

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
24 juillet 2013****ZALTRAP 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion****Boîte de 1 flacon en verre de 4 ml (CIP 3400958418563)****Boîte de 3 flacons en verre de 4 ml (CIP 3400958418624)****Boîte de 1 flacon en verre de 8 ml (CIP 3400958418792)**

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

| | |
|----------------------------|--|
| DCI | afibercept |
| Code ATC (2012) | L01XX44 (afibercept) |
| Motif de l'examen: | Inscription |
| Liste(s) concernée(s) | Collectivités (CSP L.5123-2) |
| Indication(s) concernée(s) | « ZALTRAP en association avec la chimiothérapie irinotécan/5-fluorouracile/acide folinique (FOLFIRI) est indiqué chez les adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRM) résistant ou ayant progressé après un traitement à base d'oxaliplatine. » |

| | |
|--|--|
| SMR | Le SMR est important dans le traitement du cancer colorectal métastatique résistant ou ayant progressé après un traitement à base d'oxaliplatine. |
| ASMR | En l'état actuel des données, la Commission considère que ZALTRAP en association à la chimiothérapie irinotécan/5 fluoro-uracile/acide folinique (FOLFIRI) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge du cancer colorectal métastatique résistant ou ayant progressé après un traitement à base d'oxaliplatine. |
| Place dans la stratégie thérapeutique | ZALTRAP en association à la chimiothérapie irinotécan/5 fluoro-uracile/acide folinique (FOLFIRI) représente un traitement de seconde ligne du cancer colorectal métastatique résistant ou ayant progressé après un traitement à base d'oxaliplatine. Toutefois, sa place dans la stratégie thérapeutique actuelle prenant en compte le statut KRAS de la tumeur reste à déterminer. |
| Recommandation de la Commission | La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de l'AMM. |

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|--|---|
| AMM | Date de l'AMM (procédure centralisée) : 01 février 2013 |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I Réserve hospitalière Prescription réservée aux spécialistes et services de cancérologie et d'oncologie médicale. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. |
| Classification ATC | 2012 L Antineoplasiques et immunomodulateurs L01 Agents antineoplasiques L01X Autres antineoplasiques L01XX Autres antinéoplasiques L01XX44 aflibercept |

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de ZALTRAP, anti VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) inhibant la croissance des nouveaux vaisseaux qui alimentent les tumeurs dans le cancer colorectal. Le premier médicament anti VEGF à avoir eu l'AMM dans le traitement du cancer colorectal est le bévacizumab (AVASTIN) en 2005.

La Commission prend acte que lors de l'évaluation européenne, 7 pays membres du CHMP dont la France ont voté pour un rapport bénéfice risque défavorable pour la spécialité ZALTRAP dans cette indication (EPAR p 90).

03 INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)

« Zaltrap en association à la chimiothérapie irinotécan/5 fluoro-uracile/acide folinique (FOLFIRI) est indiqué chez les adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRM) résistant ou ayant progressé après un traitement à base d'oxaliplatine ».

04 POSOLOGIE

« ZALTRAP doit être administré sous le contrôle d'un médecin expérimenté dans l'utilisation des agents antinéoplasiques.

Posologie

La dose recommandée de ZALTRAP est de 4 mg/kg de poids corporel, administrée par perfusion intraveineuse d'1 heure, suivie du schéma posologique de FOLFIRI. Ceci est considéré comme étant un cycle de traitement.

Le schéma posologique de FOLFIRI à utiliser est irinotécan 180 mg/m² administré par perfusion intraveineuse pendant 90 minutes et acide folinique (composé racémique dl) 400 mg/m², administrée par perfusion intraveineuse pendant 2 heures le jour 1 au même moment, à l'aide

d'une tubulure avec branchement en Y, suivis par du 5-fluoro-uracile (5-FU) 400 mg/m² administré en bolus intraveineux, suivi par du 5-FU 2 400 mg/m² administré par perfusion intraveineuse continue pendant 46 heures.

Le cycle de traitement est répété toutes les 2 semaines.

Le traitement par ZALTRAP devra être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à apparition d'une toxicité inacceptable. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

En 2011, le cancer colorectal se situait en France au troisième rang de tous les cancers en termes d'incidence et au deuxième rang en termes de mortalité.

Le cancer colorectal est un cancer de bon pronostic lorsqu'il est diagnostiqué à un stade précoce : la survie relative à 5 ans est de 91% pour les stades localisés, de 70% pour les stades avec envahissement locorégional. En revanche, la survie à 5 ans est environ de 11% dans les situations métastatiques qui représentent environ 25% des patients au moment du diagnostic¹.

La chimiothérapie de première et seconde ligne était fondée sur l'irinotécan ou l'oxaliplatine, chacun associé au 5-FU et à l'acide folinique. Ces traitements ont également évolué pour inclure des thérapies ciblées comme le bévacizumab un anti VEGF, le cétuximab et le panitumumab, tous deux ciblant le gène KRAS non muté. Malgré ces avancées, le pronostic du cancer colorectal métastatique de seconde ligne reste mauvais et la médiane de survie globale est d'un an environ.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

| DCI | Laboratoire | Indication | Date de l'avis de la CT | SMR | ASMR (Libellé) |
|-------------|-------------|---|-----------------------------|-----------|--|
| bévacizumab | Roche | CCRm en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine | 1ère ligne : 08/06/2005 | Important | II |
| | | | 2ème ligne : 04/04/ 2009 | | « AVASTIN en association au protocole FOLFOX-4 apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) en termes d'efficacité par rapport au protocole FOLFOX-4 administré seul ». |

CCRm : cancer colorectal métastatique

Lors de la mise en place de l'étude pivot d'évaluation d'aflibercept+FOLFIRI, en 2ème ligne chez des patients ayant déjà reçu de l'oxaliplatine (premier patient inclus le 19 novembre 2007), le bévacizumab (autre anti-VEGF), n'avait pas encore d'AMM en 2ème ligne. Il a eu cette AMM en 2008 sur la base d'une étude comparant l'association FOLFOX4+bévacizumab versus FOLFOX4, après un traitement de première ligne à base d'irinotécan. Ainsi, le comparateur utilisé dans l'étude pivot de ZALTRAP, l'association FOLFIRI (irinotecan, 5-fluoro-uracile, acide folinique) + placebo était un comparateur pertinent à cette époque.

Aujourd'hui, le bévacizumab (AVASTIN) peut être considéré comme un comparateur, en particulier dans un sous groupe de l'étude pivot de ZALTRAP : patients en échec à une chimiothérapie de première ligne à base d'oxaliplatine sans bévacizumab.

► Conclusion

AVASTIN (bévacizumab) peut être considéré comme le comparateur pertinent de ZALTRAP, en particulier dans le sous groupe des patients non préalablement traités par le bévacizumab en première ligne,

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT A L'INTERNATIONAL

| Pays | PRISE EN CHARGE | |
|------|----------------------------|---|
| | OUI/NON Si non pourquoi | Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte |
| UE | Non (procédures en cours) | |
| USA | Oui | Indication superposable à celle en Europe |

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier de demande d'inscription comporte :

- 7 études de phase I de recherche de dose
- 4 études de phase II évaluant l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique de l'aflibercept (ZALTRAP) en monothérapie. Ces études n'apportant pas d'information sur la quantité d'effet du médicament, elles ne sont pas détaillées dans ce document.
- une étude pivot (étude VELOUR) de phase III comparative versus placebo qui sera analysée ci-après.

08.1 Efficacité

Etude VELOUR²

Etude de phase III randomisée en double aveugle ayant évalué l'efficacité et la tolérance de ZALTRAP (aflibercept) 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, avec ou sans bévacizumab.

L'attribution du traitement était stratifiée en fonction de l'indice de performance ECOG (0 versus 1 versus 2) et en fonction d'un traitement antérieur avec bévacizumab (oui ou non).

Les patients devaient recevoir le traitement à l'étude dans les 3 jours après la randomisation puis toutes les 2 semaines (=1 cycle de traitement) :

- Groupe A : aflibercept : 4 mg/kg pendant 1 heure par voie I.V. au Jour 1.
- Groupe B : placebo : pendant 1 heure par voie I.V. au Jour 1.

