



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) ≥ 400 ng/ml, care au fost tratați anterior cu sorafenib.

Data depunerii dosarului

22.10.2019

Numărul dosarului

4916

PUNCTAJ: 70





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 Eli Lilly România S.R.L.

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut

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

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrații	10 mg/ml
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimea ambalajului	Ambalaj x 2 flacoane a 10 ml

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1468 din 21 noiembrie 2018 :

Prețul cu amănuntul pe ambalaj - pentru Cyramza	5819,44 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Cyramza	2909,72 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP-ului Cyramza

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.

Grupe speciale de pacienți

Vârștnici

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 pacienți 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 pacienți 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 indicația carcinom hepatocelular.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic – HAS

Autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța ia act de faptul că laboratorul LILLY FRANCE nu solicită includerea CYRAMZA 10 mg / ml (DCI Ramucirumab) în această indicație și reamintește că, prin urmare, Cyramza nu este rambursat în 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.

2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate

2.2.1. NICE

Institutul Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Regatul Unit a publicat pe site-ul oficial la data de 30 octombrie 2019 faptul că nu este în măsură să facă o recomandare cu privire la ramucirumab (Cyramza) (TA 609) cu 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,, deoarece compania nu a furnizat documentele necesare raportului de evaluare.

2.2.2. SMC

Autoritatea competentă din Scoția **nu recomandă utilizarea** medicamentului Ramucirumabum în absența unei cereri din partea titularului autorizației de introducere pe piață.

2.2.3. G-BA

Pe site-ul Comitetului Federal Comun (G-BA) din Germania nu este publicat raportul de evaluare a medicamentului ramucirumab cu 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.

2.2.4. IQWiG/G-BA

Conform rezoluției privind evaluarea medicamentului ramucirumabum, având indicația menționată la punctul 1.9, emisă de către Institutului pentru Calitate și Eficiență în Sănătate (IQWiG) din Germania în data de 28 noiembrie 2019, administrarea ramucirumabum aduce un **beneficiu terapeutic suplimentar considerabil**.

În evaluarea beneficiilor au fost incluse studiile REACH și REACH-2. Studiile au un design foarte asemănător și vor fi descrise împreună în continuare, cu excepția cazurilor în care se specifică altfel. Ambele studii sunt multicentrice, dublu-oarbe, controlate cu placebo și randomizate.

În studii au fost comparate două tratamente: ramucirumab + TSO (terapie suportivă optimă) și placebo + TSO. Au fost înrolați pacienți adulți cu carcinom hepatocelular (CHC) în stadiu avansat sau nerezecabil, care au fost tratați anterior cu sorafenib. Pacienții trebuiau să fie în stadiul C conform clasificării BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer). După caz, au putut fi eligibili și pacienții aflați în stadiul B conform clasificării BCLC, dacă nu erau apti pentru a primi terapie locoregională sau nu au răspuns unei terapii locoregionale. Au fost înrolați pacienți cu status de performanță ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group Performance) 0 sau 1 și cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh).

În studiul REACH au fost incluși pacienți indiferent de valoarea alfa fetoproteinei serice (AFP) la începutul studiului. Compania farmaceutică prezintă analizele unei subpopulații relevante care prezenta o valoare a AFP ≥ 400 ng/ml la înrolarea în studiu. Este vorba de 119 pacienți în brațul ramucirumab + TSO și de 131 în brațul placebo + TSO.

În studiul REACH-2 au fost incluși doar pacienți care prezentau o valoare a AFP ≥ 400 ng/ml la începutul studiului. În studiu, au fost randomizați 292 pacienți în raport 2:1 pentru a utiliza fie ramucirumab plus TSO (N = 197), fie placebo plus TSO (N = 95).

Tratamentul cu ramucirumab a respectat în ambele studii informațiile de prescriere. Potrivit protocolului de studiu, medicii erau obligați să administreze pacienților terapii individuale în sensul TSO pentru ameliorarea simptomelor și a complicațiilor.



Obiectivul primar al studiului a fost supraviețuirea globală. Obiectivele secundare relevante pentru pacienți au fost simptomatologia bolii, starea de sănătate și evenimentele adverse.

