



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: RAMUCIRUMABUM

INDICAȚIE: monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu carcinom hepatocelular în stadiu avansat sau nerezecabil cu o valoare a alfa fetoproteinei serice (AFP) \geq 400 ng/ml, care au fost tratați anterior cu sorafenib

Data depunerii dosarului

23.02.2021

Numărul dosarului

4193

PUNCTAJ: 95





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Ramucirumabum

1.2. DC: Cyramza 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.3 Cod ATC: L01XC21

1.4 Data eliberării APP: 19.12.2014

1.5. Deținătorul de APP: Eli Lilly Nederland B.V.Olanda

1.6. Tip DCI: DCI cunoscută cu indicație terapeutică nouă

1.7. Forma farmaceutică: concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrație	10 mg/ml
Calea de administrare	Intravenoasă în perfuzie lentă după diluare
Mărimea ambalajului	Ambalaj x 2 flacoane a 10 ml

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1165 din 24.06.2020 :

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	3.686,58 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	184,329 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Cyramza în monoterapie este indicat în tratamentul pacienților adulți cu carcinom hepatocelular în stadiu avansat sau nerezecabil cu o valoare a alfa fetoproteinei serice (AFP) \geq 400 ng/ml, care au fost tratați anterior cu sorafenib.	Doza recomandată de ramucirumab în monoterapie este de 8 mg/kg la interval de 2 săptămâni.	Se recomandă continuarea tratamentului până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Grupuri speciale de pacienți

Vârstnici

În studiile pivot au existat dovezi restrânse că pacienții cu vârsta \geq 65 de ani sunt expuși unui risc crescut de evenimente adverse comparativ cu pacienții cu vârsta sub 65 de ani. Nu se recomandă reducerea dozei.

Insuficiență renală



Nu s-au efectuat studii formale cu Cyramza la pacienții cu insuficiență renală. Datele clinice sugerează că nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă. Nu se recomandă reducerea dozei.

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii formale cu Cyramza la pacienții cu insuficiență hepatică. Datele clinice sugerează că nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Nu sunt disponibile date privind administrarea ramucirumab la pacienți cu insuficiență hepatică severă. Nu se recomandă reducerea dozei.

Populația pediatrică

Siguranța și eficacitatea Cyramza la copii și adolescenți (cu vârsta <18 ani) nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date. Ramucirumab nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicațiile neoplasm gastric în stadiu avansat sau adenocarcinom gastro-esofagian, adenocarcinom al colonului și rectului, carcinom pulmonar și carcinom hepatocelular.

2. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe evaluarea beneficiului terapeutic - HAS

Conform avizului publicat de Comisia de Transparență la data de 27 mai 2020, laboratorul LILLY FRANCE nu solicită includerea medicamentului CYRAMZA 10 mg/ml (ramucirumab) în această indicație și reamintește că acest medicament nu este rambursabil pentru indicația: „monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom hepatocelular avansat sau nerezecabil cu o valoare a alfa fetoproteinei serice ≥ 400 ng/ml, care au fost tratați anterior cu sorafenib”.

2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate

2.2.1. NICE

NICE nu poate face o recomandare cu privire la ramucirumab (Cyramza) pentru tratarea carcinomului hepatocelular nerezecabil la adulții tratați anterior cu sorafenib, deoarece Lilly nu a furnizat dovezile necesare.

Compania a confirmat că nu intenționează să facă o depunere pentru evaluare, deoarece este puțin probabil ca terapia cu Ramucirumab să constituie o utilizare rentabilă a resurselor NHS.

2.2.2. SMC

În absența unei solicitări pentru evaluare din partea titularului autorizației de punere pe piață, Ramucirumab (Cyramza) nu este recomandat pentru utilizare în cadrul NHS Scotland.

2.2.3. IQWiG

Conform raportului de evaluare actualizat, publicat pe site-ul IQWiG, la data de 02.12.2019 și a anexei actualizate publicate la data de 20.03.2020, IQWiG menține decizia de **benefiu suplimentar considerabil** al tratamentului cu DC Cyramza, pentru indicația terapeutică de la punctul 1.9.

2.2.4. G-BA

La data de 16.04.2020, a fost publicată în Monitorul Federal decizia G-BA referitoare la Directiva privind medicamentele/Anexa XII: Ramucirumab (nou domeniu de aplicare: carcinom hepatocelular), conform căreia a fost



modificat beneficiul acordat de IQWIG, în **beneficiu suplimentar minor** al tratamentului cu DC Cyramza, pentru indicația terapeutică de la punctul 1.9.