L'administration du médicament expérimental (aflibercept ou placebo) était immédiatement suivie de l'administration de FOLFIRI selon les modalités suivantes :

- acide folinique 400 mg/m² en perfusion I.V. de 2 heures et irinotécan 180 mg/m² en perfusion de 90 minutes,
- suivis d'un bolus de 400 mg/m² de 5-FU et d'une perfusion continue de 5-FU à la dose de 2 400 mg/m² sur 46 heures.

Les cycles de traitement dans les deux groupes devaient être répétés toutes les 2 semaines. Les patients devaient être traités jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à survenue d'une toxicité inacceptable.

Le critère de jugement principal était la survie globale définie comme la durée entre la date de randomisation et la date du décès, quelle qu'en soit la cause.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- la survie sans progression, définie comme l'intervalle de temps entre la date de randomisation et la date de première observation d'une progression de la maladie ou la date de décès quelle qu'en soit la cause (selon ce qui survenait en premier).
- la réponse objective (réponse complète (RC) et réponse partielle (RP) selon les critères RECIST³.

² Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. J Clin Oncol 2012; 30:3499-3506.

³ Correspondent aux critères utilisés pour évaluer la réponse dans les tumeurs solides et sont résumés comme suit :

- Réponse complète : disparition de toutes les lésions tumorales
- Réponse partielle : réduction de 30% du diamètre le plus élevé des lésions

Critères d'inclusion :

- patients atteints d'un adénocarcinome du côlon ou du rectum confirmé histologiquement ou cytologiquement.
- maladie métastatique non curable (c.-à-d. inopérable).
- maladie mesurable ou non mesurable (selon les critères RECIST).
- une seule ligne de chimiothérapie antérieure administrée pour la maladie métastatique. Cette précédente chimiothérapie devait être un traitement à base d'oxaliplatine. La maladie devait avoir progressé pendant ou après la dernière administration de la chimiothérapie à base d'oxaliplatine. Les patients ayant présenté une récurrence dans les 6 mois suivant la fin de la chimiothérapie adjuvante à base d'oxaliplatine étaient éligibles.

Critères de non inclusion :

- traitement antérieur par irinotecan.
- moins de 28 jours entre une précédente radiothérapie, une précédente chirurgie ou une précédente chimiothérapie et la randomisation. Moins de 42 jours entre une précédente chirurgie lourde et la randomisation.
- âge < 18 ans.
- Index de performance ECOG > 2.
- antécédents de métastases cérébrales, de compression non contrôlée de la moelle épinière ou de méningite carcinomateuse, ou nouveaux signes d'atteinte cérébrale ou leptoméningée.
- existence d'un événement en lien avec l'utilisation d'un anti-VEGF : protéinurie, hypertension artérielle non contrôlée, événement thromboembolique non contrôlé dans les 3 mois précédant la randomisation, thrombose veineuse profonde au cours des 4 semaines précédant la randomisation, coagulopathie, plaie non cicatrisée.
- contre-indications au FOLFIRI : déficit connu en dihydropyrimidine déshydrogénase, troubles non contrôlés du côlon ou de l'intestin grêle, antécédents d'entéropathie, de diarrhée chronique, d'occlusion/sub-occlusion intestinale non résolue, de syndrome de Gilbert connu.
- fonction de la moelle osseuse inadéquate : taux absolu de polynucléaires neutrophiles < $1,5 \times 10^9/l$, taux de plaquettes < $100 \times 10^9/l$, hémoglobine < 9,0 g/dl.
- créatinémie > $14,5 \times$ LSN (limite supérieure de la valeur normale), clairance de la créatinine < 60ml/min, calculée selon la formule de Cockcroft-Gault.
- tests fonctionnels hépatiques inadéquats : Bilirubine totale > $1,5 \times$ LSN, transaminases > $3 \times$ LSN (si métastase hépatique > $5 \times$ LSN), phosphatases alcalines > $3 \times$ LSN (si métastase hépatique > $5 \times$ LSN).