În baza rezultatelor prezentate, probabilitatea și amploarea beneficiilor suplimentare ale substanței ramucirumab în comparație cu terapia comparativă adecvată sunt evaluate după cum urmează:

Rezultă atât efecte pozitive, cât și efecte negative pentru ramucirumab + TSO în comparație cu TSO. Semnificativ pentru imaginea de ansamblu referitoare la beneficiul suplimentar este efectul pozitiv cu amploarea „majoră” și probabilitatea „dovadă” pentru obiectivul supraviețuire globală. De cealaltă parte sunt mai multe efecte negative în categoriile de obiective reacții adverse grave/severe, precum și reacții adverse minore/moderate cu o amploare de până la „considerabilă” și probabilitatea „indiciu”. Alte efecte pozitive se evidențiază în categoria de obiective reacții adverse grave/severe cu o amploare de până la „considerabilă” și probabilitatea „indiciu”. Cu toate acestea, este discutabil dacă aceste efecte pozitive trebuie asociate categoriei de obiective reacții adverse sau reprezintă mai degrabă simptome ale bolii. Efectele negative nu pun la îndoială avantajul în cazul supraviețuirii globale, însă duc la o scădere a amplitudinii beneficiului suplimentar.

Per total, pentru pacienții adulți cu carcinom hepatocelular (CHC) în stadiu avansat sau nerezecabil, cu o valoare a alfa fetoproteinei serice (AFP) ≥ 400 ng/ml, care au fost tratați anterior cu sorafenib, rezultă o dovadă a unui beneficiu suplimentar considerabil al ramucirumab + TSO față de terapia comparativă adecvată placebo + TSO.

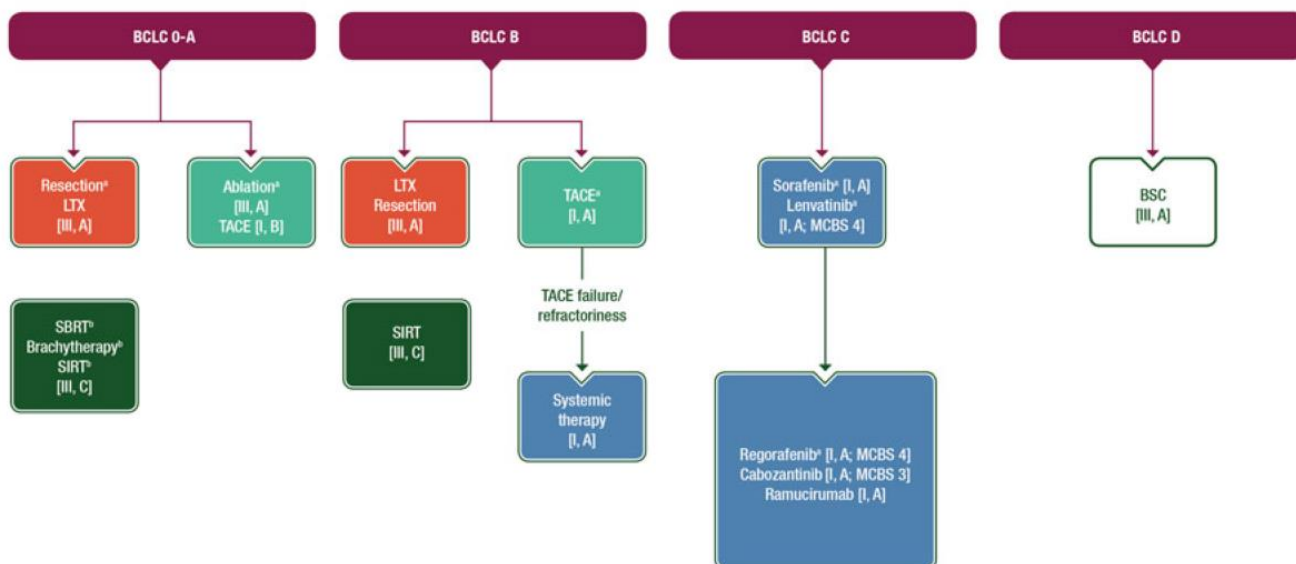
Indicație	Terapie comparativă adecvată^a	Probabilitatea și amploarea beneficiului suplimentar
pacienți adulți cu carcinom hepatocelular (CHC) în stadiu avansat sau nerezecabil cu o valoare a alfa fetoproteinei serice (AFP) ≥ 400 ng/ml, care au fost tratați anterior cu sorafenib	Terapie suportivă optimă^b sau cabozantinib	Dovadă a unui beneficiu suplimentar considerabil^c