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în 8 - 13 state membre ale UE și Marea Britanie

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Ramucirumabum este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9. în **9** state membre ale Uniunii Europene, după cum urmează: Austria, Cipru, Republica Cehă, Danemarca, Germania, Luxemburg, Malta, Slovacia și Ungaria.

3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente:

(i) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă

Solicitantul a depus la dosar autorizația studiului clinic REACH, protocol: IMCL CP12-0919, desfășurat în 5 clinici de pe teritoriul României, respectiv: Institutul Oncologic „Prof.Dr.Alex.Trestioreanu”, Clinica Radioterapie II, București, Institutul Oncologic „Prof.Dr.Ion Chiricuță”, Radioterapie I, Cluj-Napoca, Institutul Clinic de Boli Digestive și Transplant Hepatic Fundeni, Clinica de Gastroenterologie III, București, Oncoteramed SRL, Oncologie Medicală, Alexandria, Centrul de Oncologie Medicală SCM, Iași.

Studiul **REACH** a fost un studiu multicentric, de fază 3, randomizat, care a evaluat siguranța și eficacitatea ramucirumabului administrat sub formă de perfuzie intravenoasă în doză de 8 mg/kg la fiecare 2 săptămâni plus cea mai bună terapie suportivă, dublu orb, placebo controlat (placebo plus BSC), prin comparație, la pacienții cu carcinom hepatocelular. În studiu au fost înrolați pacienți din 154 de centre din 27 de țări.

Pacienții eligibili selectați au avut vârsta de 18 ani sau mai mult, prezentau carcinom hepatocelular în stadiul C, conform clasificării Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), sau în stadiul B, fiind refractari sau inapți pentru terapia locoregională, prezentau un scor Child-Pugh A al bolii hepatice, statutul de performanță ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 sau 1 și care au primit anterior sorafenib (tratamentul a fost oprit din cauza progresiei bolii sau intoleranței) și au avut parametrii biochimici și hematologici adecvați.

Pacienților li s-a administrat fie ramucirumab 8 mg/kg, fie placebo, intravenos, timp de 1 h, la fiecare 2 săptămâni, până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau retragerea consimțământului. Toți pacienții au primit BSO. Pacienții au fost randomizați în raport 1:1 în brațul experimental (ramucirumab plus BSC) și brațul de control (placebo plus BSC).

Obiectivul principal al studiului a fost supraviețuirea generală, definită ca timpul de la randomizare la decesul din orice cauză.

În studiul REACH au fost înscriși 8 pacienți români, câte 4 în cele 2 brațe de tratament.

Din cei 8 pacienți români cuprinși în studiu, 7 pacienți au decedat pe parcursul studiului, 3 dintre aceștia au fost incluși în brațul Ramucirumab plus BSC, ceilalți 4 pacienți fiind incluși în brațul Placebo plus BSC. Cauza decesului a fost progresia bolii.

Rezumatul valorilor supraviețuirii generale este prezentat în tabelul nr.1, precum și curbele Kaplan-Meier ale SG (figura 1).

Tabelul nr.1. Rezultatele supraviețuirii globale – studiul REACH

	Ramucirumab N = 283	Placebo N = 282	Treatment Effect/Difference
Number of deaths, n (%)	218 (77.0)	224 (79.4)	
Number censored, n (%)	65 (23.0)	58 (20.6)	
Median survival (95% CI), months	9.17 (8.05, 10.64)	7.62 (6.01, 9.33)	1.54
Log-rank p-value (2-sided) stratified ^a	0.1391		
Hazard ratio (95% CI) stratified ^{b, c}	0.866 (0.717, 1.046)		
Survival rate (95% CI) ^c , %			
6-month	65.46 (59.48, 70.79)	56.13 (50.00, 61.80)	9.33 (1.15, 17.52)
12-month	39.70 (33.80, 45.52)	33.88 (28.26, 39.58)	5.82 (-2.36, 13.99)

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; N = number of randomized patients; n = number of patients in category.

