



## (20403) CYRAMZA, Eli Lilly (Suisse) SA

### Extension de la limitation de CYRAMZA pour une durée limitée au 1<sup>er</sup> octobre 2021

#### 1 Autorisation Swissmedic

CYRAMZA a été autorisé par Swissmedic le 29 octobre 2015 avec l'indication suivante :

- „• *Cancer gastrique*  
*Cyramza, en association avec le paclitaxel, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne avancés, dont la maladie a progressé après une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine.*  
*Cyramza en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne avancés dont la maladie a progressé après une chimiothérapie à base de sels de platine ou de fluoropyrimidine et pour lesquels un traitement en association avec le paclitaxel n'est pas approprié.*
- *Cancer colorectal métastatique (CCRM)*  
*Cyramza, en association avec la chimiothérapie FOLFIRI (irinotécan, acide folinique et 5-fluorouracile), est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRM) dont la maladie a progressé pendant ou après un traitement par le bévécizumab, l'oxaliplatine et une fluoropyrimidine.*

#### 2 Évaluation de l'efficacité

Le médicament est considéré comme efficace sur la base des considérations suivantes :

CYRAMZA est un anticorps monoclonal, dirigé contre le récepteur VEGF de type 2 (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire). Les récepteurs du VEGF de type 1 et 2 sont particulièrement importants pour l'angiogenèse tumorale. CYRAMZA inhibe spécifiquement le VEGFR-2, interrompant ainsi la cascade de signalisation qui conduit à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (agents anti-angiogéniques). Grâce à cette liaison spécifique au récepteur VEGFR-2, CYRAMZA empêche l'interaction du récepteur avec les ligands activateurs (VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D), ce qui inhibe ensuite la prolifération ainsi que la migration des cellules endothéliales humaines, empêchant ainsi la croissance tumorale.

Dans le domaine du cancer colorectal métastatique, il existe deux autres anticorps anti-VEGF approuvés en deuxième ligne. Ils ont un mécanisme d'action similaire à celui du ramucirumab, mais interagissent avec la voie du VEGF à des endroits différents :

- bevacizumab (AVASTIN)
- aflibercept (ZALTRAP).

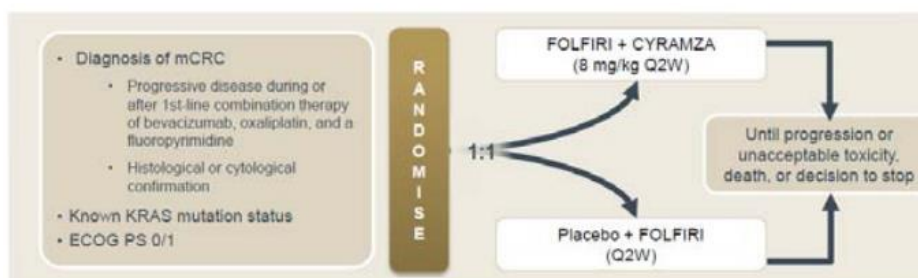
### Nouvelles données concernant l'efficacité :

L'étude RAISE (étude 1 ci-dessous) est l'unique étude qui avait été présentée dans le cadre de l'admission initiale de CYRAMZA dans la LS en 2019. Depuis, aucune nouvelle étude de phase III avec CYRAMZA dans l'indication CCRM n'a été initiée. Toutefois, des analyses de sous-groupes de l'étude RAISE ont été réalisées (à titre exploratoire) et sont nouvellement présentées.

De plus, des real-world-data provenant de deux études indépendantes menées au Japon ont également été soumises dans le cadre de cette nouvelle demande d'admission.

### Étude 1 – RAISE - Tabernero J. et al. Ramucirumab versus placebo in combination with secondline FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. Lancet Oncol. 2015 May; 16 (5): 499-508.

Etude de phase III randomisée en double aveugle qui a évalué l'efficacité et la tolérance de CYRAMZA versus placebo, tous deux associés à une chimiothérapie à base d'irinotécan (protocole FOLFIRI), chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique en échec à une chimiothérapie à base d'oxaliplatine et de bévacizumab.



Les principaux résultats de cette étude étaient les suivants :

#### - Critère d'évaluation primaire :

- ✓ **OS** : amélioration statistiquement significative de la survie globale dans le groupe FOLFIRI + CYRAMZA par rapport au groupe FOLFIRI + placebo. La prolongation de la durée médiane de survie globale était de **1.6 mois** en faveur de FOLFIRI + CYRAMZA.

	OS médian	HR
FOLFIRI + CYRAMZA	13.3 mois	0.844 (IC95% 0.730 – 0.976), p = 0.0219
FOLFIRI + placebo	11.7 mois	

#### - Critères d'évaluation secondaires :

- ✓ **PFS** : la médiane de survie sans progression a été de 5.7 mois dans le groupe CYRAMZA + FOLFIRI versus 4.5 mois dans le groupe placebo + FOLFIRI (HR = 0.79 IC95% [0,70 – 0,90] ; p = 0.0005), soit un **gain absolu de 1.2 mois** en faveur du groupe CYRAMZA.

- ✓ **ORR** : aucune différence n'a été observée sur le taux de réponse objective entre les deux groupes : 13.4% dans le groupe CYRAMZA + FOLFIRI versus 12.5% dans le groupe placebo + FOLFIRI (p = 0.6336).

#### **Analyses de sous-groupes de l'étude RAISE :**

- La corrélation entre les résultats cliniques et les valeurs initiales de l'expression des ligands du VEGF (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 ainsi que VEGFC et VEGF-D) a été testée. À l'exception du VEGF-D, aucune tendance claire n'a été observée pour aucun des biomarqueurs. Cela implique que CYRAMZA présente un bénéfice clinique indépendant des marqueurs EGF.
- Les analyses des critères cliniques et de la localisation de la tumeur ainsi que du statut mutationnel RAS/RAF et BRAF n'ont montré aucune corrélation significative, ce qui démontre que le bénéfice de CYRAMZA est indépendant de ces facteurs.

#### **Real-World-Data :**

- Une étude de cohorte rétrospective monocentrique a montré que l'efficacité de CYRAMZA + FOLFIRI utilisé en deuxième ligne chez les patients atteints de CCRM était similaire à celle observée dans l'étude RAISE. 74 patients atteints de cancer colorectal métastatique ont été recrutés dans l'étude. La PFS médiane globale était de 6.2 mois et l'OS médian de 17.0 mois.
- Une étude observationnelle rétrospective menée sur une base de données administrative d'une clinique japonaise a considéré toutes les thérapies anti-angiogéniques (y compris CYRAMZA) en association avec FOLFIRI en tant que thérapies de seconde ligne. Au total, plus de 3000 patients ont été traités par un traitement antiangiogénique de seconde ligne et plus précisément 1095 patients ont été traités par CYRAMZA. La durée médiane du traitement de deuxième ligne par FOLFIRI plus un médicament antiangiogénique était de 4.5 mois. Les données spécifiques à CYRAMZA concernant le résultat de la survie globale (OS) et la durée de survie sans progression (PFS) étaient similaires à celles observées dans l'étude RAISE.

Il est à noter que les publications liées à ces analyses de sous-groupes et données real-world n'ont pas été fournies par le titulaire de l'autorisation dans le cadre de cette nouvelle demande. Les résultats présentés sont ceux décrits par le titulaire de l'autorisation mais n'ont pas pu être vérifiés.

#### **Sécurité / Tolérance :**

11% des patients sous CYRAMZA et 4% des patients sous placebo ont dû stopper l'étude en raison de la survenue d'EI. Des modifications de la dose incluant une réduction du dosage, un report de dose ou l'arrêt du traitement ont dû être effectués plus fréquemment sous CYRAMZA (83% vs 75%). L'incidence des réductions de dose ou respectivement des arrêts de traitement était comparable dans les deux bras (8 % pour CYRAMZA vs 4 % avec le placebo, et respectivement 8 % pour CYRAMZA vs 6 % avec le placebo).

Dans le groupe verum, la protéinurie a le plus souvent conduit à l'arrêt de CYRAMZA alors que la neutropénie, la thrombocytopenie, la diarrhée et la stomatite ont conduit à l'arrêt d'un ou plusieurs des composants de FOLFIRI. Dans l'ensemble, 4 % ont arrêté CYRAMZA et 27 % ont arrêté au moins un des composants de FOLFIRI.

Dans le groupe contrôle, 1 % des patients ont arrêté le placebo et 13 % ont arrêté au moins un des composants de FOLFIRI.

L'incidence des effets indésirables de grade 3/4 était de 79% pour CYRAMZA vs 62% pour le placebo. Les effets indésirables de grade  $\geq 3$  survenus chez plus de 5 % des patients étaient la neutropénie (38 % pour CYRAMZA vs 23 % pour le bras de comparaison), l'hypertension (11 % pour Cyramza vs 3 % pour le bras de comparaison), la diarrhée (11 % pour Cyramza vs 10 % pour le bras de comparaison) et la fatigue (12 % pour CYRAMZA vs 8 % pour le bras de comparaison). Une perforation gastro-

intestinale, considérée comme un EI cliniquement pertinent, est survenue chez 1.7% des patients sous CYRAMZA contre 0.6% sous placebo.

CYRAMZA possède un profil de tolérance similaire aux autres antiangiogéniques avec cependant une toxicité hématologique (neutropénies) qui semble plus importante.

### Recommandations médicales

Pas de modifications de la principale recommandation (ESMO) par rapport à l'évaluation de 2019 !

**En Suisse** : il n'existe toujours pas de recommandations spécifiques pour la prise en charge du cancer colorectal métastaté.

**EU** : les lignes directrices européennes en oncologie (ESMO) ont été publiées en juillet 2016 et représentent le consensus actuel des oncologues en Europe. Ce document fournit des recommandations thérapeutiques et détermine le bénéfice d'un médicament sur la base de données cliniques.

Un aspect important du traitement du cancer colorectal métastatique est le traitement continu du patient et la séquence des médicaments utilisés. Il a été démontré qu'un patient qui a été exposé à différents régimes de traitement a une meilleure survie globale qu'un patient qui n'a été traité qu'avec une seule thérapie. Le traitement de première intention dépend de la nature moléculaire caractéristiques (statut de mutation de RAS), de l'objectif du traitement et de la toxicité du traitement. Sur la base de cette décision initiale, les thérapies ultérieures sont possibles.

*recommendation 20: second-line combinations with targeted agents.*

- Patients who are bevacizumab naïve should be considered for treatment with an antiangiogenic (bevacizumab or aflibercept) second line [I, A]. The use of aflibercept should be restricted to combination with FOLFIRI for patients progressing on an oxaliplatin-containing regimen [I, A].
- Patients who received bevacizumab first line should be considered for treatment with:
  - Bevacizumab post-continuation strategy [I, A].
  - Aflibercept or ramucirumab (in combination with FOLFIRI) when treated in first line with oxaliplatin [I, A].
  - EGFR antibodies in combination with FOLFIRI/irinotecan for patients with RAS wild-type (*BRAF* wild-type) disease
    - Relative benefit of EGFR antibodies is similar in later lines compared with second line [II, A].
- Patients who are fast progressors on first-line bevacizumab-containing regimens should be considered for treatment with aflibercept or ramucirumab (only in combination with FOLFIRI) [II, B], and—in the case of patients with RAS wild-type disease and no pre-treatment with anti-EGFR therapy—EGFR antibody therapy, preferably in combination with chemotherapy [II, B].

### S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom – Januar 2019 :

#### 9.10.2. Zweitlinientherapie mit anti-VEGF- bzw. anti-VEGFR-Substanzen

Mehrere randomisierte Studien belegen den Nutzen von Bevacizumab (E3200, TML, BEBYP), Aflibercept (VELOUR) und Ramucirumab (RAISE) in der Zweitlinientherapie. Die Therapieeffekte sind in hohem Maße konsistent. Die evaluierbaren Studien zeigen einheitlich, dass eine signifikante Verlängerung von PFS und OS erreicht werden kann, wenn die anti-VEGF Substanzen Bevacizumab oder Aflibercept bzw. der anti-VEGFR-Antikörper Ramucirumab zu einer Zweitlinienchemotherapie hinzugegeben werden. Einschränkend muss darauf hingewiesen werden, dass die absoluten Überlebenszeitgewinne im Vergleich der medianen OS-Zeiten durchwegs moderat sind und überwiegend in einem Bereich von 1-2 Monaten liegen.

#### Efficacité en comparaison à d'autres médicaments :

Actuellement, comme traitement de seconde ligne pour le CCRm il existe deux autres thérapies anti-VEGF, à savoir AVASTIN et ZALTRAP et deux thérapies anti-EGFR (ERBITUX et VECTIBIX). Toutefois, les thérapies anti-EGFR sont limitées aux patients présentant le gène RAS de type sauvage.

Ainsi seuls AVASTIN et ZALTRAP avaient été utilisés comme comparateurs comme dans l'évaluation lors de l'admission initiale.

Il n'existe à ce jour aucune étude de comparaison directe (head-to-head) entre CYRAMZA, AVASTIN ou ZALTRAP.

#### AVASTIN

Indication : traitement de deuxième ligne en association à un schéma de chimiothérapie à base d'irinotécan ou d'oxaliplatine chez les patients présentant un carcinome métastatique du côlon ou du rectum qui a été traité antérieurement par une chimiothérapie à base d'oxaliplatine ou d'irinotécan avec ou sans Avastin.

Étude E3200 (chimiothérapie de première ligne sans Avastin): FOLFOX4 + Avastin vs. FOLFOX4  
OS 13.0 mois vs. 10.8 mois (HR 0.75; p=0.001)  
PFS 7.5 mois vs. 4.5 mois (HR 0.61; p<0.0001)

Étude ML 18147 (chimiothérapie de première ligne avec Avastin): chimiothérapie (fluoropyrimidin/irinotécan ou fluoropyrimidin/oxaliplatine + Avastin vs. chimiothérapie.

OS 11.2 mois vs. 9.8 mois (HR 0.81; p=0.006)  
PFS 5.7 mois vs. 4.1 mois (HR 0.68; p<0.0001)

#### ZALTRAP

Indication : en association avec 5-fluorouracile, acide folinique et irinotécan (FOLFIRI) chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (mCRC) résistant ou ayant progressé après une chimiothérapie à base d'oxaliplatine.

Étude VELOUR:

FOLFIRI + Zaltrap vs. FOLFIRI  
OS 13.5 mois vs. 12.1 mois (HR 0.82; p=0.003)  
PFS 6.9 mois vs. 4.7 mois (HR 0.76; p<0.0001)

Une comparaison indirecte des hazard ratio (HR) des 3 différentes études de phase III (ML18147, RAISE et VELOUR) a été publiée (Clinical Colorectal Cancer, Vol. 17, No. 4, 251-4, December 2018). Les résultats globaux des trois essais randomisés de phase III ont montré des rapports de risque (HR) presque identiques, allant de 0.81 à 0.84, par rapport au groupe témoin.

Toutefois, la conclusion de cette comparaison indirecte est la suivante : « Based on the observation that VEGF-D may be a key angiogenic factor in disease progression during first-line chemotherapy with bevacizumab for patients with mCRC, it appears that switching to ramucirumab in second-line chemotherapy may be preferable for patients with short PFS/TTP (eg, < 9 months) in first-line therapy than bevacizumab or aflibercept. In contrast, bevacizumab or aflibercept appear to be appropriate anti-angiogenic agents to consider rather than ramucirumab for those patients with long first-line PFS/TTP.»

#### **Résumé concernant l'efficacité et évaluation :**

L'efficacité en termes d'amélioration de la survie globale (OS) et de survie sans progression (PFS) démontrée par CYRAMZA est considérée comme modeste. Elle est du même ordre de grandeur que celle observée avec les autres médicaments utilisés dans la même indication. Ces médicaments permettent tout au plus quelques semaines supplémentaires de vie.

L'absence de données de comparaison de CYRAMZA versus les autres thérapies ciblées disponibles (AVASTIN ou ZALTRAP) voir (ERBITUX ou VECTIBIX) est regrettable.

Les nouvelles données concernant l'efficacité qui ont été apportées par le titulaire de l'autorisation dans le cadre de cette demande (real-world-data et analyses de sous-groupes de l'étude RAISE), viennent uniquement confirmer l'effet modeste observé dans l'étude RAISE.

### 3 Évaluation de l'adéquation

Le critère d'adéquation est considéré comme rempli pour les raisons suivantes :

#### Posologie / Dosage / Taille d'emballage

CYRAMZA est proposé sous forme de flacons de 10ml contenant 100 mg de ramucirumab et de 50 ml contenant 500 mg de ramucirumab. La dose recommandée de ramucirumab est de 8 mg/kg toutes les 2 semaines. Le traitement est poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable.

#### Évaluation d'autorités étrangères de réglementation

EMA (décembre 2015)

##### Benefit-risk balance

Since the benefit is statistically significant although modest and toxicity limited when the right precautions are taken, the benefit/risk balance of Cyramza, in combination with FOLFIRI (irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil), for the treatment of adult patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with disease progression on or after prior therapy with bevacizumab, oxaliplatin and a fluoropyrimidine, **is considered positive**.

Nevertheless, the question whether the benefit/risk could be enhanced by further patient selection, in particular on the basis of biomarkers remains unresolved. The apparent difference, albeit small, in magnitude of benefit in KRASmut and KRASwt and data external to the registration study justify further studies, including the possible influence of NRAS and BRAF mutation status.

#### Évaluation par des institutions étrangères

Pas de changement dans l'évaluation par rapport à l'admission initiale pour la HAS, G-BA, UpToDate.

HAS :

SMR	Modéré
ISP	Pas d'ISP
ASMR	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"><li>- de l'absence de donnée comparative versus les thérapies ciblées disponibles (bevacizumab et cetuximab),</li><li>- de l'effet significatif mais modeste de CYRAMZA sur la survie globale et la survie sans progression démontré versus placebo,</li><li>- du besoin médical partiellement couvert dans le cancer colorectal métastatique,</li><li>- de l'absence d'amélioration de la qualité de vie par rapport au placebo,</li></ul> la Commission considère que CYRAMZA, en association à la chimiothérapie FOLFIRI, n'apporte pas d'amélioration du service médicale rendu (ASMR V), dans la prise en charge du cancer colorectal métastatique en progression pendant ou après traitement par bévacizumab, oxaliplatine et une fluoropyrimidine.
Place dans la stratégie thérapeutique	L'absence de donnée versus le comparateur cliniquement pertinent et l'absence de prise en compte du statut KRAS des patients ne permet pas de définir avec précision la place de CYRAMZA dans la stratégie thérapeutique actuelle.

G-BA :

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
---

##### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- die Kombinations-Chemotherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan.

##### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der Kombinations-Chemotherapie aus 5-Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

**NICE** : pas d'évaluation !

**UpToDate** : *“given this modest degree of benefit, the expense of this agent, and the competing data indicating benefit from continuation of second-line [bevacizumab](#) in this same setting, we do not consider ramucirumab the agent of choice if continued VEGF inhibition beyond first-line progression is considered.”*

### **Besoin médical**

Pas de changement dans l'évaluation du besoin médical.

Chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastaté, lorsque l'exérèse n'est pas réalisable, l'utilisation de médicaments vise à prolonger la durée de vie ou à préserver une certaine qualité de vie.

Selon la Revue Prescrire, le ramucirumab utilisé conformément à son indication (tout comme les autres anti-VEGF), apporte tout au plus quelques semaines de vie supplémentaires.

Evaluation d'expert publiée dans Arzneimitteltherapie 2016; 34(06) :

Schaut man sich die durch den Einsatz des Antikörpers gewonnene Lebenszeit an, so beträgt diese im Fall des Lungenkarzinoms 1,4 Monate und im **Falle des Kolorektalkarzinoms 1,6 Monate**. Diese „Overall Survival“-Daten sind statistisch signifikant – **aber haben sie auch klinische Relevanz?** Der Überlebenszeitgewinn ist zugegebenermaßen marginal. Die in der Fachinformation aufgeführte Liste der Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von Ramucirumab zeigen, dass der Einsatz des Antikörpers kritisch abgewogen werden sollte. Die Durchführung einer sorgfältigen Nutzen-Risikoabwägung ist dann besonders geboten, wenn der zu erwartende klinische Benefit eher klein, die zu erwartenden Nebenwirkungen aber eher deutlich sind. HW von Heyden hat dies in einem Beitrag zur Therapie des Mammakarzinoms einmal treffend formuliert: **„Wie niedrig darf der Nutzen einer bestimmten Therapie sein, um ihren Einsatz ausreichend zu begründen und wer soll nach welchen Richtlinien die Grenzen ziehen?“**.

CYRAMZA apporte, comme les autres anti-VEGF disponibles, un bénéfice significatif mais modeste, en deuxième ligne de traitement dans le CCRm.

### **Évaluation de l'adéquation**

La place de CYRAMZA en deuxième ligne de traitement du cancer colorectal métastatique n'est pas mieux définie en 2021 par rapport à l'admission initiale en 2019.

## **4 Évaluation du caractère économique**

Le médicament est économique dans les conditions suivantes :

- sur la base de la comparaison thérapeutique (CT) dans l'**indication principale cancer de l'estomac** (indication principale comptant pour 80% : thérapie combinée CYRAMZA plus paclitaxel, indication secondaire comptant pour 20% : monothérapie CYRAMZA) pour CYRAMZA 100mg/10ml,

L'OFSP prend en compte pour la CT le comparateur de l'étude qui est le paclitaxel. Pour les calculs la valeur moyenne de tous les prix des génériques à base de paclitaxel répertoriés dans la LS est utilisée. Sur la base d'un poids corporel de 72 kg et d'une surface corporelle de 1,79 m<sup>2</sup>, les niveaux de CT suivants sont calculés pour CYRAMZA 100 mg/10ml :

**Indication principale : traitement combiné (comptant pour 80%)**

Médicament (substance)	Taille d' emballage / dosage	Prix (FAP)	Posologie [mg / cycles]	Nombre d'emballages nécessaires / cycle	Coûts mensuels (28 j) [Fr]	Coûts mensuels (28 j) + IZ
TAXOL (paclitaxel)	30mg/5ml	237.55 prix avant échéance du brevet	143.2 (80mg/m <sup>2</sup> ) 3 x/mois (J <sub>1,8 et 15</sub> )	5	3'563.25	3'919.58
CYRAMZA	100mg/10 ml	409.62	576.0 (8mg/kg) 2x/mois	6	4'915.44	
Paclitaxel génériques	30mg/5ml	21.892 (prix moyen des génériques)	143.2 (80mg/m <sup>2</sup> ) 3 x/ mois (J <sub>1,8 et 15</sub> )	5	328.38	
Total de l'association					5'243.82	
Niveau-CT						3'919.58
Niveau-CT moins paclitaxel						3'591.20
<b>Prix CT (PF)</b>						<b>299.27</b>

**Indication secondaire : traitement en monothérapie (comptant pour 20%)**

Médicament (substance)	Taille d' emballage / dosage	Prix (FAP)	Posologie [mg / cycles]	Nombre d'emballages nécessaires / cycle	Coûts mensuels (28 j) [Fr]
TAXOL (paclitaxel)	30mg/5ml	237.55 (prix avant expiration du brevet)	143.2 (80mg/m <sup>2</sup> ) 3 x/mois (J <sub>1,8 et 15</sub> )	5	3'563.25
Niveau-CT					3'563.25
<b>Prix CT (PF)</b>					<b>296.94</b>

Le niveau CT dans cette indication principale est pondéré de la manière suivante : combinaison avec le paclitaxel/monothérapie 80/20. Il n'y a pas de restitution dans l'indication secondaire (monothérapie) dans la mesure où il s'agit de la même indication de Swissmedic.

Il en résulte ainsi un niveau-CT pour CYRAMZA 100 mg/10ml de Fr. 298.80

- avec une prime à l'innovation de 10% pour le traitement combiné avec le paclitaxel et sans prime à l'innovation pour la monothérapie, compte tenu des comparaisons avec les prix pratiqués à l'étranger (CPE) fournie par le titulaire de l'autorisation datées du 19 août 2021, sur la base des prix pratiqués dans les 9 pays de référence (D, DK, FI, S, UK, NL, AT, F et BE) et des taux de change suivants : CHF 1,09/EUR, CHF 1,23/GBP, CHF 0,1459/DKK et CHF 0,1062/SEK. Il en résulte les prix suivants :

CYRAMZA	CPE (PF)
conc perf 100 mg/10 ml, flacon, 1 pce	Fr. 515.96
conc perf 500 mg/50 ml, flacon, 1 pce	Fr. 2'535.15

- les prix issus de la CPE et de la CT comptent chacun pour moitié,



- avec les PF suivants :

conc perf 100 mg/10 ml, flacon, 1 pce	Fr. 407.38
conc perf 500 mg/50 ml, flacon, 1 pce	Fr. 2'014.59

- En raison d'un modèle de prix confidentiel appliqué dans l'**indication secondaire cancer colorectal métastatique**, il n'est pas possible de divulguer des informations plus détaillées concernant l'économicité dans cette indication.

- aux prix de :

	PF	PP
conc perf 100 mg/10 ml, flacon, 1 pce	Fr. 407.38	Fr. 484.05
conc perf 500 mg/50 ml, flacon, 1 pce	Fr. 2'014.59	Fr. 2'271.00

- avec une limitation:

*„In Kombination mit Paclitaxel für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit ECOG-Status 0 oder 1 mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder gastroösophagealen Übergangs mit einem Progress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie. Als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit ECOG-Status 0 oder 1 mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit einem Progress nach vorausgegangener Platin- oder Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind. Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.*

**Befristete Limitation bis 30.09.2024**

*In Kombination mit FOLFIRI (Irinotecan, Folsäure und 5-Fluorouracil) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mKRK) mit Progress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin. Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.*

*Die Eli Lilly (Suisse) SA vergütet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin für auf jede bezogene Packung CYRAMZA einen festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises zurück. Sie gibt dem Krankenversicherer die Höhe der Rückvergütung bekannt. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückvergütung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.”,*

- aux conditions suivantes :

- Pour chaque emballage de CYRAMZA vendu dans l'indication CCRm, Eli Lilly (Suisse) SA rembourse à l'assureur maladie auprès duquel l'assuré était affilié au moment de l'achat, un montant défini pour les emballages de CYRAMZA 100mg/ml et de CYRAMZA 500mg/50ml. L'assureur maladie sera informé du montant du remboursement.
- Eli Lilly (Suisse) SA devra communiquer à l'OFSP le nombre et le montant des remboursements effectués par caisse-maladie dans l'indication CCRm. Ces données devront être certifiées par son organe de révision externe et communiquées annuellement au 31 décembre jusqu'à fin mars de l'année suivante ainsi que dans le cadre de la demande de modification de la limitation avant l'expiration du délai.
- Sur demande, les parties impliquées dans d'autres procédures de tarification ont accès au calcul de l'économicité et ce, sans audition préalable d'Eli Lilly (Suisse) SA. L'OFSP informe le requérant que les informations sur les médicaments d'autres titulaires d'autorisation doivent être traitées de manière confidentielle. L'OFSP n'assume aucune responsabilité pour les infractions commises par d'autres titulaires d'autorisation.
- Le titulaire de l'autorisation devra soumettre une nouvelle demande complète à l'OFSP en temps utile avant l'expiration du délai. Dans le cadre de cette nouvelle demande, les critères d'efficacité, d'adéquation et d'économicité seront réexaminés. CYRAMZA sera radié de la LS sans la soumission de cette nouvelle demande d'admission.,

**5 L'extension de l'indication est effectuée pour une durée limitée jusqu'au 30 septembre 2024.**