

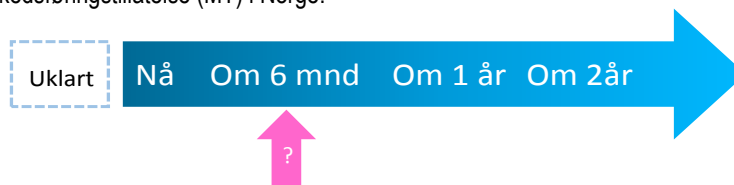


# Ramucirumab (Cyramza) som monoterapi til behandling av leverkreft hos pasienter med alfaføtoprotein $\geq 400$ ng/ml, etter behandling med sorafenib

Type metode: Legemiddel  
Område: Kreft; Mage og tarm;  
Virkestoffnavn: Ramucirumab  
Handelsnavn: Cyramza  
ATC-kode: L01X C21  
MT søker/innehaver: Eli Lilly Nederland B.V. (1)  
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

## Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) hos FDA (1).

## Beskrivelse av den nye metoden

Ramucirumab er et humant IgG1 monoklonalt antistoff, som spesifikt binder og blokkerer vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF)-reseptor 2. Tumorer kan produsere vekstfaktorer som aktiverer VEGF-reseptorer. Dette gir økt blodtilførsel (økt vaskularisering), tumorvekst og spredning. Legemidler som blokkerer VEGF-reseptorer kan motvirke effekten av vekstfaktorene (anti-angiogen effekt) og dermed gi reduksjon av tumorvekst og spredning (2).

## Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Primær leverkreft deles inn i hepatocellulært karsinom (HCC, 90 % av tilfellene) og intrahepatisk kolangiokarsinom (10 % av tilfellene). HCC er ofte assosiert med skrumplever (cirrhose) og kronisk inflammasjon, ofte i sammenheng med hepatitt B virus, hepatitt C virus eller alkohol. HCC forekommer sjelden i Norge, men er en av de vanligste kreftsykdommene på verdensbasis. HCC er hyppigst hos menn (3) og fem-års relativ overlevelse er 15 prosent (4). I 2016 var det, ifølge Kreftregisteret, 529 pasienter registrert med denne sykdommen (5).

## Dagens behandling

Det foreligger ikke nasjonale retningslinjer for diagnostikk, behandling eller oppfølging av pasienter med primær leverkreft. Anbefalinger fra Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe (NGICG) og engelske retningslinjer ligger til grunn for norske anbefalinger for pakkeforløp (4). Mange pasienter har allerede metastatisk eller inoperabel sykdom ved diagnosetidspunktet. Pasienter uten uttalt leversvikt er aktuelle for palliativ onkologisk behandling. HCC pasienter i Child-Pugh A klasse med inoperabel eller metastatisk sykdom bør vurderes for palliativ behandling med sorafenib (3).

## Status for dokumentasjon

### Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Vi har identifisert en norsk metodevurdering om virkestoffet, men med en annen indikasjon/andre indikasjoner (se Nye metoder [ID2015\\_012](#)) og tre pågående metodervurderinger (se Nye metoder [ID2017\\_099](#), [ID2015\\_031](#), [ID2015\\_036](#)). Vi har identifisert to norske pågående metodevurderinger om indikasjonen, men med andre virkestoffer (se Nye metoder [ID2018\\_042](#), [ID2017\\_032](#)).

### Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det foreligger minst en relevant internasjonal systematisk oversikt (6, 7)  
Det er registrert minst en pågående relevant internasjonal metodevurdering (8)

## Metodevarsler

Det foreligger minst to internasjonale metodevarsler (1, 9)

### Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
HCC pasienter som har vært behandlet med sorafenib  (N=565)	Ramucirumab 8 mg/kg intravenøst hver 2. uke og beste støttebehandling (best supportive care)	Placebo 8 mg/kg intravenøst hver 2. uke og beste støttebehandling (best supportive care)	Total overlevelse (OS)	<a href="#">NCT01140347 (REACH)</a> <a href="#">DRKS00003671</a> <a href="#">JPRN-JapicCTI-101318</a>  Fase 3	Avsluttet mars 2015  <a href="#">Publikasjon foreligger</a>
HCC pasienter med forhøyet alfafetoprotein og som har vært behandlet med sorafenib  (Estimert N=383)	Ramucirumab 8 mg/kg intravenøst hver 2. uke	Placebo 8 mg/kg intravenøst hver 2. uke	Total overlevelse (OS)	<a href="#">NCT02435433 (REACH-2)</a>  Fase 3	Data er hentet ut 15. mars 2018 for primæranalyse. Studien er estimert avsluttet i 2020.

\*ClinicalTrials.gov Identifier [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

### Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>	Ny virkningsmekanisme/ nytt behandlingsprinsipp
Sikkerhet relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>	Ny bivirkingsprofil
Kostnader/ressursbruk	<input checked="" type="checkbox"/>	
Kostnadseffektivitet	<input checked="" type="checkbox"/>	
Organisatoriske konsekvenser	<input type="checkbox"/>	
Etikk	<input type="checkbox"/>	
Juridiske konsekvenser	<input type="checkbox"/>	
Annet	<input type="checkbox"/>	

### Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	<input checked="" type="checkbox"/>
Fullstendig metodevurdering	<input type="checkbox"/>

### Hovedkilder til informasjon

1. *Ramucirumab: Cyramza: Hepatocellular carcinoma (HCC) and elevated baseline alpha-fetoprotein - second-line after sorafenib.* (13. mars 2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 15. oktober 2018, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/ramucirumab/>
2. *Cyramza: European public assessment report, European Medicines Agency.* Hentet 26. oktober 2018 fra: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004163/WC500214070.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004163/WC500214070.pdf)
3. *Onkologisk oppslagsverk: Oncolex.* Hentet 23. april fra: <http://oncolex.no/Lever>
4. *Introduksjon til pakkeforløp for primær leverkreft.* Helsedirektoratet. Hentet 23. april 2018 fra: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/pakkeforlop-for-primer-leverkreft/seksjon?Tittel=introduksjon-til-pakkeforlop-for-8076>
5. *Cancer in Norway 2016.* Krefregisteret. Hentet fra: <https://www.krefregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2016/cin-2106.pdf>
6. Li X, et al. (2017). *Efficacy of anti-VEGF agents in the treatment of elderly hepatocellular carcinoma: a systematic review.* *Oncotarget.* 8(54), 93179-93185.
7. Niu M, et al. (2016). *Short-term and long-term efficacy of 7 targeted therapies for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a network meta-analysis: Efficacy of 7 targeted therapies for AHCC.* *Medicine (Baltimore).* 95(49), e5591.
8. *Ramucirumab for previously treated advanced hepatocellular carcinoma [B60].* (04. juli 2018). (In development [GID-TA10364]). London: National Institute for Health and Care Excellence.
9. *Ramucirumab for advanced hepatocellular carcinoma – second line.* (2018). (Evidence Briefing: February 2018). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory.

Dato for første publisering 12.11.2018  
Siste oppdatering 12.11.2018