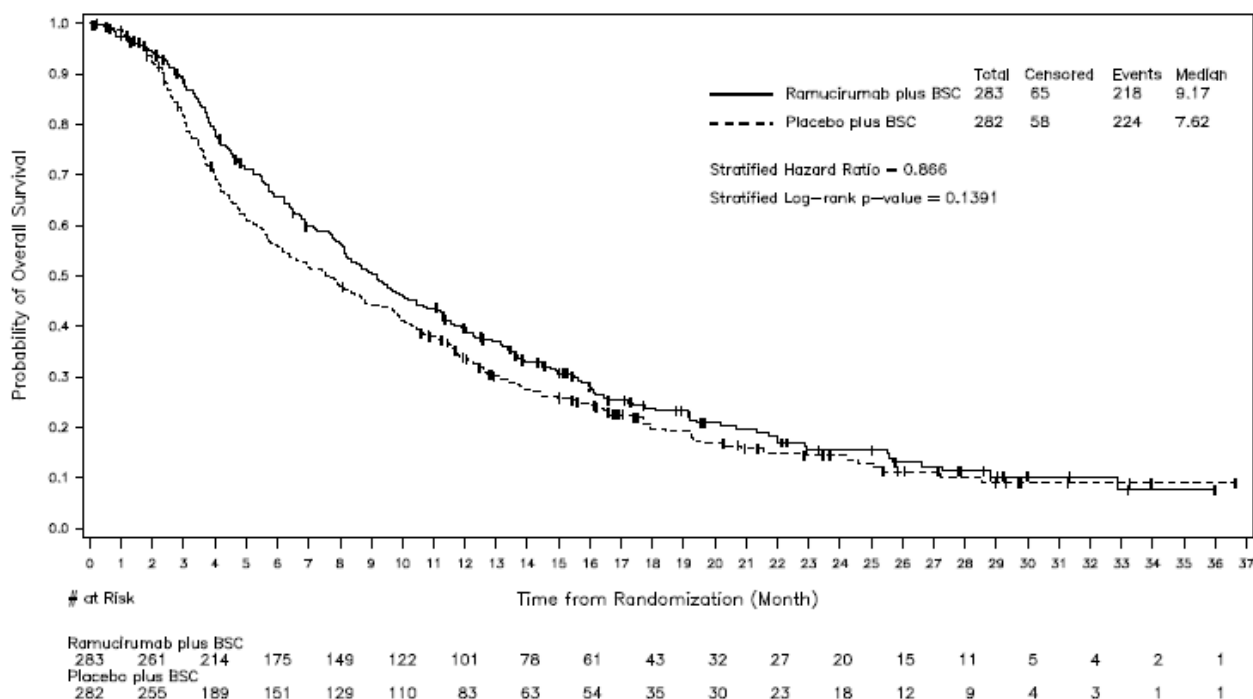


Figura 1. Curbele Kaplan – Meier ale supraviețuirii generale – studiul REACH



După cum se observă, pacienții tratați cu ramucirumab nu au prezentat o îmbunătățire semnificativă statistică a supraviețuirii generale comparativ cu pacienții tratați cu placebo. Supraviețuirea mediană generală (SG) a fost de 9,17 (IC 95%: 8,05,10,78) luni în brațul cu ramucirumab vs. 7,79 (IC 95%: 6,18, 9,72) luni în brațul placebo (HR = 0,890 [IC 95%: 0,732, 1,081]). Ratele de supraviețuire la 6 și 12 luni (ramucirumab vs.placebo) au fost de 66,0% față de 57,2% și respectiv 40,6% față de 34,5%.

Concluziile studiului au fost următoarele: obiectivul primar referitor la o îmbunătățire semnificativă statistică a supraviețuirii generale (SG) nu a fost îndeplinit în REACH. Cu toate acestea, orientarea către beneficiul SG și rezultatele secundare ale eficacității din REACH susțin activitatea antitumorală semnificativă a ramucirumab pentru pacienții cu CHC cu un profil de siguranță gestionabil. Având în vedere numeroasele studii cu rezultate negative din prima și a doua linie de tratament a pacienților cu CHC, capacitatea de a selecta pacienții care ar putea beneficia de tratamentul sistemic ar putea fi necesară pentru a putea demonstra beneficiul SG. Analizele de supraviețuire generală în cazul subgrupurilor prespecificate, au identificat o AFP (α fetoproteină), așa cum a fost evaluată de laboratoarele clinice locale, ca un potențial marker predictiv al supraviețuirii generale în cazul tratamentului cu ramucirumab. Carcinomul hepatocelular cu factori prognostici slabi, inclusiv valori crescute ale AFP, a fost asociat cu o activitate angiogenică ridicată; această asociere poate sta la baza justificării biologice a unui efect diferențial al tratamentului cu ramucirumab la pacienții cu HCC care prezintă valori crescute ale AFP.

Prin urmare, analizele de eficacitate din studiul REACH ne arată faptul că ramucirumab are eficacitate în cazul pacienților cu HCC, scor Child-Pugh A, cu valori crescute ale AFP.