Résultats :

Au total, 1 226 patients ont été randomisés dans l'étude, l'âge médian était de 61 ans. La quasi-totalité des patients (97,8%) présentaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1, et 2,2% présentaient un indice de performance ECOG de 2.

Parmi les 1 226 patients randomisés, 89,4% des patients traités par placebo/FOLFIRI et 90,2%, par ZALTRAP/FOLFIRI, avaient préalablement reçu une chimiothérapie d'association à base d'oxaliplatine dans le cadre de leur maladie métastatique/avancée. Un total de 10,4 % des patients sous placebo/FOLFIRI et 9,8 % des patients sous ZALTRAP/FOLFIRI a préalablement reçu une chimiothérapie adjuvante à base d'oxaliplatine ; leur maladie avait progressé au cours de la chimiothérapie adjuvante ou dans les 6 mois suivant la fin de celle-ci.

Les schémas thérapeutiques à base d'oxaliplatine étaient administrés en association au bévacizumab chez 373 patients (30,4%).

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'inclusion - Population en ITT

| | ZALTRAP + FOLFIRI n=612 | placebo + FOLFIRI n=614 |
|--|----------------------------|----------------------------|
| Age, années | | |
| Médiane (range) | 61,0 (21:82) | 61,0 (19:86) |
| Age >65 ans (%) | 33,5 | 38,8 |
| Hommes (%) | 59,6 | 57,5 |
| Index de performance ECOG (%) | | |
| 0 | 57,2 | 57,7 |
| 1 | 40,7 | 40,4 |
| 2 | 2,1 | 2,0 |
| Site primitif (%) | | |
| colon | 47,2 | 49,2 |
| Recto-sigmoïde | 20,1 | 22,1 |
| rectum | 32,2 | 28,3 |
| autre | 0,5 | 0,3 |
| >1 site métastatique (%) | 57,8 | 54,9 |
| Principaux organes métastatiques envahis (%) | | |
| Foie | 75,0 | 70,2 |
| Poumon | 44,3 | 45,1 |
| Péritoine | 11,1 | 14,3 |

La médiane de survie globale (critère principal) a été de 13,5 mois dans le groupe ZALTRAP + FOLFIRI versus 12,06 mois dans le groupe placebo+FOLFIRI (HR = 0,81 IC 95,34% [0,71 - 0,93] ; $p = 0,0032$), soit un gain absolu de 1,44 mois.

La médiane de survie sans progression a été de 6,90 mois dans le groupe ZALTRAP+FOLFIRI versus 4,67 mois dans le groupe placebo+FOLFIRI (HR=0,75 IC99,99% [0,57 – 0,99] ; $p=0,00007$), soit un gain absolu de 2,23 mois en faveur du groupe ZALTRAP.

Le pourcentage de réponse objective fondée sur la revue des clichés d'imagerie dans la population évaluable a été de 19,8% dans le groupe ZALTRAP+FOLFIRI versus 11,1 % dans le groupe placebo+FOLFIRI ($p = 0,0001$).

Des analyses de la survie globale et de la survie sans progression en fonction des facteurs de stratification ont été réalisées. Il a été observé un effet numériquement inférieur sur la survie globale du traitement par ZALTRAP/FOLFIRI chez les patients ayant déjà reçu du bévacicumab en comparaison aux patients n'ayant pas reçu antérieurement bévacicumab, sans mise en évidence d'une hétérogénéité de l'effet du traitement (test d'interaction non significatif, $p=0,567$). Les résultats en fonction de l'exposition préalable au bévacicumab sont résumés dans le tableau 2.

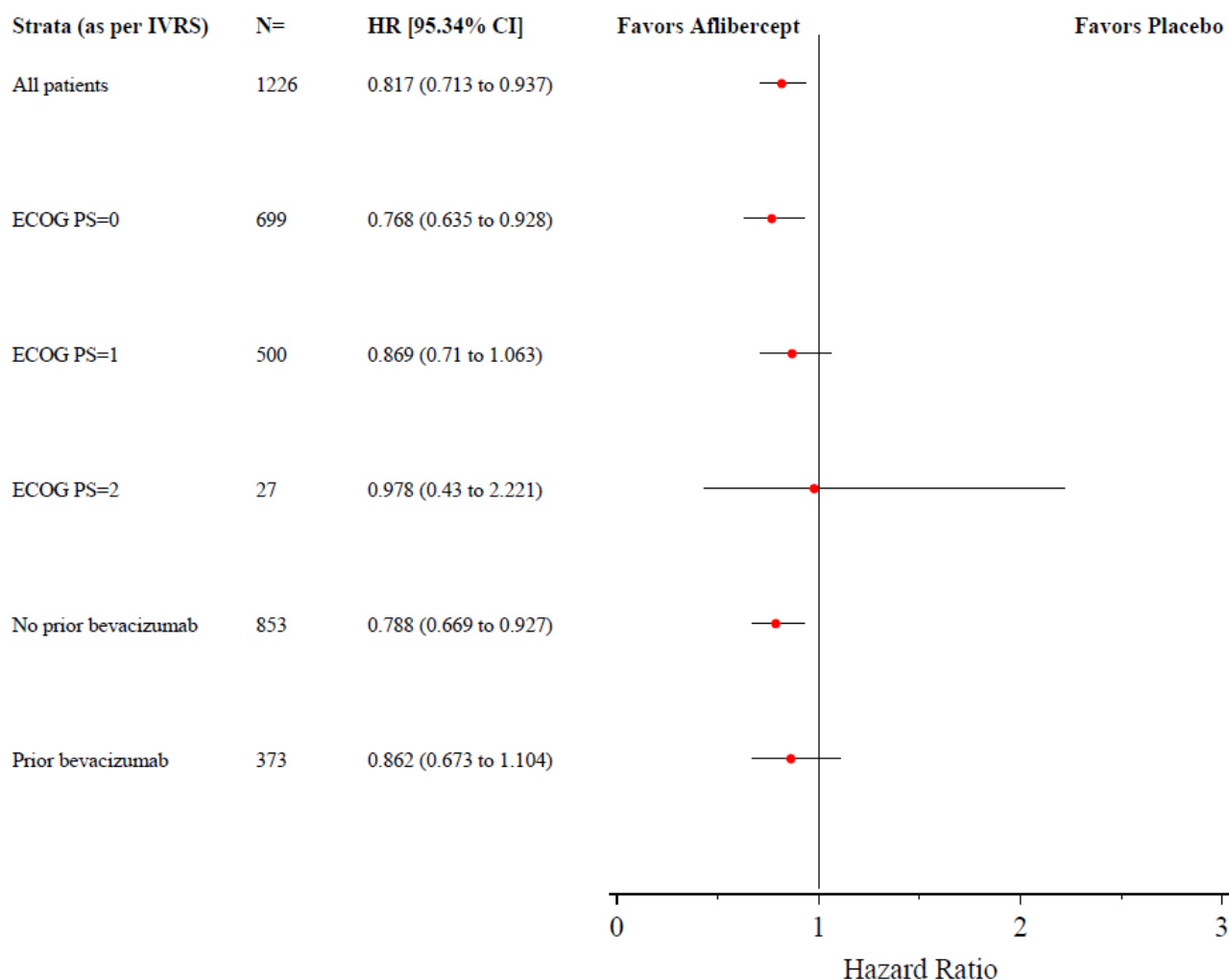
Tableau 2 : Survie globale et survie sans progression selon l'exposition préalable au bévacizumab – population en ITT

