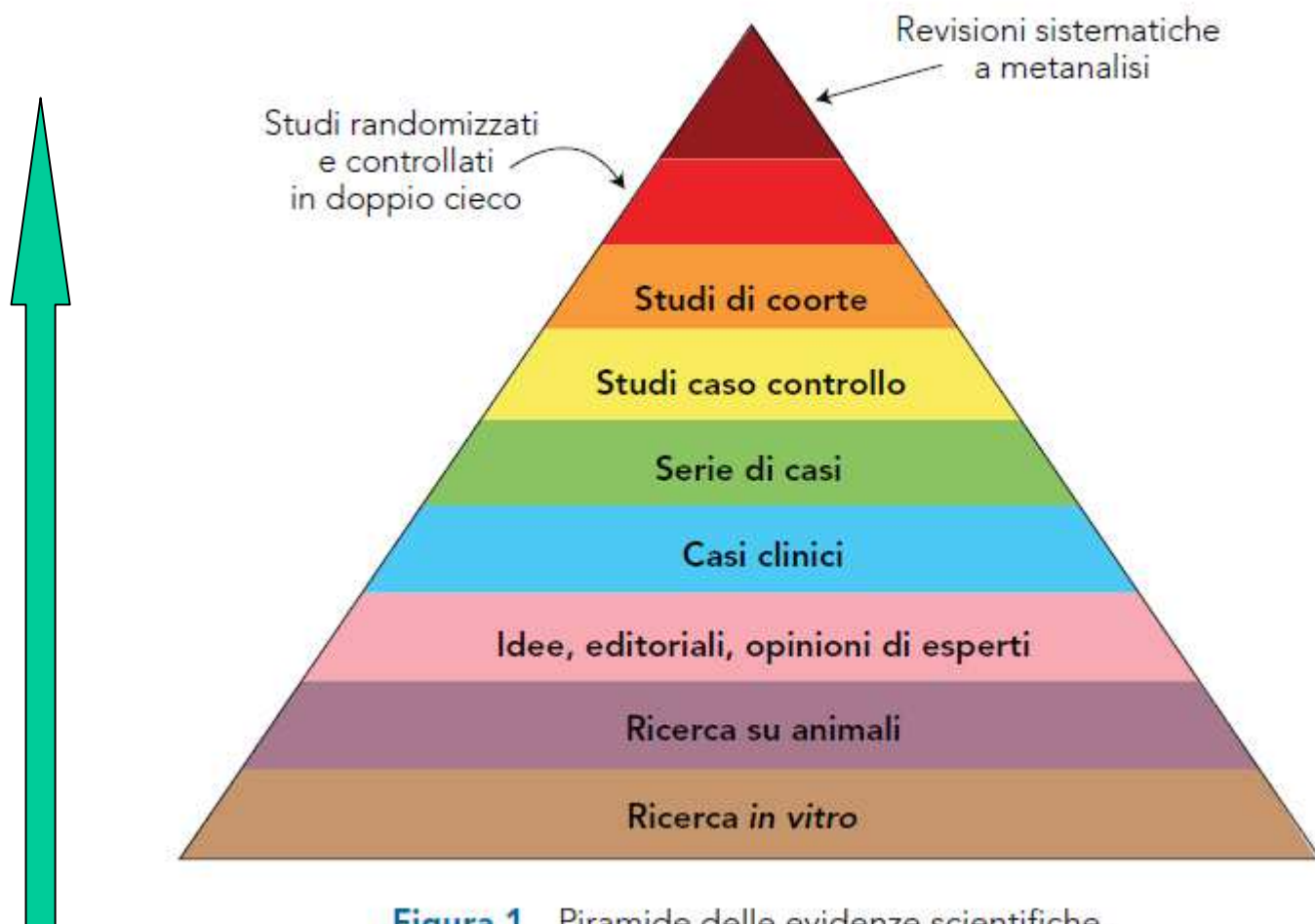


Figura 1 Piramide delle evidenze scientifiche.

Revisioni sistematiche

Le RS sono veri e propri progetti di ricerca che sintetizzano e valutano criticamente in un unico documento gli esiti di tutti gli studi sperimentali condotti riguardo ad un determinato e ben definito quesito clinico o intervento sanitario.

Per ridurre al minimo i rischi di distorsione i revisori si avvalgono, in ogni fase del processo di elaborazione, di un metodologia scientifica standardizzata.

Dal momento che le RS sono per natura retrospettive, esse devono essere basate su un dettagliato ed esaustivo protocollo di ricerca.

Tappe fondamentali da esplicitare nel protocollo:

- ✓ Definizione del quesito
- ✓ Ricerca sistematica delle fonti
- ✓ Valutazione della qualità metodologica degli studi eleggibili
- ✓ Discussione delle ragioni di concordanza e discordanza tra i risultati dei diversi studi.



Revisioni sistematiche / Meta-analisi

Nell'ambito di una RS (se sussistono le condizioni di similarità tra tipologia di pazienti e di trattamenti indagati) può venire realizzata una meta-analisi, cioè una combinazione quantitativa pesata dei risultati dei singoli studi.

Una RS non si conclude quindi forzatamente con una meta-analisi.

Là dove è prevalente un alto grado di eterogeneità degli studi può essere fuorviante sviluppare una meta-analisi. In questi casi la RS dovrebbe privilegiare un approccio qualitativo.

Validità metodologica e rilevanza clinica delle pubblicazioni identificate

Per la compilazione delle review sistematiche e metanalisi esistono criteri metodologici standardizzati.

Per valutarne la validità occorre accertarsi che:

- descrivano le caratteristiche principali degli studi inclusi e ne valutino l'omogeneità
- siano esplicitati:

Metodo adottato per il reperimento degli studi

Criteri di inclusione degli studi

Criteri usati per valutare la qualità degli studi



**Il gold-standard per gli studi di efficacia
è rappresentato dagli
studi clinici controllati
randomizzati in doppio cieco (RCT)**

Randomized controlled trial

È sempre presente un gruppo di controllo

L'assegnazione dei soggetti ai gruppi è casuale

Sono considerati gli studi ottimali per la medicina basata sulle evidenze e sono raccomandati per la costituzione delle linee guida

Non sempre la qualità con cui questi studi sono riportati è ottimale



Punti chiave di uno studio clinico

- Randomizzazione
- Cecità
- Tipologia del trattamento
- Criteri di inclusione ed esclusione
- Misure di esito (principali, secondarie)
- Dimensione e rappresentatività del campione
- Potenza dello studio (di solito 80-90%)
- Significatività statistica e rilevanza clinica
- Risultati (analisi ITT, per protocol)
- Sicurezza
- Compliance
- Tipo di follow up



Principali limiti degli studi clinici

- Numerosità del campione non adeguata
- Il controllo non rappresenta il gold standard
- Uso di end-point “surrogati” (misure di esito non clinicamente rilevanti)
- Uso di end-point “compositi” (rilevanza clinica diversa)
- Metodologicamente carenti (non condotti secondo il principio dell'intention-to-treat, dell'allocation concealment e della rilevazione in cieco dei risultati)
- Follow-up breve
- Spesso si tratta di studi non randomizzati
- Conflitto di interessi o grant da parte delle ditte produttrici
- Criteri di selezione restrittivi - Scarsa validità esterna
- Analisi per sottogruppi non esplicitate prima di iniziare lo studio
- Dati di safety poco esaustivi



I farmaci approvati che tipo di beneficio hanno dimostrato?

- Tendenza delle ditte a condurre studi clinici con **endpoint surrogati**, perché sono più **veloci**
- Tendenza delle Agenzie Regolatorie (FDA/EMA) di approvare i farmaci sempre più velocemente, attraverso **procedure accelerate**, accettando anche studi con endpoint surrogati
- Molti farmaci approvati sono **farmaci ad alto costo**



Molti nuovi farmaci ad alto impatto sono introdotti sul mercato dopo aver dimostrato un beneficio clinico sulla base di **endpoint surrogati**

Ricaduta sugli outcome importanti?



Necessità di alzare la soglia di efficacia per l'approvazione da parte delle autorità regolatorie.

Sobrero et al. JCO 2009



REGIONE DEL VENETO

Gli algoritmi di ESMO e ASCO per misurare l'entità del beneficio atteso dalle nuove terapie

Annals of Oncology 26: 1547–1573, 2015

doi:10.1093/annonc/mdv249

Published online 30 May 2015

A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS)

N. I. Cherny^{1*}, R. Sullivan², U. Dafni³, J. M. Kerst⁴, A. Sobrero⁵, C. Zielinski⁶, E. G. E. de Vries⁷ & M. J. Piccart^{8,9}

¹Cancer Pain and Palliative Medicine Service, Department of Medical Oncology, Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem, Israel; ²Kings Health Partners Integrated Cancer Centre, King's College London, Institute of Cancer Policy, London, UK; ³University of Athens and Frontiers of Science Foundation-Hellas, Athens, Greece; ⁴Department of Medical Oncology, Antoni van Leeuwenhoek Hospital; ⁵Department of Medical Oncology, IRCCS San Martino IST, Genova, Italy; ⁶Division of Oncology, Medical University Vienna, Vienna, Austria; ⁷Department of Medical Oncology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands; ⁸Jules Bordet Institute, Université libre de Bruxelles, Brussels, Belgium; ⁹Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, The Netherlands

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ASCO SPECIAL ARTICLE

American Society of Clinical Oncology Statement: A Conceptual Framework to Assess the Value of Cancer Treatment Options

Lowell E. Schnipper, Nancy E. Davidson, Dana S. Wollins, Courtney Tyne, Douglas W. Blayney, Diane Blum, Adam P. Dicker, Patricia A. Ganz, J. Russell Hoverman, Robert Langdon, Gary H. Lyman, Neal J. Meropol, Therese Mulvey, Lee Newcomer, Jeffrey Peppercorn, Blase Polite, Derek Raghavan, Gregory Rossi, Leonard Saltz, Deborah Schrag, Thomas J. Smith, Peter P. Yu, Clifford A. Hudis, and Richard L. Schilsky

Tabella I. Parametri per la valutazione del beneficio terapeutico netto delle terapie oncologiche secondo gli algoritmi ESMO¹ e ASCO⁷.

Algoritmo	Beneficio terapeutico	Parametro principale	Peso	Parametri secondari	Peso
Terapie potenzialmente curative					
ESMO	A-B importante C	OS	A-C	Nessuno	
		DFS se OS non matura	A-C		
ASCO	0-100	OS	16-80	Tossicità (EA di grado 3-5)	Variabile da -20 (maggiore incidenza EA) a +20 (minore incidenza)
		DFS se OS non matura	0-60		
Terapie non curative					
ESMO ^a	4-5 importante 1-3	OS, se criterio primario dello studio clinico	1-4	Tossicità (EA grado 3-4) QoL	+1 se minore incidenza o miglioramento benessere
		PFS, se criterio primario dello studio clinico	1-3	Tossicità (EA grado 3-4) QoL	Variabile da -1 a +1
ASCO	0-130	OS	16-80	Tossicità (EA di grado 3-5)	Variabile da -20 (maggiore incidenza EA) a +20 (minore incidenza)
		PFS se OS non disponibile	11-55	Terapia palliativa	+10
		RR se OS o PFS non disponibile	8-40	Periodo libero da trattamento	0-20

a) Nel caso di studi in cui il criterio primario dello studio clinico sia la valutazione della tossicità o della QoL, una riduzione, il loro miglioramento associato ad una non inferiorità o superiorità di PFS od OS corrisponde a 4 punti, mentre il miglioramento sintomatologico senza impatto positivo sulla QoL corrisponde a 3 punti.

Se l'obiettivo primario dello studio è la RR, il punteggio può variare da 1 a 2.

Gianluigi Casadei. R&P 2015; 31: 195-197

Table 2. Maximal preliminary scores

Treatments with curative intent (form 1)

>5% improvement of survival at ≥ 3 -year follow-up

Improvements in DFS alone HR < 0.60 (primary end point) in studies without mature survival data

Treatments with non-curative intent (form 2)

Primary outcome OS (form 2a)

Control ≤ 12 months

HR ≤ 0.65 AND gain ≥ 3 months OR

Increase in 2-year survival alone $\geq 10\%$

Control > 12 months

HR ≤ 0.70 AND gain ≥ 5 months OR

Increase in 3-year survival alone $\geq 10\%$

Primary outcome PFS (form 2b)

Control ≤ 6 months

HR ≤ 0.65 AND gain ≥ 1.5 months

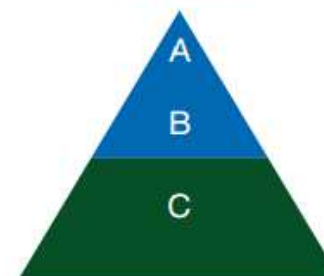
Control > 6 months

HR ≤ 0.65 AND gain ≥ 3 months

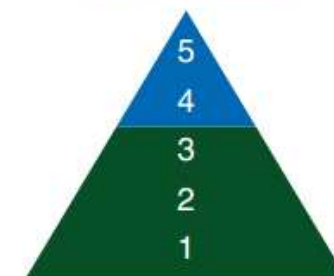
VENETO

ESMO MCBS evaluation

Curative



Non-curative



Curative-Evaluation form 1: for new approaches to adjuvant therapy or new potentially curative therapies

Non-curative-Evaluation forms 2a, b or c: for therapies that are not likely to be curative

Figure 3. Visualisation of ESMO-MCB scores for curative and non-curative setting. A & B and 5 and 4 represent the grades with substantial improvement.



Table 4. Field testing ESMO-MCBS v1.0: breast cancer

Breast cancer													
Medication	Trial name	Setting	Primary outcome	PFS control	PFS gain	PFS HR	OS control	OS gain	OS HR	QoL	Toxicity	ESMO-MCBS	Ref.
Chemotherapy ± trastuzumab	HERA	(Neo)adjuvant HER-2-positive tumours	DFS	2-year DFS 77.4%	8.40%	0.54 (0.43–0.67)						A	[56]
T-DMI versus lapatinib + capecitabine	EMILIA	Second-line metastatic after trastuzumab failure	PFS and OS	6.4 months	3.2 months	0.65 (0.55–0.77)	25 months	6.8 months	0.68 (0.55–0.85)	Delayed deterioration		5	[57, 58]
Trastuzumab + chemotherapy ± pertuzumab	CLEOPATRA	First-line metastatic	PFS	12.4 months	6 months	0.62 (0.52–0.84)	40.8 months	15.7 months	0.68 (0.56–0.84)	No improvement		4	[59–62]
Lapatinib ± trastuzumab	EGF104900	Third-line metastatic	PFS	2 months	1 months	0.73 (0.57–0.93)	9.5 months	4.5 months	0.74 (0.57–0.97)			4	[63, 64]
Capecitabine ± lapatinib		Second-line metastatic after trastuzumab failure	PFS	4.4 months	4 months	0.49 (0.34–0.71)			NS			3	[65]
Eribulin versus other chemotherapy	EMBRACE	Third-line metastatic after anthracycline and taxane	OS				10.6 months	2.5 months	0.81 (0.66–0.99)			2	[66]
Paclitaxel ± bevacizumab		First-line metastatic	PFS	5.9 months	5.8 months	0.60 (0.51–0.70)			NS	No improvement		2	[24]
Exemestane ± everolimus	BOLERO-2	Metastatic after failure of aromatase inhibitor (with PFS >6 months)	PFS	4.1 months	6.5 months	0.43 (0.35–0.54)			NS	No improvement		2	[67]

Costo rispetto alle alternative

- ✓ Confronto con il clinico e Linee Guida
- ✓ Modalità di somministrazione e posologia -> Scheda tecnica
- ✓ Durata del trattamento: dati da studio clinico o Scientific

Discussion EMA



Costo rispetto alle alternative

- ✓ Ulteriori condizioni negoziali: cost sharing e payment by result -> Determina AIFA, ditta farmaceutica.
- ✓ Nel caso di payment by result dallo studio clinico è possibile derivare la percentuale di pazienti non responder alla terapia.

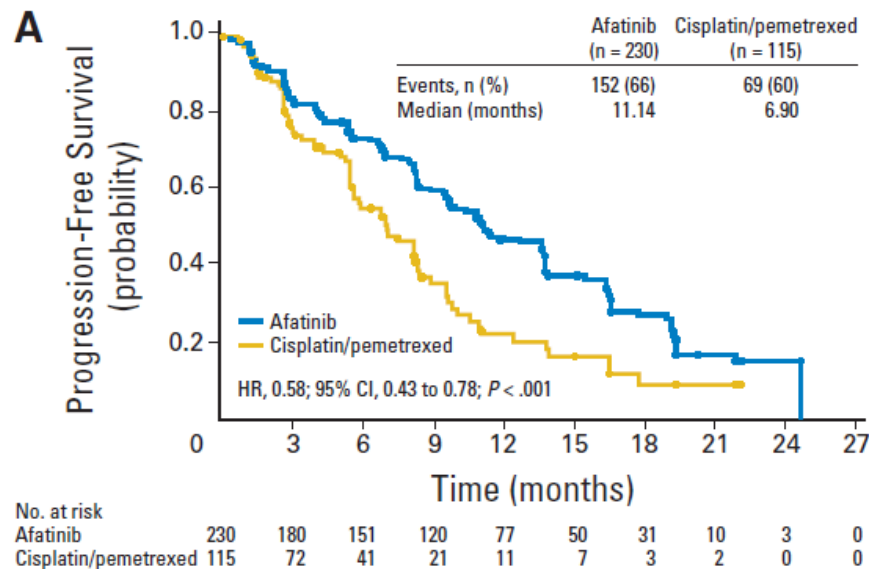




Tabella 1. Costo di regimi terapeutici alternativi in pazienti naïve agli inibitori tirosinchinasici del recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR-TKI) con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazione(i) attivante(i) l'EGFR.

Regime terapeutico	Schedula §	Durata trattamento	Costo totale al lordo degli sconti negoziali * ^Ω	Costo totale al netto degli sconti negoziali* ^Ω
Afatinib	40 mg/die	11 mesi	€ 21.700	€ 17.400
Ia linea Erlotinib + IIa linea cisplatino+pemetrexed	150 mg/die	10.4 mesi	€ 22.450	€ 20.300
	75 mg/m ² + 500 mg/m ² ogni 21 giorni	0.6 mesi	€ 2.500	€ 2.500
	Totale Ia linea e IIa linea			€ 22.800
Ia linea Gefitinib + IIa linea cisplatino+pemetrexed	250 mg/die	9.5 mesi	€ 23.000	€ 19.500
	75 mg/m ² + 500 mg/m ² ogni 21 giorni	1.5 mesi	€ 5.000	€ 5.000
	Totale Ia linea e IIa linea			€ 24.500

§ Si considera una superficie corporea di 1,8 m²

* Costo incluso di IVA 10%.

^Ω Ove presenti, sono stati considerati i costi di somministrazione, pari a € 343 ogni somministrazione.



Tabella 2. Costo di regimi terapeutici alternativi in pazienti naïve agli inibitori tirosinchinasici del recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR-TKI) con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazione(i) attivante(i) l'EGFR.

Regime terapeutico	Schedula §	Durata trattamento	Costo totale al lordo degli sconti negoziali* ^Ω	Costo totale al netto degli sconti negoziali* ^Ω
Afatinib	40 mg/die	11 mesi	€ 21.700	€ 17.400
Ia linea Erlotinib + IIa linea carboplatino+paclitaxel + bevacizumab	150 mg/die	10.4 mesi	€ 22.450	€ 20.300
	500 mg +175 mg/m ² + 7.5 mg/kg ogni 21 giorni	0.6 mesi	€ 1.200	€ 1.200
	Totale Ia linea e IIa linea			€ 21.500
Ia linea Gefitinib + IIa linea carboplatino+paclitaxel + bevacizumab	250 mg/die	9.5 mesi	€ 23.000	€ 19.500
	500 mg +175 mg/m ² + 7.5 mg/kg ogni 21 giorni	1.5 mesi	€ 2.000	€ 2.000
	Totale Ia linea e IIa linea			€ 21.500

§ Si considera una superficie corporea di 1,8 m²

* Costo incluso di IVA 10%

^ΩOve presenti, sono stati considerati i costi di somministrazione, pari a € 343 ogni somministrazione.



REGIONE DEL VENETO

Principali organizzazioni internazionali HTA

Scottish Medicines Consortium



NHS 60

National Institute for
Health and Clinical Excellence

HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ



Agencia de
Evaluación de
Tecnologías
Sanitarias

Canadian Agency for
Drugs and Technologies
in Health

Agence canadienne
des médicaments et des
technologies de la santé



Australian Government
Department of Health and Ageing

DI_{MDI}
medicalknowledge
German Institute of Medical
Documentation and Information

The German Agency for Health Technology Assessment (DAHTA)
- Assessment of Medical Procedures

Area Sanità e Sociale
Settore Farmaceutico – Protesica – Dispositivi medici



NICE (National Institute for Health and Care Excellence), organismo indipendente britannico, attivo dal 1999, responsabile della produzione di linee guida relative a:

- Promozione della salute pubblica e prevenzione delle malattie;
 - Tecnologie sanitarie (farmaci, dispositivi medici, trattamenti e procedure);
 - Trattamento di specifiche patologie.
-
- Le raccomandazioni si basano sulla revisione delle evidenze cliniche ed economiche.
-
- Valuta la costo efficacia della nuova tecnologia, che si considera positiva, se i benefici della salute sono superiore ai costi, misurati in termini di salute guadagnata (costo per QALY).



[News](#) [About](#) [Get involved](#) [Communities](#)

Find guidance

Choose a category to find guidance in your area:

[Conditions and diseases >](#)

[Health protection >](#)

[Lifestyle and wellbeing >](#)

[Population groups >](#)

[Service delivery, organisation and staffing >](#)

[Settings >](#)

NICE guidance

[By month](#)
[In development](#)
[Consultations](#)

Lists of NICE guidance, including published guidance, in development and consultations

- [All NICE guidelines](#)
- [Clinical guidelines](#)
- [Public health guidelines](#)
- [Social care guidelines](#)
- [Safe staffing guidelines](#)
- [Medicines practice guidelines](#)
- [Quality standards](#)
- [Technology appraisal guidance](#)
- [Interventional procedures guidance](#)
- [Medical technologies guidance](#)
- [Diagnostics guidance](#)
- [Highly specialised technologies guidance](#)

NICE advice

Critical assessment of evidence to help you make decisions. Advice, rather than formal NICE guidance.

- [Evidence summaries: Unlicensed or off-label medicines](#)
- [Key therapeutic topics](#)

Afatinib for treating epidermal growth factor receptor mutation-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer

NICE technology appraisal guidance [TA310] Published date: April 2014

Guidance

Tools and resources

Information for the public

Evidence

History

Overview

Guidance

Share Download

1 Guidance

2 The technology

3 The manufacturer's submission

4 Consideration of the evidence

5 Implementation

6 Recommendations for further research

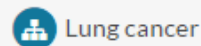
7 Review of guidance

8 Appraisal Committee members and NICE project team

9 Sources of evidence considered by the Committee

Changes after publication

About this guidance



Next >

Afatinib is recommended as a possible treatment for adults with [locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer](#) if:

- their cancer tests positive for the [epidermal growth factor receptor tyrosine kinase \(EGFR-TK\) mutation](#) and
- they have not had a type of drug called an [EGFR-TK inhibitor](#) before.

What does this mean for me?

If you have locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer as described above and your doctor thinks that afatinib is the right treatment, you should be able to have the treatment on the NHS.

Afatinib should be available on the NHS within 3 months of the guidance being issued.



Next >

LA HAS

> La HAS est une autorité publique indépendante qui contribue à la régulation du système de santé par la qualité. Elle exerce ses missions dans les champs de l'évaluation des produits de santé, des pratiques professionnelles, de l'organisation des soins et de la santé publique.

ÉVALUATION & RECOMMANDATION

> La HAS évalue d'un point de vue médical et économique les produits, actes, prestations et technologies de santé, en vue de leur admission au remboursement. Elle élabore des recommandations sur les stratégies de prise en charge.

ACCRÉDITATION & CERTIFICATION

> La HAS certifie les établissements de santé et accrédite les praticiens de certaines disciplines afin d'évaluer et d'améliorer la qualité des soins et la sécurité des patients dans les établissements de santé et en médecine de ville.

OUTILS, GUIDES & MÉTHODES

> La HAS met à votre disposition des guides, méthodes et outils pour vous permettre de mettre en oeuvre vos projets.



Déclarations d'intérêts
application en maintenance

[Lire la suite](#)

Devenez expert
auprès de la HAS

La Haute Autorité de Santé recherche des **experts** pour ses groupes de travail et des **experts visiteurs**

Rechercher
par maladie

> [Agrandir la silhouette](#)

Accéder
aux parcours de santé

ACTUALITÉS Dernières publications



Lancement de la semaine de la sécurité des patients avec les usagers et résultats des indicateurs nationaux

24/11/2015

Trisomie 21 : de nouveaux tests appellent la révision des modalités de dépistage actuelles
18/11/2015

En France, toutes les femmes enceintes, quel que soit leur âge, sont informées de la possibilité de recourir au dépistage combiné de la trisomie 21 au premier trimestre de la grossesse. De nouveaux te...

Arrivée des usagers à la CT et à la CNEDIMTS
18/11/2015

La HAS a procédé au renouvellement de la composition de deux de ses commissions réglementaires : la commission de la Transparence (CT) et la commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS). Ces membres sont nommés pour 3 ans. Depuis fin 2014, les membres de la CT et de la CNEDIMTS...

ACCÈS DIRECT

> Bulletin Officiel de la HAS

> Informations grand public

> Espace Presse

> Événements

VIDÉO

La HAS en Action - 2005-2015

sur la qualité
des soins

dans les établissements
de santé ?



Le Webzine de la HAS



Découvrez la **nouvelle formule** de notre web magazine. L'information médicale décryptée.

Recevez l'Actu du Webzine

In Francia la negoziazione di prezzo e rimborso avviene in due step differenti

Oltre che per la rilevanza della patologia e per la dimensione della popolazione target, il farmaco viene valutato sulla base del suo rischio beneficio assoluto (service medical rendu) dalla Commission de la Transparence dell'Haute Autorité de Santé.

Sulla base di questa valutazione, si deciderà sulla rimborsabilità ed entità delle eventuali compartecipazioni richieste ai pazienti.

Nel secondo step la stessa commissione valuta il valore terapeutico aggiunto, preso poi in considerazione nella negoziazione dei prezzi gestita dal Comité Economique des Produits de Santé.



Beneficio terapeutico secondo HAS-France (Amélioration du Service Médical Rendu, ASMR)

Prodotto / trattamento: migliora lo stato clinico dei pazienti rispetto ai trattamenti disponibili?

I	Significativo
II	Importante
III	Moderato
IV	Minore
V	Assenza di miglioramento

**Beneficio terapeutico
valutato in termini di
efficacia e/o di
riduzione di effetti
indesiderati**

Nessun migliormento : possibile rimborsabilità ma prezzo inferiore alle alternative

Migliormento (I - IV): Possibilità di un prezzo superiore alle alternative

Devenez Expert auprès de la HAS

La HAS recherche des experts pour ses groupes de travail

Évaluation & Recommandation

- > Déposer un dossier d'évaluation d'un médicament
- > Les études post-inscriptions
- > Déposer une demande de rencontre précoce
- > Évaluation Médico-économique

La HAS

- > Commission de la Transparence
- > Commission Évaluation Économique et de Santé Publique

✓ Accréditation & Certification

- > Certification de la visite médicale

Outils, Guides & Méthodes

- > Prise en charge médicamenteuse
- > Épreuves Classantes Nationales (ECN)

Agenda

- > Commission de la transparence - Réunion du 2 décembre 2015
- > Commission de la transparence - Réunion du 25 novembre 2015
- > Commission de la transparence - Réunion du 18 novembre 2015



Avis sur les Médicaments

GIOTRIF (afatinib), inhibiteur de tyrosine kinase

Substance active (DCI)

> dimaléate d'afatinib

CANCEROLOGIE - Nouveau médicament

Nature de la demande

Inscription

Avis de la CT du 19 février 2014

Pas d'avantage clinique démontré dans la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique avec mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR par rapport aux autres inhibiteurs de tyrosine kinase

- GIOTRIF a l'AMM en monothérapie dans le traitement des patients adultes naïfs d'inhibiteur de tyrosine kinase (TKI) anti EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique) atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), localement avancé ou métastatique, qui présente une (des) mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR.
- Les données d'efficacité et de tolérance disponibles sont issues d'une comparaison versus une chimiothérapie à base de sels de platine. On ne dispose pas de données comparatives par rapport aux autres inhibiteurs de tyrosine kinase disponibles (gefitinib, erlotinib).

Service Médical Rendu (SMR)

Important

Le service médical rendu par GIOTRIF est important dans le traitement de première intention du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique avec mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR.

Amélioration du service médical rendu (ASMR)

V (absence)

GIOTRIF n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR en première ligne.

Documents

- > [GIOTRIF 19022014_AVIS_CT13272](#) (984,64 Ko)
- > [GIOTRIF SYNTHÈSE CT13272](#) (186,02 Ko)

Version Anglaise

- > [GIOTRIF CT13272 VERSION ANGLAISE](#) (253,7 Ko)

Code ATC

> L01XE13



Abonnez-vous aux alertes e-mails

Abonnez-vous à nos lettres d'information électroniques


Le Webzine de la HAS

L'information médicale décryptée.

TAGS

- > Cancer de l'appareil respiratoire
- > Traitement médicamenteux

Rechercher un médicament

nom, substance, code

Rechercher

Médicaments - Dernières publications

- > DACRYOSERUM
- > LOCERYL
- > CLARADOL CAFEINE
- > SIROCTID
- > DACUDOSSES
- > ZEFFIX

CONSULTEZ LES PHARMACIES
AUTORISÉES À VENDRE DES
MÉDICAMENTS SUR INTERNET



[About SMC](#)

[SMC Advice](#)

[Submission Process](#)

[Public Involvement](#)

[Scottish Antimicrobial Prescribing Group](#)



Search SMC

[Search](#)

[Help on how to improve your search.](#)

SMC Advice

Latest Advice

- › atazanavir & cobicistat (Evotaz)
- › bevacizumab (Avastin)
- › edoxaban (Lixiana)
- › edoxaban (Lixiana)
- › everolimus (Certican)
- › pembrolizumab (Keytruda)
- › pembrolizumab (Keytruda)
- › raltegravir (Isentress)
- › raltegravir (Isentress)
- › regorafenib (Stivarga)
- › tiotropium/olodaterol (Spiolto Respimat)
- › triamcinolone hexacetonide

Briefing Note

A monthly Briefing Note is produced to provide a summary of SMC advice. It is written to help members of the media and other interested groups understand the work and advice of the Scottish

SMC's Changing Process

Feedback on our changing process

At our recent public involvement event, Working in Partnership to Capture the Patient and Carer Voice, our colleagues from the Scottish Health Council asked delegates for feedback on what they thought of the changes SMC has made. You can find out what they thought by watching the short film below.



- Lo Scottish Medicine Consortium è stato fondato nel 2001 ed associa i 14 Comitati Sanitari della Scozia. Il suo compito è quello di produrre raccomandazioni relativamente ai nuovi farmaci commercializzati, alle nuove indicazioni e alle nuove formulazioni per il Ministero della Salute (NHS) e le Commissioni Terapeutiche presenti in Scozia.
- Sono previste tre possibili decisioni relative all'impiego del nuovo farmaco: accettato, accettato per un ristretto uso o non raccomandato.
- I principali criteri su cui si basano le sue sono:
 - efficacia clinica e sicurezza del nuovo farmaco rispetto alle alternative terapeutiche principali
 - valutazione del costo efficacia del farmaco

afatinib (Giotrif)

[SMC Advice Directory](#)[Briefing Note](#)[Patient Access Schemes](#)[Forthcoming Submissions](#)

Advice

following a full submission

afatinib (Giotrif®) is accepted for use within NHS Scotland.

Indication under review: As monotherapy, for the treatment of epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor-naïve adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating EGFR mutation(s).

In two phase III studies, in patients with EGFR mutation positive adenocarcinoma of the lung, afatinib was significantly superior to the chemotherapy regimen comparators for the primary endpoint of progression free survival. Overall survival data are immature. A mixed treatment comparison provides indirect comparative data versus other tyrosine kinase inhibitors.

This SMC advice takes account of the benefits of a Patient Access Scheme (PAS) that improves the cost-effectiveness of afatinib. This SMC advice is contingent upon the continuing availability of the Patient Access Scheme in NHS Scotland or a list price that is equivalent or lower.

[▶ !\[\]\(8bb9dd9293efd2d5579806e92a07fab2_img.jpg\) Detailed Advice \(PDF\)](#)[▶ Briefing Note](#)

Drug Details

Drug Name:	afatinib (Giotrif)
SMC Drug ID:	920/13
Manufacturer:	Boehringer Ingelheim Ltd
Indication:	As monotherapy, for the treatment of epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor-naïve adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating EGFR mutation(s).
BNF Category:	8. Malignant disease and immunosuppression
Sub Category:	8.1 Cytotoxic drugs
Submission Type:	Full submission
Status:	Accepted
Date Advice Published:	10 March 2014

Indirizzi web utili

Banche dati primarie: contengono gli articoli originali pubblicati sulle principali riviste biomediche.

MEDLINE, Pubmed: www.ncbi.nlm.nih.gov/Pubmed: banca dati prodotta dalla US National Library of Medicine

EMBASE, The Excerpta medica Database: www.embase.com: banca dati bibliografica specializzata nei settori della farmacologia e tossicologia

CINAHL, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literat: <http://libraries.uvm.edu/dana/guides/info/cinahl.html>
database dedicato alle scienze infermieristiche, a cura dell'American Nurses Association and National League for Nursing

Banche dati secondarie: sono sintesi e valutazioni delle conoscenze disponibili su specifici argomenti revisioni sistematiche di pubblicazioni originali e le linee-guida basate sulle prove di efficacia.

Cochrane library: www.cochrane.org: pubblicazione elettronica composta di molti database: dove si possono reperire RCT, revisioni sistematiche, HTA, valutazioni economiche, etc.

Banche dati di linee guida:

National Institute for Clinical Excellence (NICE): <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=guidelines.completed> (UK)

National Guideline Clearinghouse, banca dati prodotta dall'AHRQ, AMA, AAHP: www.guideline.gov (USA)

The National Library of Medicine Health Services/ Technology Assess. Text (HSTAT) Collection:
<http://hstat.nlm.nih.gov> comprende diversi database

Programma Nazionale Linee Guida, banca dati che nasce sotto la responsabilità dell'ISS: www.pnlg.it (Italia)

Center for disease and control prevention guidelines: www.cdc.gov (USA)

Clinical practice guidelines infobase a cura del CMA: <http://mdm.ca/cpgsnew/cpgs/index.asp> (Canada)

Organizzazioni internazionali di HTA:

INAHTA- International Network of Agencies for HTA: www.inahta.org (varie nazioni)

HTAi - Health Technology Assessment International: www.htai.org (varie nazioni)

AHRQ - Agency for Health Care Research and Quality: www.ahrq.gov (USA)

NCCHTA - National Coordinating Centre for HTA: <http://www.ncchta.org> (UK)

NZHTA - New Zealand HTA: <http://nzhta.chmmeds.ac.nz> (Nuova Zelanda)

NICE - National Institute for Clinical Excellence: <http://www.nice.org.uk>; <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=32274> (UK)

ANAES - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé: www.has-sante.fr (Francia)

AHFMR - Alberta Heritage Foundation for Medical Research: www.ahfmr.ab.ca (Canada)

CCOHTA - Canadian Coordinating Office for HTA: www.cadth.ca (Canada)

AETS - Agencia de Evaluacion de Tecnologias Sanitarias: www.isciii.es (Spagna)

MSAC - Medical Services Advisory Committee: <http://www.msac.gov.au/> (Australia)

SBU - Swedish Council on Technology Assessment in Health Care: <http://www.sbu.se/en/Home/> (Svezia)

Siti di carattere istituzionale:

www.ministerosalute.it

www.nice.org.uk

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/j_5/accueil

www.fda.gov

Legenda: AMA: American Medical Association; AHRQ: Agency for Healthcare Research and Quality; CMA: Canadian Medical Association; AAHP: American Association for Health Plans.



Alcuni suggerimenti....

- ✓ documentare accuratamente e riportare tutto il processo di ricerca
- ✓ listare tutti i database ricercati
- ✓ riportare tutte le strategie di ricerca adottate nei database
- ✓ annotare la data dell'ultima ricerca fatta per ogni database
- ✓ annotare eventuali restrizioni riguardanti tipologia di studio ricercata (RCT, review, meta-analysis,..), anni, etc
- ✓ listare qualsiasi altra fonte consultata (es. internet, ditte, organizzazioni, etc)

...utili per evitare di ripetere le ricerche!