REACH-2 a fost un studiu global, randomizat, dublu-orb al Cyramza plus BSC versus placebo plus BSC, care a randomizat (2:1) 292 de pacienți cu CHC (carcinom hepato-celular) care au prezentat o valoare a AFP ≥ 400 ng/ml la înrolarea în studiu. Pacienții înrolați în studiu au avut progresia bolii în timpul sau după terapia cu sorafenib, sau nu au tolerat terapia cu sorafenib. Pacienții eligibili au avut un scor Child Pugh A (scor < 7), un clearance al creatininei ≥ 60 ml/min și status de performanță ECOG 0 sau 1. În plus, pacienții au fost fie în stadiul B conform clasificării BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer), nefiind apti pentru a primi terapie locoregională, fie în stadiul C. Pacienții cu metastaze cerebrale, boală leptomeningeală, compresie medulară necontrolată, istoric de sau encefalopatie hepatică acută sau ascită clinic manifestă, sângerare variceală severă în ultimele 3 luni înainte de tratament, sau varice esofagiene sau gastrice cu risc crescut de sângerare, au fost excluși din studiu. Criteriul de evaluare principal a fost supraviețuirea generală. Pragul pentru nivelul crescut al AFP necesar pentru înrolarea în REACH-2 a fost determinat pe baza datelor de supraviețuire dintr-un subgrup prespecificat al unei analize retrospective din studiul REACH, încheiat anterior, studiu clinic de fază 3 care a randomizat 565 pacienți cu CHC (1:1), fie cu Cyramza plus BSC sau placebo plus BSC, pacienți care au prezentat progresia bolii după tratamentul anterior cu sorafenib.

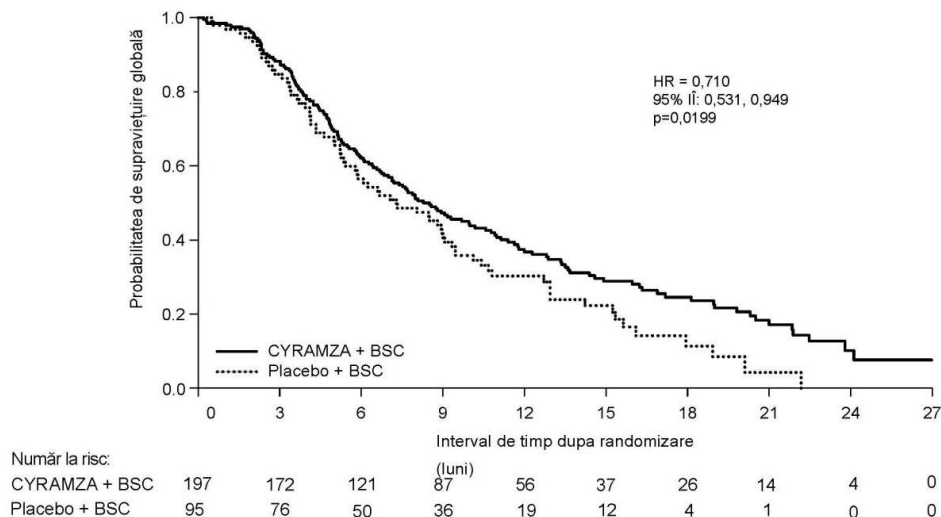
În REACH-2, cele două brațe au fost în general echilibrate în ceea ce privește caracteristicile bolii și cele demografice, excepție făcând AFP, care a fost mai scăzută în brațul placebo. Pacienții tratați cu Cyramza au prezentat o îmbunătățire statistic semnificativă a SG, comparativ cu placebo (Tabelul 2). În REACH-2 obiectivul major de eficacitate a fost susținut de o îmbunătățire statistic semnificativă a supraviețuirii fără progresie în brațul pacienților tratați cu Cyramza comparativ cu cei tratați cu placebo. Efectul relativ al tratamentului (evaluat conform RR-riscului relativ) cu Cyramza comparativ cu placebo a fost în general consistent în toate subgrupurile, indiferent de vârstă, rasă, etiologia bolii și cauza discontinuării tratamentului cu sorafenib (boală progresivă versus intoleranți). Expunerea la ramucirumab în REACH-2 este corelată cu prelungirea duratei SG. Rezultatele de eficacitate din REACH-2 sunt expuse în Tabelul nr. 2 și Figura 1.

Tabel nr.2. Rezumatul datelor de eficacitate -REACH-2 - populație de tip ITT

	Cyramza (N = 197)	Placebo (N = 95)
Supraviețuire generală, luni		
Mediana (95% ÎÎ)	8,51 (7,00 – 10,58)	7,29 (5,42 - 9,07)
Risc relativ (95% ÎÎ)	0,710 (0,531, 0,949)	
Valoare p (test Log-Rank, stratificat)	0,0199	
Supraviețuire fără progresia bolii, luni		
Mediana (95% ÎÎ)	2,83 (2,76 - 4,11)	1,61 (1,45 - 2,69)
Risc relativ (95% ÎÎ)	0,452 (0,339, 0,603)	
Valoare p (test Log-Rank, stratificat)	< 0,0001	
Rata de răspuns relativ, RRO % (95% ÎÎ)	4,6 (1,7 - 7,5)	1,1 (0,0 - 3,1)
Valoare p	0,1697	

Abrevieri: ÎÎ = interval de încredere, RC = răspuns complet, RRO = rată de răspuns obiectiv și RP = răspuns parțial

Figura 2. Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea globală corespunzătoare tratamentului cu Cyramza versus placebo în studiul REACH-2



Rezultatele comparative ale studiilor REACH și REACH 2 referitoare la obiectivul primar - supraviețuirea generală și obiectivul secundar – supraviețuirea fără progresia bolii sunt prezentate în tabelul nr.3.

Tabel nr.3. Rezultatele comparative ale studiilor REACH și REACH 2

Raportul final al studiului	Ramucirumab + BSC		Placebo + BSC		Ramucirumab + BSC vs. Placebo + BSC Hazard ratio (95% ÎI)
	N	Supraviețuirea mediană în luni Pacienți cu eveniment, n (%)	N	Supraviețuirea mediană în luni Pacienți cu eveniment, n (%)	
Supraviețuirea generală					
REACH	119	7,82 [5,82; 9,33] 99 (83,2)	131	4,21 [3,68; 4,76] 116 (88,5)	0,67 [0,51; 0,90]; p = 0,006 + 3,6 luni
REACH-2	197	8,51 [7,00; 10,58] 147 (74,6)	95	7,29 [5,42; 9,07] 74 (77,9)	0,71 [0,53; 0,95]; p = 0,020 + 1,2 luni
TOTAL	316	8,08 [6,87; 9,30] 246 (77,8)	226	5,03 [4,34; 6,08] 190 (84,1)	0,69 [0,57; 0,84]; p < 0,001 + 3,1 luni
Supraviețuirea fără progresia bolii (SPF)					
REACH	119	2,7 [1,5; 2,8] 106 (89,1)	131	1,5 [1,4; 2,1] 122 (93,1)	0,70 [0,53; 0,92] p = 0,0106 +1,2 luni
REACH-2	197	2,83 [2,76; 4,11] 172 (87,3)	95	1,61 [1,45; 2,69] 86 (90,5)	0,45 [0,34; 0,60] p < 0,0001 +1,2 luni
TOTAL	316	2,79 [2,73; 2,83] 278 (88,0)	226	1,54 [1,45; 2,00] 209 (92,5)	0,57 [0,47; 0,69] p < 0,0001 +1,3 luni

N – numărul de pacienți evaluați

Rezumatul rezultatelor relevante ale obiectivelor clinice

Obiective secundare ale studiului	Direcția efectului	Rezultat
Mortalitate	↑↑	Avantaj în supraviețuirea generală
Morbiditate	↑	Avantaj în ceea ce privește simptomele
Calitatea vieții	∅	Nu sunt disponibile date
Efecte secundare	↔	Nu există diferențe relevante pentru evaluarea beneficiilor

Explicații: ↑, ↓: efect pozitiv sau negativ semnificativ statistic și relevant; ↑↑, ↓↓: efect pozitiv sau negativ semnificativ statistic și relevant; ↔: nicio diferență relevantă; ∅: nu sunt disponibile date.



Studiile REACH și REACH-2 nu au oferit date adecvate privind îmbunătățirea calității vieții pacienților, prin urmare nu se poate evalua în ce măsură terapia cu ramucirumab + BSC comparativ cu placebo + BSC afectează calitatea vieții pacienților.

În ceea ce privește evenimentele adverse grave s-au înregistrat cu 0,41% mai multe reacții adverse grave în brațul de tratament comparativ cu placebo (HR = 0,88); de asemenea, și evenimentele adverse grave de gradul 3 sau 4 s-au înregistrat cu 0,71% mai multe în brațul de tratament comparativ cu placebo (HR = 0,96) (8).

Utilizarea ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale pentru analiza mărimii beneficiilor clinice pentru studiile REACH și REACH-2

Pe baza datelor de eficacitate cumulate ale celor două studii clinice REACH și REACH-2 am realizat o analiză a beneficiilor clinice ale terapiilor utilizate în cele 2 studii, conform scalei ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale, care folosește o abordare rațională, structurată și aplicabilă, pentru a obține o ierarhizare relativă a mărimii beneficiilor semnificative clinic ale tratamentelor antineoplazice (figura 3).

ESMO-MCBS

ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale

ESMO-MAGNITUDE OF CLINICAL BENEFIT SCALE V1.1 EVALUATION FORM 2A

For therapies that are not likely to be curative with primary endpoint of OS

Name of study:	REACH + REACH-2		
Study medicine:	CYRAMZA	Indication:	CHC
First author:		Year:	
Journal:			
Name of evaluator:			

If median OS with the standard treatment is ≤12 months

GRADE 4	HR ≤0.65 AND gain ≥3 months	<input type="radio"/>
	Increase in 2 year survival ≥10%	<input type="radio"/>
GRADE 3	HR ≤0.65 AND gain ≥2.0-3 months	<input type="radio"/>
GRADE 2	HR ≤0.65 AND gain ≥1.5-2.0	<input type="radio"/>
	HR >0.65-0.70 AND gain ≥1.5 months	<input checked="" type="radio"/>
GRADE 1	HR >0.70 OR gain <1.5 months	<input type="radio"/>

Mark with ✓ if relevant

Preliminary magnitude of clinical benefit grade (highest grade scored)	4	3	2	1
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Non-curative setting grading - 5 and 4 indicates a substantial magnitude of clinical benefit

ESMO-MCBS

ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale

Quality of life/Grade 3-4 toxicities* assessment

Does secondary endpoint QoL show improvement?

Are there statistically significantly less grade 3-4 toxicities impacting on daily well-being?

*This does not include alopecia, myelosuppression, but rather chronic nausea, diarrhoea, fatigue, etc. Mark with ✓ if relevant

Adjustments

01. Upgrade 1 level if improved QoL and/or less grade 3-4 toxicities impacting daily well-being are shown
02. If there is a long term plateau in the survival curve, and OS advantage continues to be observed at 5 years, also score according to form 1 (treatments with curative potential) and present both scores i.e. A/4.

Final adjusted magnitude of clinical benefit grade	5	4	3	2	1
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Non-curative setting grading - 5 and 4 indicates a substantial magnitude of clinical benefit

OS, overall survival; QoL, quality of life

Figura 3. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale – evaluarea mărimii beneficiului clinic pentru studiile REACH și REACH-2



Astfel, luând în considerare valorile supraviețuirii generale, SG, ca obiectiv final primar al studiilor clinice REACH și REACH-2, prin completarea scalei de evaluare forma 2A, se obține o mărime relativă de **gradul 2** (din valoarea maximă de 5) pentru beneficiul clinic al terapiei utilizate (9).

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni

Ramucirumab este o imunoglobulină umană G1 (IgG1), un anticorp monoclonal (mAb) care inhibă activarea ligandului VEGFR2. În faza III a studiului REACH mediana supraviețuirii generale în populația studiată nu a fost semnificativă statistic, dar o ameliorare semnificativă a fost observată într-un subgrup de pacienți cu AFP inițială cu valoarea de 400 ng/mL. Pe baza acestor date, studiul REACH-2 de fază III a analizat eficacitatea ramucirumab la pacienții cu AFP inițială crescută după terapia cu sorafenib.

Tratamentul cu ramucirumab a îmbunătățit semnificativ supraviețuirea mediană generală de la 7,3 la 8,5 luni (HR 0,710; 95% CI 0,531, 0,949; P%0.0199) și supraviețuirea mediană fără progresia bolii (SFP) de la 1,6 la 2,8 luni (HR 0,452; IC 95% 0,339, 0,603; P <0,0001) comparativ cu placebo. Rata generală de răspuns la tratament a fost de 4,6% în cazul tratamentului cu ramucirumab versus 1,1% cu placebo (P%0.1156) și a fost de 59,9% cu ramucirumab versus 38,9% cu placebo (P%0.0006). Profilul de siguranță observat în studiul REACH-2 a fost în concordanță cu ceea ce s-a observat anterior și singurele evenimente adverse de gradul 3 care au apărut la o rată de 5% în brațul ramucirumab au fost hipertensiune (12,2% față de 5,3%) și hiponatremie (5,6% față de 0%).

Conform Ghidului clinic al Societății Europene de Oncologie Medicală ESMO, ramucirumab a fost evaluat numai în linia a doua de tratament, după intoleranță la/progresie sub tratament cu sorafenib. Ramucirumab a demonstrat eficacitate numai la pacienții cu un nivel de α -fetoproteină (AFP) ≥ 400 ng / ml.

Pe baza rezultatelor studiului REACH-2 care demonstrează o valoare a supraviețuirii mediane generale de 1,2 luni și o valoare a supraviețuirii mediane fără progresia bolii de 1,2 luni putem afirma că ramucirumab reprezintă singura alternativă terapeutică pentru pacienții cu carcinom hepatocelular în stadiu avansat sau nerezecabil cu o valoare a alfa fetoproteinei serice (AFP) ≥ 400 ng/ml, care au fost tratați anterior cu sorafenib, aducând un beneficiu de supraviețuire semnificativ.



4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:

a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau

b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni

Conform datelor prezentate anterior, obiectivul primar referitor la o îmbunătățire semnificativă statistică a supraviețuirii generale (SG) nu a fost îndeplinit în REACH. Totuși, analizele de supraviețuire generală în cazul subgrupurilor prespecificate, au identificat o AFP (α fetoproteină), ca un potențial marker predictiv al supraviețuirii generale în cazul tratamentului cu ramucirumab. Astfel, analizele de eficacitate din studiul REACH ne arată faptul că ramucirumab are eficacitate în cazul pacienților cu HCC, scor Child-Pugh A, cu valori crescute ale AFP.

În studiul REACH-2, analizele de investigare a răspunsului în funcție de expunere au indicat că doar pacienții cu o expunere peste valoarea mediană au experimentat o îmbunătățire a SG comparativ cu placebo și această corelare expunere-eficacitate s-a păstrat și după încercarea de ajustare pentru alți factori prognostici. Efectul tratamentului în ceea ce privește SFP a fost observat pentru toate nivelele de expunere la ramucirumab date de doza de 8 mg/kg ramucirumab administrat la 2 săptămâni.

Pe baza datelor prezentate în tabelul nr.3, având în vedere rezultatele celor două studii REACH și REACH 2, constatăm că valoarea totală a supraviețuirii mediane în brațul Ramucirumab + BSC este de 8,08 [6,87; 9,30] 246 (77,8) versus 5,03 [4,34; 6,08] 190 (84,1) în brațul Placebo + BSC. Astfel, putem afirma că tratamentul cu ramucirumab a determinat o creștere a supraviețuirii mediane cu 3,1 luni în cazul pacienților tratați cu ramucirumab comparativ cu placebo.

Prin urmare, ramucirumab este singura alternativă cu acțiune terapeutică țintită, utilizată ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu carcinom hepatocelular în stadiu avansat sau nerezecabil cu o valoare a alfa fetoproteinei serice (AFP) ≥ 400 ng/ml, care au fost tratați anterior cu sorafenib, care încetinește evoluția bolii către stadii avansate de severitate pe o durată mai mare de 3 luni.

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale

Conform **ORPHANET** – Portalul pentru boli rare și medicamente orfane, carcinomul hepatocelular la adulți este clasificat ca o boală rară, definit astfel: carcinom hepatic rar, caracterizat prin apariția unuia sau mai multor

noduli localizați aleator la nivelul ficatului, ce conțin celule neoplazice epiteliale cu diferențiere hepatocelulară. Marea majoritate a tumorilor sunt asociate cu boli hepatice cronice (cum ar fi hepatita B sau C sau steatohepatita, sau expunerea la o varietate de agenți exogeni. Pacienții pot prezenta semne și simptome asociate tumorii, precum și condiției de bază. Manifestările obișnuite includ durere abdominală în cadranul superior drept, scădere în greutate, hepatosplenomegalie, icter și ascită. Tumorile simptomatice au în general un prognostic slab.

Cancerul hepatic primar (PLC) ocupă locul 8 ca frecvență la nivel mondial și reprezintă a doua cea mai frecventă cauză de deces prin cancer. Previzunile viitoare estimează că incidența PLC va crește în 30 de țări în jurul anului 2030. Creșteri ale cazurilor noi și estimările creșterilor sunt previzionate pentru ambele sexe. Cele mai mari procente sunt: în rândul bărbaților, în Norvegia (2,9% pe an), SUA (2,6%) și Canada (2,4%) și în rândul femeilor, în Statele Unite (4,0%), Elveția (3,4%) și Germania (3,0%). Scăderile proiectate sunt în China, Japonia, Singapore și unele țări din Europa (de exemplu, Estonia, Republica Cehă, Slovacia). Se așteaptă o creștere cu 35% a numărului de cazuri noi anual comparativ cu 2005. Această creștere reflectă atât prevalența de bază a factorilor de risc, cât și schimbările demografice. Japonia este singura țară cu o scădere prognozată a numărului net de cazuri și a procentelor anuale până în 2030.

Conform datelor furnizate de Globocan 2020 (tabelul nr.4), România are un număr de 3615 de cazuri noi de cancer hepatic, iar prevalența pentru următorii 5 ani, pentru ambele sexe, este de 3431 cazuri noi.

Tabel nr.4.

Romania										
Source: Globocan										
Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site										
Cancer	New cases				Deaths				5-year prevalence (all ages)	
	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Prop. (per 100 000)
Lung	12 122	1	12.3	3.94	10 779	1	19.8	3.46	13 866	72.08
Breast	12 085	2	12.2	7.23	3 918	3	7.2	1.98	45 263	457.95
Prostate	8 055	3	8.1	5.42	2 435	8	4.5	1.03	29 916	319.82
Colon	7 885	4	8.0	2.29	4 302	2	7.9	1.07	20 824	108.25
Bladder	5 135	5	5.2	1.53	1 769	10	3.2	0.40	15 220	79.12
Rectum	4 812	6	4.9	1.48	2 465	7	4.5	0.64	14 053	73.05
Stomach	3 970	7	4.0	1.16	3 246	5	6.0	0.90	5 971	31.04
Liver	3 615	8	3.7	1.10	3 380	4	6.2	1.01	3 431	17.83

În conformitate cu Ordinul nr.861/2014, Anexa nr.1, Art.1, lit.ab:

„DCI pentru boli rare - DCI cărora li s-a retras de către Agenția Europeană a Medicamentului statutul de medicament orfan sau DCI care nu au avut statut de medicamente orfane utilizate pentru tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus, pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această acțiune”.



La data de 4 iulie 2012 Comisia Europeană a acordat desemnarea orfană (EU 3/12/1019) DAPP Eli Lilly Nederland B.V. Olanda pentru DCI Ramucirumab pentru tratamentul carcinomului hepatocelular. În februarie 2016 acest medicament a fost retras din Registrul Comunitar al medicamentelor orfane desemnate la cererea sponsorului.

Conform site-ului www.orphanet.com, portalul de referință în Europa pentru bolile rare și medicamentele orfane, portal finanțat inclusiv de Uniunea Europeană, carcinomul hepatocelular în stadiu avansat sau nerezecabil cu o valoare a alfa fetoproteinei serice (AFP) ≥ 400 ng/ml, este inclus pe lista bolilor rare. Link-ul către ultimul raport (Lista bolilor rare, ianuarie 2019) întocmit de orphanet: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_rare_diseases_in_alphabetical_order.pdf. În acest raport (Lista bolilor rare, ianuarie 2019), ca și în clasificarea disponibilă la https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?lng=EN, carcinomul hepatocelular în stadiu avansat sau nerezecabil cu o valoare a alfa fetoproteinei serice (AFP) ≥ 400 ng/ml, este clasificat ca și boală rară.

5. PUNCTAJ

Tabelul nr. 7 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. HAS – nu are raport publicat	-
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE/SMC – Nu recomandă utilizarea DCI	-
2.2. IQWiG/G-BA – beneficiu terapeutic suplimentar minor	-(15*)
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de ANMDMR	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în 8-13 state membre ale UE și Marea Britanie	20
3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: (i) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă; (ii) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă; (iii) dovada notificării la ANMDMR a derulării unui studiu nonintervențional pentru colectarea de date reale pentru indicația depusă	45*
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni	10
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică,	10



pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	10
TOTAL PUNCTAJ	95

*) Cele 45 de puncte substituie punctajul acordat pentru rapoartele autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Franța (HAS), Marea Britanie (NICE/SMC) și Germania (IQWiG/G-BA) descrise la pct. 1 și 2 ale tabelului.

7. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Ramucirumabum întrunește punctajul de **inclusiune necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, **SUBLISTA C: DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, SECȚIUNEA C2, P3: Programul național de oncologie.**

8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Ramucirumabum pentru indicația: „monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu carcinom hepatocelular în stadiu avansat sau nerezecabil cu o valoare a alfa fetoproteinei serice (AFP) ≥ 400 ng/ml, care au fost tratați anterior cu sorafenib”.

Referințe bibliografice:

1. RCP Ramucirumab (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200123147077/anx_147077_ro.pdf)
2. ORPHANET: Rare disease classification (https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Classif.php?lng=EN&data_id=183&PatId=18690&search=Disease_Classif_Simple&new=1)
3. Hepatology 2018 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28859220/>)
4. ORPHANET: Hepatocellular carcinoma (https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=18690&disease=Adult-hepatocellular-carcinoma&search=Disease_Search_Simple)
5. ESMO Guidelines (<https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/hepatocellular-carcinoma/eupdate-hepatocellular-carcinoma-treatment-recommendations>)
6. The Lancet Oncology ([https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanonc/PIIS1470-2045\(15\)00050-9.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanonc/PIIS1470-2045(15)00050-9.pdf))
7. EMA: Orphan designations (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3121019>)
8. Decizie G-BA (https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4168/2020-02-20_AM-RL-XII_Ramucirumab_D-474_BAnz.pdf)
9. ESMO-Magnitude of clinical benefit scale (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/scale-evaluation-forms-v1.0-v1.1>)

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu