**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI**
**ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA**
**Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București**
**Tel: +4021-317.11.00**
**Fax: +4021-316.34.97**
**www.anm.ro**

# RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

## DCI: RAMUCIRUMABUM

***INDICAȚIE: Cyramza în combinație cu erlotinib este indicat ca primă linie de tratament a pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici care prezintă mutații activatoare ale receptorului factorului de creștere epidermal (EGFR)***

| | |
|---|---|
| **Data depunerii dosarului** | **23.02.2021** |
| **Numărul dosarului** | **4195** |

## PUNCTAJ: 80

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI**
**ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA**
**Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București**
**Tel: +4021-317.11.00**
**Fax: +4021-316.34.97**
**www.anm.ro**

## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Ramucirumabum

1.2. DC: Cyramza 10 mg/ml concentrat pentru soluţie 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 cunoscut cu indicație terapeutică nouă

1.7. Forma farmaceutică: [illegible]

[illegible]ția, calea de ad[illegible]are, mărime[illegible]balaj[illegible]

| Forma farmaceutică | concentrat pentru soluţie perfuzabilă |
|---|---|
| Concentraţie | 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 :

| Preţul cu amănuntul pe ambalaj | 3686,58 lei |
|---|---|
| **Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică** | **184,32 lei** |

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

| Indicaţie terapeutică | Doza recomandată | Durata medie a tratamentului |
|---|---|---|
| Cyramza în combinație cu erlotinib este indicat ca primă linie de tratament a pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici care prezintă mutații activatoare ale receptorului factorului de creștere epidermal (EGFR). Statusul mutației EGFR ar trebui determinat înainte de inițierea tratamentului cu ramucirumab și erlotinib, folosindu-se o metodă de testare validată. | Doza recomandată de ramucirumab în monoterapie este de 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni. | Se recomandă continuarea tratamentului până la progresia bolii sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile. |

***Grupuri speciale de pacienţi***

***Vârstnici***

*În studiile pivot au existat dovezi restrânse că pacienţii cu vârsta ≥ 65 de ani sunt expuşi unui risc crescut de evenimente adverse comparativ cu pacienţii cu vârsta sub 65 de ani. Nu se recomandă reducerea dozei.*

***Insuficienţă renală***

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

***Insuficienţă hepatică***

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

***Populația pediatrică***

*Siguranţa şi eficacitatea Cyramza la copii şi adolescenţi (cu vârsta <18 ani) nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date. Ramucirumab nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenţi în indicaţiile 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*

HAS a acordat aviz favorabil rambursării în tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer pulmonar metastatic fără celule mici (NSCLC) cu mutații activatoare ale receptorul factorului de creștere epidermic (EGFR) pentru ramucirumab în combinație cu erlotinib, considerând că beneficiul terapeutic al acestui tratament este unul ***scăzut.***

Ținând cont de:

- demonstrarea unei superiorități a combinației ramucirumab + erlotinib față de erlotinib în monoterapie în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie (câștig evaluat de investigator la 7 luni, HR = 0,591 (95% CI = [0,461-0,760]) ), p <0,0001 și de către comitetul independent de revizuire la 5,4 luni, HR = 0,671 (95% CI = [0,518-0,869]), p = 0,0022);
- lipsa unui câștig demonstrat în supraviețuirea globală (imaturitatea datelor în timpul analizei intermediare);
- lipsa unei concluzii formale care să poată fi trasă din rezultatele referitoare la calitatea vieții;
- profilul de toxicitate marcat în principal de o incidență mai mare a evenimentelor adverse de grad 3 sau superior (infecții), legate de tratamentul cu combinația ramucirumab + erlotinib,

Comitetul consideră că CYRAMZA (ramucirumab) în asociere cu erlotinib nu oferă un beneficiu suplimentar în tratamentul de primă linie al acestei categorii de pacienți.

## 2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate

### 2.2.1. NICE

NICE nu poate face o recomandare cu privire la ramucirumab (Cyramza) pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer pulmonar metastatic fără celule mici (NSCLC) cu mutații activatoare ale receptorul factorului de creștere epidermic, deoarece Eli 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 publicat pe site-ul IQWIG la data de 15.05.2020, referitor la evaluarea beneficiului tratamentului ramucirumab + erlotinib versus erlotinib în cazul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici care prezintă mutații activatoare ale receptorului factorului de creștere epidermal (EGFR), s-a concluzionat ca nu există dovada niciunui beneficiu suplimentar.

### 2.2.4. G-BA

La data de 21.09.2020 G-BA a publicat în Monitorul Federal raportul de evaluare al beneficiului tratamentului ramucirumab + erlotinib versus erlotinib. G-BA a emis aceeași concluzie și anume că nu există dovada niciunui beneficiu suplimentar.

***Generalități***

***EGFR (gena receptorului factorului de creștere epidermică)***

Receptorul factorului de creștere epidermică (EGFR) aparține unei familii de receptori de tirozin kinază (RTK), care include receptorii: EGFR/ERBB1, HER2/ERBB2/NEU, HER3/ERBB3 și HER4/ERBB4. Legarea liganzilor, cum ar fi factorul de creștere epidermal (EGF) induce o modificare conformațională care permite homo sau hetero-dimerizarea receptorului, iar rezultatul este începutul activității EGFR kinazei. Astfel activat, EGFR isi fosforilează substraturile sale, ducând la activarea mai multor căi de semnalizare in aval, din celulă: PI3K-AKT-mTOR, care este implicată în supraviețuirea celulară, și RAS-RAF-MEK- ERK, care este implicată în proliferarea celulară.

***Mutații EGFR in cancerul pulmonar fără celule mici***

Mutațiile genice exclusive cunoscute în cancerul pulmonar reprezintă modificări somatice a unui număr de 7 oncogene: KRAS, EGFR, ALK, ERBB2, BRAF, HER2 și ROS1, care se exclud reciproc. Cinci dintre aceste gene (KRAS,

EGFR, ALK, ERBB2, BRAF) sunt regăsite în mai mult de 50% din adenocarcinoamele pulmonare. De fapt, pacienţii cu mutaţii ale acestor cinci gene pot reprezenta până la 90% dintre pacienții asiatici care nu au fumat niciodată. Prin urmare, posibilitatea de a inhiba terapeutic funcțiile acestor gene modificate ar reprezenta un progres semnificativ în lupta impotriva cancerului pulmonar. Mutaţiile active ale genei EGFR asigură o receptivitate crescută la terapia cu inhibitori de tirozin-kinază, în cazul pacienţilor cu neoplasm pulmonar în stadiu avansat, altul decât cel cu celule mici. Screening-ul larg al acestor pacienţi, în vederea depistării mutaţiilor genei EGFR, are impact asupra deciziei terapeutice ulterioare, cu îmbunătăţirea prognosticului şi a calităţii vieţii pacientului, cu până la 75% în funcţie de mutaţia prezentă.

Aproximativ 10% dintre pacientii cu NSCLC în SUA și 35% în Asia de Est au mutații EGFR in tumori. Aceste mutații se produc la exonii 19 și 21 ai genei EGFR, care codifică o porțiune din domeniul kinazei receptorului.

Aproximativ 90% dintre aceste mutații sunt deleții în exonul 19 sau mutații punctuale L858R în exonul 21. Aceste mutații determină creșterea activității kinazei EGFR, care duce la hiperactivarea căilor de semnalizare în aval și o sensibilitate la tratamentul cu inhibitori ai tirozin kinazei. Cu toate acestea, anumite mutații (inserții în exonul 20, mutația T790M) determină o rezistență inițială sau, mai frecvent, dobandită la inhibitorii de tirozin kinază.

Indiferent de apartenența etnică, mutațiile EGFR sunt mult mai frecvente în tumorile de tip adenocarcinom la pacienții nefumători (definiți ca mai putin de 100 de țigări in viata pacientului), de sex feminin. Cu toate acestea, mutații EGFR pot fi găsite si în alte subgrupuri de NSCLC: fumători actuali si foști fumători, alte tipuri histologice.

În prezent există variate metode de detecţie ale acestor mutaţii, dar secvențierea este una din cele mai sensibile analize, având şi avantajul exprimării rezultatului în unităţi procentuale ale mutaţiei specifice prezente.

În stadiul local avansat sau metastatic, pacienții nu sunt eligibili pentru intervenția chirurgicală, iar managementul lor se bazează pe tratament sistemic. ***Ca primă linie și în prezența unei mutații EGFR,*** este recomandată ***monoterapia cu un inhibitor anti-EGFR al tirozin kinazei (TKI)***: (gefitinib) IRESSA, erlotinib (TARCEVA), afatinib (GIOTRIF) și dacomitinib (VIZIMPRO). Începând cu anul 2016, ***TAGRISSO (osimertinib)*** a integrat arsenalul terapeutic care vizează în mod specific mutația EGFR T790M și este un ***tratament de a doua linie*** pentru NSCLC local avansat sau metastatic după eșecul tratamentului anterior cu un inhibitor al tirozin kinazei anti-EGFR.

***Interacțiunea dintre căile de semnalizare ale factorului de creștere epidermală, EGFR și ale factorului de creștere endotelial vascular, VEGF***

Agenții terapeutici cu acțiune țintită împotriva EGFR induc efecte antiproliferative in vitro care au ca rezultat, mai degrabă, efecte citostatice decât citoreducția și apoptoza. În contrast, în mai multe modele *in vivo,* terapia anti-EGFR induce regresia tumorii, care nu poate fi explicată exclusiv de inhibarea țintei tumorale EGFR.

Această discrepanță sugerează că semnalizarea căii EGFR afectează ambele caracteristici biologice ale celulelor tumorale și interacțiunile tumoră-gazdă incluzând, de exemplu, angiogeneza. S-a demonstrat faptul că, angiogeneza, proces care duce la formarea de vase noi de sânge din cele preexistente, joacă un rol central în supraviețuirea celulelor canceroase, în creșterea tumorilor locale și în dezvoltarea metastazelor la distanță. În acest sens, formarea de noi vase de sânge este esențială pentru asigurarea cu oxigen și alimentarea cu nutrienți a masei tumorale în creștere și inițierea răspândirii metastazelor. Dezvoltarea vaselor de sânge în interiorul masei tumorale este reglată de producerea mai multor factori de creștere și inhibitori de creștere. Diferiți factori de creștere, precum factorul de bază al creșterii fibroblastelor (bFGF), factorul de creștere endotelial vascular-A (VEGF-A) au fost identificați ca reglatori ai angiogenezei, fiind secretați de către celulele canceroase pentru a stimula creșterea normală a celulelor endoteliale prin mecanisme paracrine. VEGF-A este un mitogen puternic și specific al celulelor endoteliale, care crește permeabilitatea vasculară in vivo. VEGF-A se leagă de doi receptori diferiți: flt-1 (VEGFR-1) și flk-1/KDR (VEGFR-2). Creșterea expresiei VEGF-A a fost observată în multe afecțiuni neoplazice, printre care și în NSCLC. Factorii EGFR și VEGF împart căi comune de semnalizare în aval, mai multe studii preclinice furnizând dovezi pentru efectele angiogene directe sau indirecte ale semnalizării EGFR.

*Ramucirumab este un antagonist direct al VEGFR-2, care se leagă cu afinitate mare de domeniul extracelular al VEGFR-2 și blochează legarea liganzilor VEGFR naturali (VEGF-A, VEGF-C și VEGF-D). Acești liganzi sunt secretați de tumorile solide pentru a promova angiogeneza și pentru a spori aportul de sânge al tumorii. Legarea ramucirumabului de VEGFR-2 duce la inhibarea angiogenezei tumorale mediate de VEGF*.

Capacitatea de predicție a mutației EGFR a fost confirmată de multiple studii clinice de fază III, fiind ținta oncogenă cea mai bine determinată pentru gestionarea NSCLC în stadiul avansat.

*Tratamentul de primă linie al NSCLC cu mutație EGFR (ESMO 2020)*

- Pacienților cu o tumoră cu o mutație sensibilizantă a EGFR trebuie să li se administreze TKI EGFR (inhibitori de tirozin-kinază) de primă linie, respectiv erlotinib, gefitinib sau afatinib [I, A] sau dacomitinib [I, B; Scor ESMO-MCBS v1.1: 3]. Niciunul dintre cele patru TKI EGFR nu este considerat în mod consensual ca o opțiune preferată [IV, C];
- Osimertinib este acum considerat ca opțiune preferată în prima linie pentru pacienții cu o tumoră cu mutații sensibilizante EGFR [I, A; Scor ESMO-MCBS v1.1: 4];
- Toți pacienții trebuie luați în considerare pentru TKI EGFR, indiferent de parametrii clinici, inclusiv statusul de performanţă ECOG, sexul, expunerea la tutun, histologie și linia de terapie [I, A];
- Erlotinib/bevacizumab reprezintă o opțiune de tratament de primă linie la pacienții cu tumori cu mutație EGFR [II, B; Scor ESMO-MCBS v1.1: 3];

- *Ramucirumab cu erlotinib este asociat cu SFP mai mare în comparație cu erlotinib și placebo la prima analiză intermediară, însă datele sunt încă imature [I, B; Scor ESMO-MCBS v1.1: 3];*
- Adăugarea de carboplatină și pemetrexed la gefitinib reprezintă o opțiune de primă linie la pacienții cu tumori cu mutație EGFR [I, B; nu este aprobat de EMA];
- Pacienții cu progresie radiologică cu beneficiu clinic continuu pot continua cu EGFR TKI [II, A];
- La pacienții cu NSCLC cu mutație EGFR cu progresie localizată la distanță și control sistemic continuu, poate fi luată în considerare continuarea tratamentului cu EGFR TKI în combinație cu tratamentul local al situsurilor metastatice în progresie [III, B].

Ghidurile ESMO, actualizate în 2020, recomandă următorul algoritm de tratament pentru stadiul IV al carcinomului pulmonar cu mutații activatoare EGFR, prezentat în schema de mai jos.

ESMO GOOD SCIENCE BETTER MEDICINE BEST PRACTICE

**Updated version published 15 September 2020 by the ESMO Guidelines Committee**

Figure 4. Treatment algorithm for stage IV lung carcinoma with *EGFR*-activating mutation.

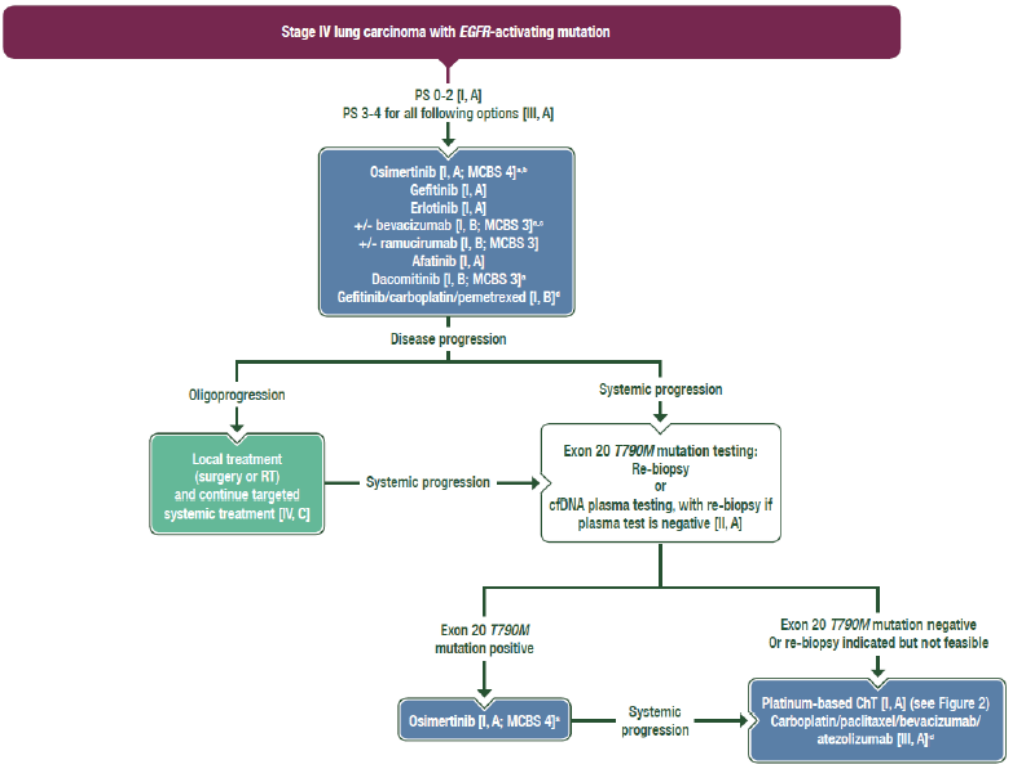


**Figura 1. Algoritmul de tratament al pacienţilor cu carcinom pulmonar stadiul IV, cu mutaţii activatoare EGFR**

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

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Ramucirumabum este rambursat pentru indicaţia de la punctul 1.9. în ***12*** state membre ale Uniunii Europene, după cum urmează: Austria, Belgia, Malta, Cipru, Danemarca, Franța, Germania, Luxemburg, Ungaria, Olanda, Slovacia și Spania.

## 4. STUDIUL CLINIC RELAY DE EVALUARE A EFICACITĂŢII ŞI SIGURANŢEI CYRAMZA

Solicitantul a depus la dosar autorizația studiului clinic RELAY, protocol: 14T-MC-JVCY, desfășutat în 3 clinici de pe teritoriul României, respectiv: Institutul Oncologic „Prof.Dr.Alex.Trestioreanu", Oncologie Medicală, București, SC RTC Radiology Therapeutic Center SRL, București și SC Medisprof SRL, Oncologie Medicală, Cluj-Napoca.

În studiul clinic RELAY au fost incluşi, în final, un număr de 2 pacienţi români eligibili.