| | Placebo/FOLFIRI | ZALTRAP/FOFIRI |
|---|--------------------------|-------------------------|
| Survie globale | | |
| Patients ayant reçu un traitement antérieur par Bévacizumab, n (%) | 187 (30,5%) | 186 (30,4%) |
| Médiane de survie globale, mois, [IC95%] | 11,7 [9,96 à 13,77] | 12,5 (10,78 à 15,47] |
| Hazard Ratio [IC 95%] | 0,862 [0,676 à 1,100] | |
| Patients n'ayant pas reçu un traitement antérieur par Bévacizumab, n (%) | 427 (69,5%) | 426 (69,6%) |
| Médiane de survie globale (mois) [IC95%] | 12,4 (11,17 à 13,54) | 13,9 (12,72 à 15,64) |
| Hazard Ratio [IC 95%] | 0,788 (0,671 à 0,925) | |
| Survie sans progression | | |
| Patients ayant reçu un traitement antérieur par bévacizumab (n (%)) | 187 (30,5%) | 186 (30,4%) |
| PFS médiane (95% IC) (mois) | 3,9 (3,02 à 4,30) | 6,7 (5,75 à 8,21) |
| Hazard Ratio (95% IC) | 0,661 (0,512 à 0,852) | |
| Patients n'ayant pas reçu un traitement antérieur par bévacizumab (n (%)) | 427 (69,5%) | 426 (69,6%) |
| PFS médiane (IC 95%) (mois) | 5,4 (4,53 à 5,68) | 6,9 (6,37 à 7,20) |
| Hazard Ratio (IC 95%) | 0,797 (0,679 à 0,936) | |

Des analyses de la survie globale et de la survie sans progression selon le score de performance PS ECOG ont été également réalisées. Le hazard ratio de la survie globale a été de 0,77 (IC 95% : [0,64 - 0,93]) pour l'indice de performance ECOG 0, et de 0,87 (IC 95% : [0,71 - 1,06]) pour l'indice de performance ECOG 1.

Le hazard ratio de la survie sans progression a été de 0,76 (IC 95% : [0,63 - 0,91]) pour l'indice de performance ECOG 0 et de 0,75 (IC 95% : [0,61 - 0,92]) pour l'indice de performance ECOG 1.

Résultats d'efficacité (survie globale) dans les sous groupes stratifiés



Des analyses rétrospectives excluant les patients dont la maladie a progressé au cours ou dans les 6 mois suivant la fin du traitement adjuvant selon le traitement antérieur avec bévacicumab ou non, sont proposées dans le dossier. Elles sont de nature exploratoire et ne seront pas décrites dans ce document.

On ne dispose pas de donnée de qualité de vie.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

La fréquence des arrêts de traitement pour événement indésirable a été de 26,8% dans le groupe ZALTRAP+FOLFIRI versus 12,1% dans le groupe placebo + FOLFIRI.

Les événements indésirables de grade 3 ou 4 ont été observés chez 83,5% des patients du groupe ZALTRAP/FOLFIRI versus 62,5% dans le groupe placebo/FOLFIRI. Les principaux événements de grade 3 ou 4 survenus avec une fréquence plus élevée dans le groupe ZALTRAP/FOLFIRI que dans le groupe comparateur ont été : diarrhée (19,3% versus 7,8%), une hypertension (19,3% versus 1,5%), une asthénie (16,9% versus 10,6%), une stomatite et ulcération (13,7% versus 5%), et une déshydratation (4,3% versus 1,3%).

08.3 Résumé & discussion

Une étude de phase III randomisée en double aveugle a comparé l'aflibercept (ZALTRAP) au 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, avec ou sans bévacizumab.

L'attribution du traitement était stratifiée en fonction de l'indice de performance ECOG (0 versus 1 versus 2) et en fonction d'un traitement antérieur avec bévacizumab (oui ou non).

Le critère de jugement principal était la survie globale, définie comme la durée entre la date de randomisation et la date du décès quelle qu'en soit la cause.

Les 1 226 patients inclus avaient un âge médian de 61 ans, 97,8% avaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1 et 30,4% avaient reçu du bévacizumab dans les schémas thérapeutiques antérieurs à base d'oxaliplatine.