- a: Este prezentată terapia comparativă adecvată stabilită de G-BA. În cazurile în care compania farmaceutică poate alege o terapie comparativă adecvată dintre cele stabilite de G-BA, respectiva alegere a companiei farmaceutice este marcată cu caractere albine.
- b: Prin „terapie suportivă optimă” („best supportive care”) se înțelege terapia care garantează tratamentul cel mai bun, optimizat în funcție de pacient, de sprijin pentru ameliorarea simptomelor și îmbunătățirea calității vieții.
- c: În studiile REACH și REACH-2 au fost înrolați doar pacienți cu status de performanță ECOG 0 sau 1 și cu scor Child Pugh A. Prin urmare, nu este clar dacă efectele observate pot fi aplicate și pacienților cu un status de performanță ECOG ≥ 2 , respectiv cu scor Child Pugh B sau C.
- Status de performanță ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Comitetul federal comun; CHC: carcinom hepatocelular; pU: companie farmaceutică

3. GHIDURI INTERNAZIONALE DE ONCOLOGIE

3.1. Ghidul ESMO

Ghidul clinic al Societății Europene de Oncologie Medicală (ESMO) pentru tratamentul carcinomului hepatocelular – cea mai recentă revizuire, în septembrie 2019 Ramucirumab este una dintre opțiunile recomandate în linia a doua de tratament, cu nivel de evidență I,A (cel mai înalt). Textul specifică faptul că Ramucirumab este indicat doar la pacienții cu valori AFP ≥ 400 ng/ml.



*See table for indication constraints based on tumour burden and liver function

^aNon-standard, alternative treatment

BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; BSC, best supportive care; HCC, hepatocellular carcinoma; LTX, liver transplantation; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; SBRT, stereotactic body radiotherapy; SIRT, selective internal radiotherapy; TACE, transarterial chemoembolisation



3.2. Ghidul NCCN

Ghidul NCCN de tratament recomandă ramucirumab în categoria 1 pentru tratamentul de linia a doua a carcinomului hepatocelular la pacienții cu niveluri crescute de AFP (alfa-feto proteina serică), mai mari de 400 ng/mL. Regorafenib și cabozantinib sunt recomandate pentru pacienții cu boală avansată și funcție hepatică Child-Pugh Clasa A după progresia în timpul sau după administrarea sorafenib.

4. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Deținătorul autorizației de punere pe piață a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI Ramucirumabum este rambursat în **20** state membre ale Uniunii Europene pentru tratamentul carcinomului hepatocelular în stadiu avansat sau nerezecabil cu o valoare a alfa fetoproteinei serice (AFP) ≥ 400 ng/ml, care au fost tratați anterior cu sorafenib. Acestea sunt: Austria, Belgia, Bulgaria, Republica Cehă, Croatia, Cipru, Danemarca, Finlanda, Franța, Grecia, Germania, Italia, Luxemburg, Lituania, Olanda, Ungaria, Slovacia, Slovenia, Spania și Suedia.

5. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

5.1. DCI-uri noi 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 12 luni

Conform Ordinului Ministrului Sănătății și al Președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008, completat și modificat ulterior, cu ultima completare din data de 31 ianuarie 2020, nu sunt rambursate medicamente cu indicația de administrare ca a doua linie terapeutică pentru pacienții diagnosticați cu carcinom hepatocelular în stadiu avansat sau nerezecabil cu o valoare a alfa fetoproteinei serice (AFP) ≥ 400 ng/ml, tratați anterior.

Niciuna dintre terapiile rambursate nu se adresează țintit carcinom hepatocelular în stadiu avansat sau nerezecabil cu o valoare a alfa fetoproteinei serice (AFP) ≥ 400 ng/ml, care au fost tratați anterior. În schimb, medicamentul ramucirumabum acoperă această necesitate terapeutică.

În studiul REACH 2 la pacienții tratați cu Ramucirumab s-a constatat îmbunătățirea semnificativă statistic a supraviețuirii mediane globale, față de cei tratați cu placebo: 8.5 luni față de 7.3 luni, HR=0.710, P=.0199.

Meta-analiza rezultatelor individuale ale celor 542 de pacienți cu carcinom hepatocelular avansat și AFP ≥ 400 ng/ml, înrolați în studiile de faza III REACH și REACH 2 a aratat o supraviețuire mediană globală semnificativ îmbunătățită la pacienții tratați cu ramucirumab față de grupul tratat cu placebo: 8,1 luni față de 5,0 luni (HR 0,694 [95% interval de confidență CI 0,571–0,8,2; p=0,0002]) Ramucirumab este primul și singurul tratament țintit, care



aduce o creștere semnificativă a supraviețuirii generale la pacienții cu AFP crescută (≥ 400 ng/ml) cu carcinom hepatocelular, care au fost tratați anterior cu sorafenib.

Autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța a publicat un Aviz la data de 22 noiembrie 2017 în care se menționează supraviețuirea globală de 7.8 luni la pacienții cu carcinom hepatocelular avansat.

Prin urmare, apreciem 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. În absența tratamentului țintit speranța de viață scade semnificativ sub 12 luni.

5.2. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni

Meta-analiza rezultatelor individuale de eficacitate ale celor 542 de pacienți cu carcinom hepatocelular avansat și AFP ≥ 400 ng/ml, înrolați în studiile de fază III REACH și REACH 2 a arătat o supraviețuire mediana globală semnificativ îmbunătățită – cu 3,1 luni - la pacienții tratați cu Ramucirumab față de grupul tratat cu placebo: 8,1 luni față de 5,0 luni (HR 0,694 [95% interval de confidență CI 0,571–0,82; $p=0,0002$).

Beneficiul clinic al ramucirumab, în linia a doua de tratament al pacienților cu carcinom hepatocelular, a fost demonstrat în două studii clinice de fază III (REACH și REACH-2). Rezultatele analizei prespecificate pe 542 de pacienți cu AFP crescută cu carcinom hepatocelular avansat, din cele două studii, REACH și REACH-2 au arătat o îmbunătățire a supraviețuirii generale mediane (mOS) cu 3,1 luni, o creștere a supraviețuirii cu 62% față de placebo (8,1 vs 5 luni, HR- 0,694, 95% IC: 0,571; 0,842; $p = 0,0002$)

În primul studiu de fază III (REACH) care a evaluat ramucirumab la pacienții cu carcinom hepatic avansat, îmbunătățirea supraviețuirii mediane în populația generală nu a fost demonstrată, neînregistrându-se semnificație statistică. Totuși, un beneficiu semnificativ a fost observat în subgrupul populațional prespecificat de pacienți cu carcinom hepatocelular care au prezentat o valoare a AFP crescute (HR=0,674, $p=0,006$).

În studiul clinic subsecvent, REACH-2, ramucirumab a demonstrat o creștere semnificativă statistic a supraviețuirii generale, de la 7,3 luni cu placebo, la 8,5 luni în brațul tratat cu ramucirumab (HR=0,71, $p=0,0199$). În REACH-2 au fost incluși pacienți cu carcinom hepatocelular avansat cu valori crescute ale AFP (alfa fetoproteinei) >400 ng/ml. De asemenea, ramucirumab a demonstrat o creștere a ratei de supraviețuire la 18 luni de 24,5% vs. 11,3% în grupul placebo.



Prin urmare DCI Ramucirumab este singura alternativă terapeutică țintită pentru tratamentul carcinomului 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 crește supraviețuirea medie fără progresia bolii cu minim 3 luni.

5.3. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai multe 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 conformitate cu definiția adoptată de EMA un medicament este destinat tratamentului unei boli rare dacă este utilizat 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 [...] ” și cu ordinul 861/2014 cu completările și modificările ulterioare, definește ” DCI pentru boli rare – [...] 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 afecțiune.

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 .

Incidența carcinomului hepatocelular (CHC) a crescut în întreaga lume în ultimii 20 de ani și se așteaptă să crească până în anul 2030 în unele țări, inclusiv Statele Unite, în timp ce în alte țări, cum ar fi Japonia, incidența a început să scadă. În anul 2012, cancerul hepatic a reprezentat cel de-al cincilea caz de cancer cel mai frecvent la bărbați (554.000 de cazuri noi) și al nouălea la femei (228 000 de cazuri noi), reprezentând totodată a doua cauză cea mai comună a deceselor legate de cancer (746 000 decese estimate). Incidența variază de la 3/100.000 în țările occidentale, la 78,1 / 100.000 în Mongolia, cu cea mai mare incidență din Africa și Asia.

În Europa, în anul 2012, rata estimată a incidenței a fost de 10,0 la bărbați și de 3,3 la femei la 100.000 de cazuri, în timp ce rata mortalității a fost de 9,1 și respectiv 3,3 la 100.000 la bărbați și femei. Incidența CHC arată o preponderență masculină puternică și crește progresiv cu vârsta înaintată în toate populațiile.



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?Ing=EN, carcinom hepatocelular în stadiu avansat sau nerezecabil cu o valoare a alfa fetoproteinei serice (AFP) ≥ 400 ng/ml, este clasificat ca și boală rară.