**Tabel nr.1. Numărul pacienţilor înscrişi în studiul RELAY din ţările participante**

| **Population of trial subjects** | |
|---|---|
| **Subjects enrolled per country** | |
| Country: Number of subjects enrolled | United Kingdom: 7 |
| Country: Number of subjects enrolled | Spain: 49 |
| Country: Number of subjects enrolled | Canada: 2 |
| Country: Number of subjects enrolled | Korea, Republic of: 54 |
| Country: Number of subjects enrolled | Turkey: 7 |
| Country: Number of subjects enrolled | Taiwan: 56 |
| Country: Number of subjects enrolled | Italy: 20 |
| Country: Number of subjects enrolled | France: 11 |
| Country: Number of subjects enrolled | Germany: 13 |
| Country: Number of subjects enrolled | Romania: 2 |
| Country: Number of subjects enrolled | Hong Kong: 15 |
| Country: Number of subjects enrolled | United States: 9 |
| Country: Number of subjects enrolled | Japan: 218 |
| Worldwide total number of subjects | 463 |
| EEA total number of subjects | 102 |

Clinical trial results 2014-004824-22 version 2 EU-CTR publication date: 04 April 2020 Page 2 of 60

Pe baza informațiilor de pe site-ul EU Clinical Trials Register, *studiul clinic Relay este încă în desfășurare* în 5 țări din UE, respectiv în: Spania, Germania, Franța, Grecia și Italia (2).

Studiul RELAY este un studiu dublu orb, de fază 3, desfășurat în 100 de spitale, clinici și centre medicale din 13 țări. La momentul înrolării în studiu pacienții eligibili aveau vârsta de 18 ani și peste, se aflau în stadiul IV al bolii NSCLC și prezentau mutații ale EGFR, respectiv deleția exonului 19 (ex19del), sau substituția exonului 21 (Leu858Arg)

şi un status al ECOG cuprins între 0 și 1. Criteriile de excludere au fost *prezența mutației EGFR Thr790Met*, tratamentul anterior cu inhibitori de tirozin-kinază sau chimioterapie şi prezenţa metastazelor cerebrale. Pacienții cu risc crescut de sângerări, evenimente cardiovasculare, inclusiv cei care au experimentat un eveniment trombotic arterial în ultimele 6 luni înainte de înrolare, au fost de asemenea excluși din studiu.

Între 28 ianuarie 2016 și 1 februarie 2018, au fost înrolați în studiu 449 de pacienți eligibili și au fost repartizați aleatoriu în cele 2 brațe, respectiv ramucirumab plus erlotinib (n = 224) sau placebo plus erlotinib (n = 225). Aproximativ 77% dintre pacienții înrolați în studiu au fost de origine asiatică și 22% au fost caucazieni.

*Obiectivul primar* al studiului clinic l-a constituit supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) evaluată de investigator (la populația cu intenție de tratare (ITT)): definită ca perioada dintre data randomizării și data primei observații radiografice a progresiei tumorii, în conformitate cu criteriile RECIST, sau de deces din orice altă cauză.

*Obiectivul secundar* cu controlul riscului α, a fost reprezentat de supraviețuirea globală (SO): definită ca perioada dintre data randomizării și data decesului din toate cauzele.

Dintre obiectivele secundare exploratorii evaluate amintim: rata de răspuns obiectiv, rata de control a bolii, durata răspunsului, calitatea vieţii, SFP2, timpul până la un răspuns, timpul până la degradarea indicelui de performanţă ECOG, timpul până la apariţia metastazelor cerebrale.

Rezultatele datelor de eficacitate ale studiului sunt prezentate în tabelul nr.2 şi figura 2.

**Tabel nr.2. RELAY - Rezumatul datelor de eficacitate – în populația de tip ITT**

| | **Cyramza plus erlotinib N=224** | **Placebo plus erlotinib N=225** |
|---|---|---|
| **Supraviețuirea fără progresie (PFS)** | | |
| Număr de evenimente (%) | 122 (54,5) | 158 (70,2) |
| Mediana – luni (IÎ 95% ) | 19,4 (15,38; 21,55) | 12,4 (10,97; 13,50) |
| Riscul relativ (IÎ 95% ) | 0,591 (0,461, 0,760) | |
| Valoare p (test Log-Rank, stratificat) | <0,0001 | |
| **Supraviețuirea generală (date interimare)** | | |
| Numărul deceselor (%) | 37 (16,5) | 42 (18,7) |
| Mediana – luni (IÎ 95% ) | NR | NR |
| Riscul relativ (IÎ 95% ) | 0,832 (0,532; 1,303) | |
| Valoare p (test Log-Rank, stratificat) | 0,4209 | |
| **Rata de răspuns obiectiv (Răspuns complet + Răspuns parțial)** | | |
| Rata –procent (IÎ 95% ) | 76 (70,8; 81,9) | 75 (69,0; 80,3) |
| RC, n (%) | 3 (1,3) | 2 (0,9) |
| RP, n (%) | 168 (75,0) | 166 (73,8) |
| **Durata răspunsului** | **N=171** | **N=168** |
| Număr de evenimente (%) | 101 (59,1) | 128 (76,2) |
| Mediana – luni (IÎ 95% ) | 18,0 (13,86; 19,78) | 11,1 (9,69; 12,29) |
| Riscul relativ (IÎ 95% ) | 0,619 (0,477; 0,805) | |
| Valoare p (test Log-Rank, stratificat) | 0,0003 | |

Abrevieri: IÎ = interval de încredere, NR= neatins, RC = răspuns complet, RP = răspuns parțial. A fost folosită o metodă statistică ierarhică pentru determinarea SG. SG a fost monitorizată numai dacă SFP a fost semnificativă. Pentru ambele obiective s-a luat în considerare o eroare de tip alpha.

Obiectivul primar evaluat de investigator (populația ITT): la data analizei finale a SFP, au fost observate 280 de evenimente SFP la populația ITT. Urmărirea mediană a fost de 20,7 luni (interval: 0,1-35,4 luni). Mediana SFP a fost de 19,4 luni în grupul cu ramucirumab și erlotinib și de 12,4 luni în grupul placebo și erlotinib, adică un câștig de ***7 luni***, cu un HR = 0,591 (95% CI = [0,461-0,760]), p <0,0001.

În plus, obiectivul principal a fost, de asemenea, evaluat de un comitet de revizuire independent (CRI). Mediana SPF evaluată de CRI a fost de 16,5 luni în grupul cu ramucirumab și erlotinib și 11,1 luni în grupul placebo și erlotinib, adică un câștig de ***5,4 luni***, cu un HR = 0,671 (95% CI = [0,518-0,869]), p = 0,0022.

Obiectivul secundar evaluat de investigator (populația ITT): la data analizei intermediare (23.01.2019), rezultatele SO au fost imature, cu 79 de decese, cu o rată de cenzură de aproximativ 80% (rata de maturitate a datelor = 17,6%). HR pentru SO a fost calculat la 0,832 cu un IC 95% = [0,532-1,303], p = 0,4209, nesemnificativ.

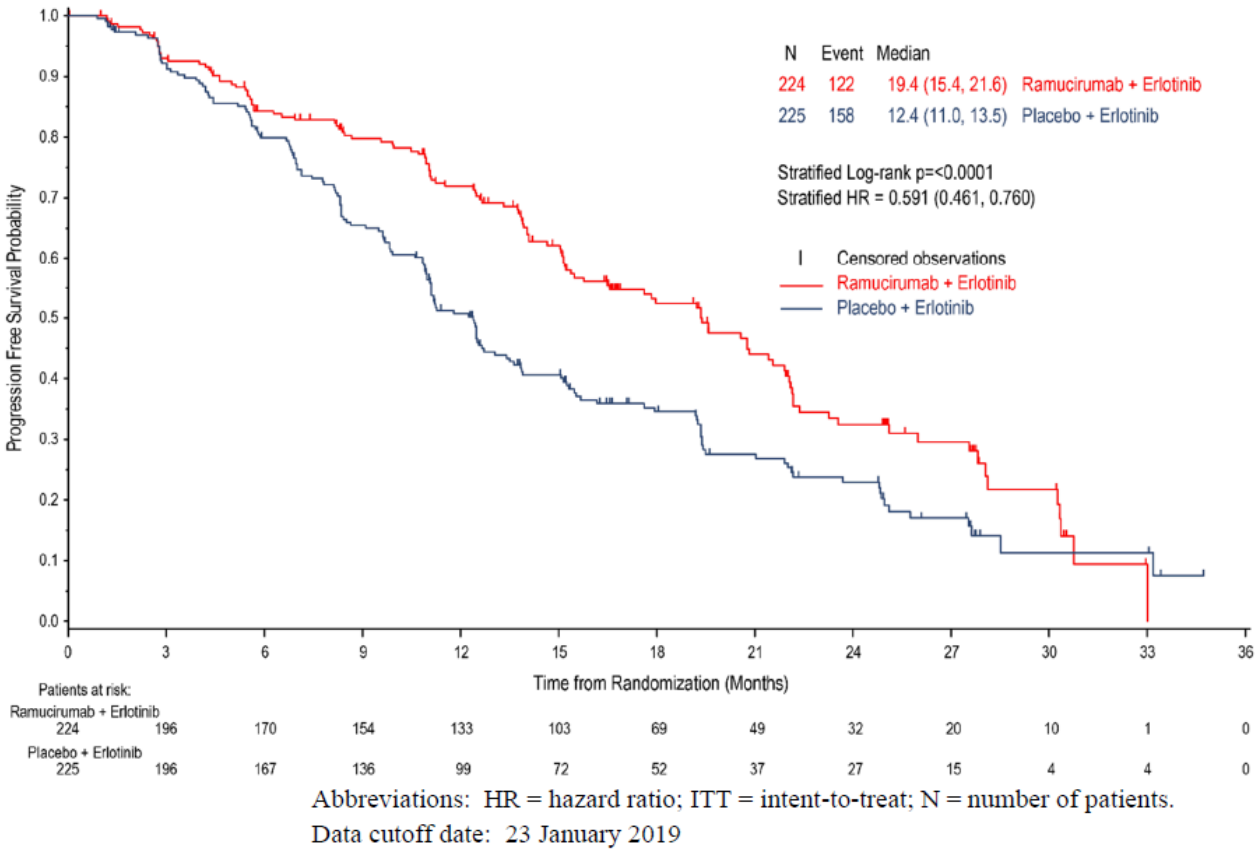


**Figura 2. Curba Kaplan-Meier a supraviețuirii fără progresia bolii, SFP, evaluată de investigator (populația ITT)**

*Calitatea vieții* pacienților a fost analizată în studiul RELAY în mod explorator folosind 2 chestionare: ASBI și EQ-5D-5L. Deși RELAY este un studiu dublu-orb, în absența unei metode de control al creșterii riscului α asociat multiplelor analize prevăzute în protocol, nu se poate trage o concluzie formală din rezultatele obținute.

*Efecte adverse*

Evenimentele adverse de orice grad, legate de tratament, au apărut cu o incidență ≥ 20% în grupul cu ramucirumab + erlotinib comparativ cu grupul placebo + erlotinib.

Proporția evenimentelor adverse legate de tratament de grad ≥ 3 a fost mai mare în grupul cu ramucirumab și erlotinib comparativ cu grupul cu placebo și erlotinib (71,9% față de 53,8%). Proporția infecțiilor de grad ≥ 3 a fost mai mare în grupul cu ramucirumab și erlotinib comparativ cu grupul cu placebo și erlotinib (17,2% față de 6,7%). În special, proporția de dermatită acneiformă de gradul 3 a fost mai mare în grupul cu ramucirumab și erlotinib comparativ cu grupul placebo și erlotinib (14,9% față de 8,9%).

Rata de întrerupere a tratamentului a fost similară între cele două brațe de studiu (13,1% față de 10,7%).

Numărul deceselor a fost mai mare în grupul experimental decât în grupul de comparație. În timpul fazei de tratament a studiului și a fazei de urmărire de până la 30 de zile după întreruperea tratamentului, au fost observate 8 decese în grupul tratat cu ramucirumab și erlotinib și 2 decese în grupul tratat cu placebo și erlotinib. La un pacient tratat cu ramucirumab și erlotinib a fost observat un episod de hemotorax de gradul 5 care a dus la deces și a fost considerat a fi un eveniment advers legat de tratament. Nu au fost observate decese legate de tratament în grupul de comparație.

Studiul RELAY a demonstrat că, prin administrarea ramucirumab în combinație cu erlotinib, ca tratament de primă linie la pacienții adulți cu cancer pulmonar metastatic fără celule mici (NSCLC), cu mutații activatoare EGFR, s-a înregistrat un câștig de supraviețuire fără progresia bolii de +7 luni, evaluat de investigator și +5 luni evaluat de comitetul independent, comparativ cu erlotinib singur, cu un profil de siguranță acceptabil. Erlotinib a fost utilizat la doza aprobată de autorizația de introducere pe piață. Pacienții incluși în acest studiu au prezentat NSCLC de tip adenocarcinom în procent de 96,4%, iar majoritatea pacienților au fost metastatici (aproximativ 85%).

Cu toate acestea, subliniem următoarele aspecte:

- limitarea transpozabilității rezultatelor în practica curentă: pacienții cu metastaze cerebrale nu au fost incluși în studiu;
- abaterile majore de la protocol au vizat aproximativ 20% dintre pacienții din fiecare braț al studiului;
- ***datele SFP evaluate de investigator sunt incompatibile cu cele evaluate de comitetul independent de revizuire (câștig în SFP de +7 luni față de +5,4 luni);***
- beneficiul ramucirumab și erlotinib în ceea ce privește SFP nu a fost observat la subgrupurile de pacienți cu vârsta mai mare 70 de ani și la cei la care detectarea mutației EGFR a fost efectuată printr-o altă metodă decât THERASCREEN sau COBAS;
- pentru pacienţii cu NSCLC cu mutaţii activatoare EGFR, altele decât del19 sau L858R, nu a fost dovedit un beneficiu suplimentar al tratamentului ramucirumab+erlotinib;

- ***datele supravieţuirii generale, SG au fost imature la momentul analizei intermediare, iar rezultatele analizei finale sunt în așteptare (79 de decese și o rată de cenzurare de peste 80%)*;**
- calitatea vieții a fost analizată într-o manieră exploratorie care nu a permis evaluarea contribuției ramucirumabului. Impactul potențial al CYRAMZA (ramucirumab) asupra îmbunătățirii calității vieții este redus la minimum prin administrarea prin perfuzie intravenoasă la fiecare două săptămâni, administrare ce necesită spitalizarea pacientului;
- s-a constatat o creștere a toxicității în cazul grupului cu administrarea combinației ramucirumab + erlotinib comparativ cu grupul cu administare erlotinib singur, marcată în principal de o incidență mai mare a evenimentelor adverse de gradul 3 sau mai mare (infecții).

Având în vedere datele privind eficacitatea și siguranța, impactul suplimentar asupra morbidității și mortalității sau asupra calității vieții nu a fost încă demonstrat.

Ca urmare, CYRAMZA (ramucirumab) în asociere cu erlotinib nu oferă nicio valoare clinică suplimentară în tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer pulmonar metastatic fără celule mici, cu mutații activatoare ale receptorului factorului de creștere epidermic (EGFR).

*Reamintim faptul că pacienții cu mutații EGFR, altele decât cele ale deleției de pe exonul 19 sau ale mutației L858R de pe exonul 21, nu au fost evaluați în studiul RELAY care a studiat CYRAMZA (ramucirumab) în combinație cu erlotinib.*

Totuși, conform raportului de evaluare EMA/CHMP/647625/2019, CHMP concluzionează că raportul beneficiu-risc pentru ramucirumab în asociere cu erlotinib ca tratament de primă linie la pacienții adulți cu cancer pulmonar metastatic fără celule mici, cu mutații activatoare ale EGFR este pozitiv. La momentul furnizării datelor analizei finale a studiului în 2023, CHMP va lua în considerare un nou raport de evaluare (8).

***Utilizarea ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale pentru analiza mărimii beneficiului clinic pentru studiul RELAY***

Pe baza datelor de eficacitate ale studiului clinic RELAY am realizat o analiză a beneficiului clinic al terapiei utilizate în cadrul studiului, 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).

Astfel, luând în considerare valorile supravieţuirii fără progresia bolii, SFP, ca obiectiv primar al studiului clinic RELAY, prin completarea scalei de evaluare forma 2B, se obţine o mărime relativă de ***gradul 3*** (din valoarea maximă de 5) pentru beneficiul clinic al terapiei utilizate (10).

ESMO-MCBS
ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale

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

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

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Name of study: | RELAY | | | | |
| Study medicine: | RAMUCIRUMABUM | Indication: | NSCLC | | |
| First author: | | Year: | | Journal: | |
| Name of evaluator: | | | | | |

### If median PFS with standard treatment >6 months

| | | |
|---|---|---|
| GRADE 3 | HR ≤0.65 AND gain ≥3 months | ✓ |
| GRADE 2 | HR ≤0.65 BUT gain <3 months | ○ |
| GRADE 1 | HR >0.65 | ○ |

Mark with √ if relevant

| Preliminary magnitude of clinical benefit grade (highest grade scored) | 3 | 2 | 1 |
|---|---|---|---|
| | | | |

ESMO-MCBS
ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale

### Early stopping or crossover

| | |
|---|---|
| Did the study have an early stopping rule based on interim analysis of survival? | ○ |
| Was the randomization terminated early based on the detection of overall survival advantage at interim analysis? | ○ |

If the answer to both is "yes", then see letter "E" in the adjustment section below — Mark with √ if relevant

### Toxicity assessment

**Is the new treatment associated with a statistically significant incremental rate of:**

| | |
|---|---|
| «Toxic» death >2% | ○ |
| Cardiovascular ischemia >2% | ○ |
| Hospitalisation for «toxicity» >10% | ○ |
| Excess rate of severe CHF >4% | ○ |
| Grade 3 neurotoxicity >10% | ○ |
| Severe other irreversible or long lasting toxicity >2% please specify: | ○ |

(Incremental rate refers to the comparison versus standard therapy in the control arm) — Mark with √ if relevant

### Quality of life/Grade 3-4 toxicities* assessment

| | |
|---|---|
| Was QoL eveluated as secondary outcome? | ✓ |
| Does secondary endpoint QoL show improvement? | ○ |
| Are there statistically significantly less grade 3-4 toxicities impacting on daily well-being?* | ○ |

### Adjustments

| | |
|---|---|
| A | When OS as secondary endpoint shows improvement, it will prevail and the new scoring will be done according to form 2a. |
| B | Downgrade 1 level if there is one or more of the above incremental toxicities associated with the new medicine. |
| C | Downgrade 1 level if the medicine ONLY leads to improved PFS (mature data shows no OS advantage) and QoL assessment does not demonstrate improved QoL. |
| D | Upgrade 1 level if improved QoL or if less grade 3-4 toxicities that bother patients are demonstrated. |
| E | Upgrade 1 level if study had early crossover because of early stopping or crossover based on detection of survival advantage at interim analysis. |
| F | Upgrade 1 level if there is a long-term plateau in the PFS curve, and there is >10% improvement in PFS at 2 years. |

| Final, toxicity and QoL adjusted, magnitude of clinical benefit grade | 4 | 3 | 2 | 1 |
|---|---|---|---|---|
| | ○ | ● | ○ | ○ |

Highest magnitude clinic benefit grade that can be achieved grade 4.

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

PFS, progression-free survival; OS, overall survival; QoL, quality of life

**Figura 3. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale – evaluarea mărimii beneficiului clinic pentru studiul RELAY**

## 4. COSTURILE TERAPIEI

Având în vedere următoarele:

- Definiţia comparatorului, conform OMS 1353 din 30 iulie 2020, Anexa 1, Art.1, pct.3, lit.c (ce completează şi modifică OMS 861/2014):

  *"c) **comparator** - un medicament aferent unei DCI care se află în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are aceeaşi indicaţie aprobată şi se adresează aceluiaşi segment populaţional sau aceluiaşi subgrup populaţional cu medicamentul evaluat, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum rezultat exclusiv prin compararea preţurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiţionată, chiar dacă punctajul final obţinut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiţionată";*

- Criteriile de includere similare ale studiilor clinice ***RELAY*** şi ***JO25567***, care au investigat eficacitatea şi siguranţa ramucirumab + erlotinib comparativ cu placebo + erlotinib şi respectiv, bevacizumab + erlotinib comparativ cu erlotinib în monoterapie, la pacienţii cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) ce prezentau, în momentul înrolării, deleția exonului 19 sau mutații activatoare ale exonului 21 (L858R) la nivelul receptorului factorului epidermal de creștere, care nu au primit anterior terapie sistemică pentru boală în stadiul IIIB/IV sau recurentă şi care aveau un status de performanță ECOG 0 sau 1, iar principalele criterii de excludere au fost prezenţa mutaţiei EGFR T790M şi a metastazelor cerebrale;

- Faptul că, până în prezent, nu a existat nicio indicație privind o diferență de tratament în funcție de etnia pacientului. În privinţa erlotinib, mutația activatoare este principalul determinant al efectului tratamentului, indiferent de etnie (vezi EPAR Tarceva şi Avastin (9)). Prin urmare, pe baza cunoștințelor actuale, este de așteptat ca efectul bevacizumab + erlotinib observat la japonezi, populația din studiul JO25567, să poată fi extrapolat la o populație europeană;

- Segmentul populaţional mai larg al studiului clinic ***FLAURA,*** care a investigat eficacitatea şi siguranţa osimertinib comparativ cu erlotinib sau gefitinib, care a cuprins pacienţi ce prezentau ca şi caracteristici

clinice: metastaze osoase (36%), metastaze viscerale extra-toracice (35%), metastaze la nivelul SNC (23%)(în cadrul studiului a fost format un subgrup populaţional specific ce a cuprins pacienţi cu metastaze la nivel SNC, pentru care a fost evaluată eficacitatea osimertinib – cunoscută fiind penetrarea superioară la nivelul barierei hematoencefalice, comparativ cu alţi TKI autorizaţi); pentru pacienții din grupul cu comparator TKI EGFR, la progresia bolii, a fost permisă schimbarea tratamentului cu osimertinib în regim deschis, dacă testarea probelor tumorale a fost pozitivă pentru mutația T790M (mutaţie de rezistenţă la tratamentul cu TKI EGFR),

considerăm că tratamentul ramucirumab + erlotinib şi bevacizumab + erlotinib se adresează aceluiaşi segment populaţional reprezentativ, pentru aceeaşi indicaţie terapeutică, prin urmare am identificat combinaţia *bevacizumab + erlotinib ca fiind comparatorul relevant.*

**Precizări DETM**

- ***În baza procesului verbal încheiat ca urmare a şedinţei Comisiei de Contestaţii din data de 19.01.2022, disponibil pe site-ul www.anm.ro, comparatorul validat ca fiind relevant pentru practica medicală din România este Osimertinib (Tagrisso). Ca urmare, calculul costului terapiei va fi validat faţă de acest comparator;***
- ***În cadrul ședinței Comisiei de Contestații s-a menționat faptul că, din traducerea în limba română a RCP CYRAMZA, în cazul indicației terapeutice de la punctul 1.9 este omis cuvântul „metastazat". În acest sens, ANMDMR a sesizat Biroul de Informații Medicament, care a informat Agenția Europeană a Medicamentului pentru efectuarea variației de corecție, care a fost finalizată la momentul reevaluării dosarului (EMA/H/C/002829/II/0033-corrigendum).***

***Conform OMS 1353 din 30 iulie 2020, Anexa 2, Secţiunea I, lit.A, pct.23:***

*,,1. Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă*

*de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici.''*

Costul terapiei a fost calculat pentru întreaga schemă terapeutică pentru medicamentul evaluat – ramucirumab + erlotinib şi respectiv, pentru comparatorul – osimertinib, pentru o perioadă de 1 an.

**Tabel nr.3. Calculul costului terapiei**

| | Medicamentul evaluat | Comparator 1: Combinaţia Bevacizumab + Erlotinib | | Comparator 2 |
|---|---|---|---|---|
| | **Cyramza 10 mg/ml (Ramucirumab)** | Mvasi 25 mg/ml (Bevacizumab) | Erlotinib Mylan 150 mg (Erlotinib) | **Tagrisso 80 mg (Osimertinib)** |
| **Forma farmaceutică** | concentrat pentru sol. perf. | concentrat pentru sol. perf. | cpr. film. | cpr. film. |
| **Ambalaj** | 2 flacoane a 10ml | 1 flac.x 16ml conc.pt.sol.perf. | cutie x 30 cpr.film. | cutie x 28 cpr |
| **Concentraţie** | 10 mg/ml | 400 mg/16 ml | 150 mg | 80 mg |
| **Preţ cu amănuntul maximal cu TVA (lei)/ambalaj** | 3686,58 | 3403,85 | 2686,85 | 27548,86 |
| **Preţ cu amănuntul maximal cu TVA /UT (lei)** | 184,329 | 212,74 | 89,56 | 983,89 |
| **UT/an** | 1820ml/an (91 fl.) | 714 ml/an (45 fl.) | 365 cpr.film./an | 365 cpr.film./an |
| **Cost anual (lei)** | **335.478,78** | 153.173,25 | 32689,4 | **359.119,85** |

| Tratament | Cost anual tratament (lei) | Costuri suplimentare generate faţă de comparator |
|---|---|---|
| **Cyramza + Erlotinib Mylan** | 368.168,18 | |
| Comparator 1: Combinaţia Mvasi + Erlotinib Mylan | 185.862,65 | + 98,09 % |
| **Comparator 2: Tagrisso 80 mg** | 359.119,85 | **+ 2,52 %** |

Calculul costului terapiei relevă un cost suplimentar de ***2,52%*** faţă de comparatorul validat, ***osimertinib***, respectiv un impact bugetar neutru.

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI**
**ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA**
**Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București**
**Tel: +4021-317.11.00**
**Fax: +4021-316.34.97**
**www.anm.ro**

## 5. PUNCTAJUL OBȚINUT

***Tabelul nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi***

| *CRITERII DE EVALUARE* | *PUNCTAJ* |
|---|---|
| *1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)* | |
| *1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 2 - moderat/scăzut (dar care justifică rambursarea) din partea HAS* | *7* |
| *2. ETM bazată pe cost-eficacitate* | |
| *2.1. NICE/SMC – Nu recomandă utilizarea DCI* | *-* |
| *2.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWIG/G-BA) nu demonstrează beneficiu terapeutic aditional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare* | *0* |
| ***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, compensate 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:*<br>*(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;*<br>*(ii) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;*<br>*(iii) dovada notificării la ANMDMR a derulării unui studiu nonintervențional pentru colectarea de date reale pentru indicația depusă* | ***45**** |
| ***4. Costurile terapiei*** | |
| *4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, cu impact bugetar neutru faţă de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului, care generează între 5% economii şi până la 3% costuri)* | ***15*** |
| ***TOTAL*** | ***80*** |

**Cele 45 de puncte acordate la pct. 3.2 substituie punctajul acordat pentru rapoartele autorităţilor de evaluare a tehnologiilor medicale din Franţa (HAS), Marea Britanie (NICE/SMC) şi Germania (IQWIG/G-BA) descrise la punctele 1 şi 2 ale tabelului nr. 4.*

## 6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Ramucirumabum, pentru indicația de la punctul 1.9. întrunește punctajul de ***includere necondiţionată*** 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, SECŢIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii incluşi în programele naţionale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu şi spitalicesc, P3: Programul naţional de oncologie.*

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI**
**ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA**
**Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București**
**Tel: +4021-317.11.00**
**Fax: +4021-316.34.97**
**www.anm.ro**

## 7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Ramucirumabum pentru indicația: *„Cyramza în combinație cu erlotinib este indicat ca primă linie de tratament a pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici care prezintă mutații activatoare ale receptorului factorului de creștere epidermal (EGFR)”.*

***Referinţe bibliografice:***

1. *RCP Ramucirumab (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200123147077/anx_147077_ro.pdf)*
2. *EU Clinical Trials Register (https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=relay)*
3. *Interaction between the epidermal growth factor receptor (EGFR) and the vascular endothelial growth factor (VEGF) pathways: a rational approach for multi-target anticancer therapy (annalsofoncology.org)*
4. *Raport științific, Profilul genic al cancerelor bronh-opulmonare primitive fără celule mici și invazia ganglionilor mediastinali (https://www.icfundeni.ro/gpn2/wp/wp-content/uploads/2014/10/GPN2-RF-RStiintific.pdf)*
5. *Tyrosine Kinase Inhibitors - StatPearls - NCBI Bookshelf (nih.gov)*
6. *A Study of Ramucirumab (LY3009806) in Combination With Erlotinib in Previously Untreated Participants With EGFR Mutation-Positive Metastatic NSCLC (RELAY) - Study Results - ClinicalTrials.gov*
7. *Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial - The Lancet Oncology ( https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(19)30634-5/fulltext)*
8. *Cyramza-H-C-2829-II-0033:EPAR Assessment Report-Variation (CYRAMZA, INN - ramucirumab (europa.eu))*
9. *EPAR AVASTIN (https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/avastin-h-c-582-ii-0086-epar-assessment-report-variation_en.pdf)*
10. *ESMO-Magnitude of clinical benefit scale (https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/scale-evaluation-forms-v1.0-v1.1)*

*Raport finalizat in data de:31.01.2022*

**Coordonator DETM**

**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**