Dans le groupe aflibercept/FOLFIRI vs placebo/FOLFIRI

- Sur l'ensemble des inclus
 - La médiane de survie globale (critère principal) a été plus longue : 13,5 mois versus 12,06 mois soit un gain absolu de 1,44 mois (HR = 0,81 IC95,34% : [0,71 - 0,93] p = 0,0032),.
 - La médiane de survie sans progression a été plus longue : 6,90 mois versus 4,67 mois (HR=0,75 IC99,99% [0,57 – 0,99] ; p=0,00007), soit un gain absolu de 2,23 mois
 - L'efficacité selon la mutation KRAS au niveau de la tumeur est inconnue (non recherchée dans le protocole). Il en est de même pour la qualité de vie
- En fonction des facteurs de stratification l'effet sur la survie globale
 - a été inférieur chez les patients ayant déjà reçu antérieurement du bévacizumab en comparaison à ceux n'en ayant pas reçu sans mise en évidence d'une hétérogénéité de l'effet du traitement (test d'interaction non significatif, p = 0,567).
 - a été plus important chez les patients ayant un ECOG bas
 - pour ECOG 0 hazard ratio 0,77 [0,64 - 0,93]
 - pour ECOG 1 hazard ratio. 0,87 [0,71 - 1,06]

Dans le groupe aflibercept/FOLFIRI vs placebo/FOLFIRI

- la fréquence des arrêts de traitement pour événement indésirable a été plus élevée : 26,8% versus 12,1%
- .les principaux événements de grade ≥ 3 plus fréquents ont été : diarrhée (19,3% versus 7,8%), hypertension (19,3% versus 1,5%), asthénie (16,9% versus 10,6%), stomatite et ulcération (13,7% versus 5%), déshydratation (4,3% versus 1,3%).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement du cancer colorectal métastatique a évolué de façon importante ces dernières années. La survie globale a été tout d'abord significativement augmentée grâce à l'utilisation en pratique courante de l'irinotecan ou de l'oxaliplatine, en association avec le 5-fluoro-uracile (5FU) et l'acide folinique (AF), associations dénommées respectivement FOLFIRI et FOLFOX. Une étude avait montré en première et deuxième ligne que les séquences FOLFIRI-FOLFOX et FOLFOX-FOLFIRI avaient une efficacité équivalente⁴.

Depuis l'apparition des thérapies ciblées, l'intérêt de l'association d'une chimiothérapie et d'une thérapie ciblée semble acquis en première et en seconde ligne⁵. La détermination du statut KRAS participe au choix du traitement⁶.

En première ligne, l'anticorps anti-VEGF bévécizumab puis l'anticorps anti-EGFR cétuximab ont été évalués. Il n'est plus recommandé de tester le statut d'EGFR par immuno-histochimie car la méthode n'est pas fiable et n'est pas prédictive de réponse mais le choix passe par la recherche d'une mutation du gène KRAS au sein de la tumeur. L'indication du cétuximab est limitée aux tumeurs ayant un gène KRAS non muté alors que la détermination du statut KRAS n'est pas nécessaire pour le traitement par bévécizumab. En l'absence d'étude comparative, la place du cétuximab vis-à-vis du bévécizumab reste à préciser.

En seconde ligne, en cas de progression sous chimiothérapie plus thérapie ciblée, le choix est soit de changer de chimiothérapie (irinotecan si FOLFOX en première ligne ou oxaliplatine si FOLFIRI en première ligne), soit de changer de thérapie ciblée. Depuis janvier 2013, l'utilisation en association au FOLFOX n'est plus dans l'indication d'AMM du cétuximab en deuxième ligne.

ZALTRAP en association à la chimiothérapie irinotecan/5 fluoro-uracile/acide folinique (FOLFIRI) représente un traitement de seconde ligne du cancer colorectal métastatique résistant ou ayant progressé après un traitement à base d'oxaliplatine. Toutefois, sa place dans la stratégie thérapeutique actuelle prenant en compte le statut KRAS de la tumeur reste à déterminer.

⁴ Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, Quinaux E, Couteau C, Buyse M, Ganem G, Landi B, Colin P, Louvet C, de Gramont A (2004). FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*; 22(2):229-37

⁵ Thésaurus de cancérologie digestive SNFGE, cancer du colon métastatique. Mis à jour le 14/10/2011

⁶ Advanced colorectal cancer : ESMO clinical practice guidelines for treatment *Annals of Oncology* 2010 ; 21 :93-97

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer colorectal est une affection qui engage le pronostic vital.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement spécifique du cancer à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de seconde intention.

▶ Intérêt de santé publique :

Le cancer colorectal est une situation clinique grave et fréquente qui constitue un fardeau de santé publique majeur. Le fardeau représenté par le cancer colorectal métastatique est important. Celui représenté par la population de patients susceptibles de bénéficier de cette spécialité (en association à FOLFIRI résistant à un traitement à base d'oxaliplatine) peut aussi être considéré comme important.

L'amélioration de la prise en charge de cette affection constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (Loi de Santé Publique de 2004, plan cancer).

Au vu des données disponibles issues uniquement d'un essai en association au protocole FOLFIRI versus FOLFIRI, montrant une amélioration modeste de la médiane de survie globale et de la survie sans progression (respectivement de 1,4 mois et 2,2 mois) ainsi qu'une amélioration du taux de réponse objective, au prix d'une toxicité non négligeable [fréquence des arrêts de traitement deux fois plus élevée (26,8% vs 12,1%)], l'impact supplémentaire attendu de cette spécialité en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie ne peut être que très faible.

De plus, la transposabilité des résultats de l'essai à la pratique clinique n'est pas assurée du fait, notamment, de l'absence de données cliniques sur :

- la comparaison de ZALTRAP en association versus AVASTIN en association. Alors que pour environ 70% des patients de l'essai, AVASTIN en association serait le comparateur actuellement recommandé.
- l'efficacité du traitement par ZALTRAP selon la présence ou non de la mutation KRAS dans la tumeur.

Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins.

Il est ainsi difficile de présumer que la spécialité ZALTRAP puisse être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité ZALTRAP.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ZALTRAP en association au protocole FOLFIRI est important dans le traitement du cancer colorectal métastatique résistant ou ayant progressé après un traitement à base d'oxaliplatine.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En l'état actuel des données, la Commission considère que ZALTRAP, en association à la chimiothérapie irinotécan/5 fluoro-uracile/acide folinique (FOLFIRI), n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante,) dans la prise en charge du cancer colorectal métastatique résistant ou ayant progressé après un traitement à base d'oxaliplatine.

010.3 Population cible

La population cible relevant de l'indication thérapeutique de l'AMM sont les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique, en association avec FOLFIRI, après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine.

En 2011, selon les projections de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), l'incidence du cancer colorectal est estimée à 40 500 nouveaux cas⁷.

Les stades métastatiques sont observés dans approximativement 25% des cas lors du diagnostic initial de la maladie et au total près de 50% des patients présenteront des métastases⁸ (soit 20 250 cas).

Parmi les patients ayant un cancer colorectal métastatique, on estime que 64,5% des patients auront une chimiothérapie (soit 13 060 patients), d'après une étude de l'assurance maladie⁹ réalisée à partir des données de 4 273 cas incidents de cancer colorectal métastatique diagnostiqués entre avril et septembre 2009 en France. Cette chimiothérapie de première ligne peut être à base d'oxaliplatine.

En cas de rechute sous la chimiothérapie à base d'oxaliplatine, on estime qu'environ 55% des patients recevront un nouveau traitement de seconde ligne soit environ 7 500 patients par an.

La population cible de ZALTRAP dans cette indication peut être estimée à 7 500 patients par an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de ZALTRAP sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités en association à la chimiothérapie irinotécan/5-fluoro-uracile/acide folinique(FOLFIRI) chez les adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRM) résistant ou ayant progressé après un traitement à base d'oxaliplatine, à la posologie de l'AMM.

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

⁷ Hospices civils de Lyon, InVs, INCa, Francim, Inserm. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011, rapport technique, Juin 2011

⁸ Advanced colorectal cancer : ESMO clinical practice guidelines for treatment Annals of Oncology 2010 ; 21(5) :93-97

⁹ Etude dirigée par le Pr Guillemot et le Pr Mitry réalisée à partir des données de la CNAMTS avec son soutien dans le cadre de la fédération de recherche RISE (Recherche Innovation Santé Environnement), unité INSERM U657, au sein de l'université de Versailles-St-Quentin