6. PUNCTAJUL OBȚINUT

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ	TOTAL
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic		
1.1. HAS – nu are raport publicat	0	0
2. ETM bazată pe cost-eficacitate		
2.1. NICE/SMC – Nu recomanda utilizarea DCI	0	0
2.3. IQWIG/G-BA –beneficiu terapeutic suplimentar considerabil	15	15
3. Statutul de compensare în statele membre ale UE		
Statutul de compensare al DCI Ramucirumabum în statele membre ale UE - 20 state	25	25
4. Stadiul evolutiv al patologiei		
4.1. DCI-uri noi 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 12 luni	10	10
4.2. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni	10	10
4.3. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai multe 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	10	10
TOTAL PUNCTAJ	70	

7. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Ramucirumabum întrunește punctajul de admitere **condiționată** 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.*

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. Zhu AX, Park JO, Ryou BY, et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(7):859-870.
2. Zhu AX, Kang Y-K, Yen C-J, et al. REACH-2: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and elevated baseline alpha-fetoprotein (AFP) following first-line sorafenib. *Lancet Oncol.* 2019 Feb;20(2):282-296. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30937-9.
3. Vogel A, Cervantes A, Chau I, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Supplement_4):iv238-iv255, e-updated: 23 septembrie 2019. <https://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Hepatocellular-Carcinoma/eUpdate-Treatment-Algorithms2>
4. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2019. 2019.
5. Bruix J, Cheng AL, Meinhardt G, Nakajima K, De Sanctis Y, Llovet J. Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: Analysis of two phase III studies. *J Hepatol.* 2017;67(5):999-1008.
6. Selcuk H. Prognostic Factors and Staging Systems in Hepatocellular Carcinoma. *Exp Clin Transplant.* 2017;15(Suppl 2):45-49.
7. Liu PH, Hsu CY, Hsia CY, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: Assessment of eleven staging systems. *J Hepatol.* 2016;64(3):601-608.
8. Bird TG, Dimitropoulou P, Turner RM, et al. Alpha-Fetoprotein Detection of Hepatocellular Carcinoma Leads to a Standardized Analysis of Dynamic AFP to Improve Screening Based Detection. *PLoS One.* 2016;11(6):e0156801.
9. Attwa MH, El-Etreby SA. Guide for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol.* 2015;7(12):1632-1651.
10. Gomaa AI, Khan SA, Leen EL, Waked I, Taylor-Robinson SD. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2009;15(11):1301-1314.
11. Val „prag” AFP 400
12. Hennenfent KL, Girvan AC, Chaudhry A, et al. Overall survival (OS) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and elevated alpha-fetoprotein (AFP): A real-world retrospective study. *Journal of Clinical Oncology.* 2017;35(15_suppl):e15658-e15658
13. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10064):56-66.
14. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;379(1):54-63.
15. Hsu CY, Liu PH, Lee YH, et al. Using serum alpha-fetoprotein for prognostic prediction in patients with hepatocellular carcinoma: what is the most optimal cutoff? *PLoS One.* 2015;10(3):e0118825.
16. Silva JP, Gorman RA, Berger NG, et al. The prognostic utility of baseline alpha-fetoprotein for hepatocellular carcinoma patients. *J Surg Oncol.* 2017;116(7):831-840.



17. Michael Teufel, et al. Efficacy of regorafenib (REG) in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) in the phase III RESORCE trial according to alpha-fetoprotein (AFP) and c-Met levels as predictors of poor prognosis, *Journal of Clinical Oncology* 2017 35:15_suppl, 4078-4078
18. Relley, RK et al, Outcomes by baseline alpha-fetoprotein (AFP) levels in the phase III CELESTIAL trial of cabozantinib (C) versus placebo (P) in previously treated advanced hepatocellular carcinoma (HCC), *Annals of Oncology*, Volume 29, Issue suppl_8, October 2018, mdy282.085, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy282.085>
19. Orphanet reference
20. GLOBOCAN. POPULATION FACT SHEETS WORLD. IARC. <http://qco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>. Publicat 2018. Accesat 21 Mai 2019, 2019
21. Park JW, Chen M, Colombo M, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study. *Liver Int.* 2015;35(9):2155-2166
22. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;391(10126):1163-1173.
23. Chau, I et al. Ramucirumab as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib: Patient-focused outcome results from the randomised phase III REACH study, *Eur J Cancer.* 2017 Aug;81:17-25. doi: 10.1016/j.ejca.2017.05.001.

Raport finalizat in data de:12.06.2020

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu