

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

21 septembre 2016

*ramucirumab***CYRAMZA 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion**

1 flacon de 10 mL (CIP : 34009 550 002 7 3)

2 flacons de 10 mL (CIP : 34009 550 002 8 0)

1 flacon de 50 mL (CIP : 34009 550 002 9 7)

Laboratoire LILLY FRANCE

Code ATC	L01XC21 (anticorps monoclonaux)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« 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 bevacizumab, oxaliplatine et une fluoropyrimidine. »

SMR	Modéré
ISP	Pas d'ISP
ASMR	Compte tenu : - de l'absence de donnée comparative versus les thérapies ciblées disponibles (bevacizumab et cetuximab), - de l'effet significatif mais modeste de CYRAMZA sur la survie globale et la survie sans progression démontré versus placebo, - du besoin médical partiellement couvert dans le cancer colorectal métastatique, - de l'absence d'amélioration de la qualité de vie par rapport au placebo, 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.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date d'AMM : 25/01/2016 (procédure centralisée)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes et services de cancérologie ou oncologie médicale Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement	
Classification ATC	2016	
	L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
	L01	Antinéoplasiques
	L01X	Autres antinéoplasiques
	L01XC	Anticorps monoclonaux
	L01XC21	Ramucirumab

02 CONTEXTE

CYRAMZA est un anticorps monoclonal, dirigé contre le récepteur VEGF de type 2 (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire). Il est inscrit sur la liste des médicaments agréés aux collectivités depuis 2016 dans le traitement du cancer gastrique ou de l'adénocarcinome de la jonction gastro-oesophagienne en progression après une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine. Dans cette indication, il a obtenu un service médical rendu (SMR) insuffisant en monothérapie, et un SMR modéré et une ASMR V en association au paclitaxel.

CYRAMZA a obtenu une extension d'indication le 25 janvier 2016, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) dont la maladie a progressé pendant ou après un traitement par bevacizumab, oxaliplatine et une fluoropyrimidine. La présente évaluation concerne cette extension d'indication.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« 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 bevacizumab, oxaliplatine et une fluoropyrimidine. »

04 POSOLOGIE

« Le traitement par ramucirumab doit être initié et supervisé par un médecin expérimenté en cancérologie.

Cancer colorectal :

La dose recommandée de ramucirumab est de 8 mg/kg toutes les 2 semaines administrée en perfusion intraveineuse avant administration de FOLFIRI. Avant la chimiothérapie, il convient d'effectuer une numération globulaire complète. Les critères à remplir avant administration du FOLFIRI sont indiqués dans le Tableau 1.

Tableau 1. Critères à remplir avant administration de FOLFIRI

Paramètres	Critères
Neutrophiles	$\geq 1,5 \times 10^9/L$
Plaquettes	$\geq 100 \times 10^9/L$
Toxicité gastro-intestinale liée à la chimiothérapie	$\leq$ Grade 1 (selon les Critères Communs de Toxicité pour les Effets Indésirables du National Cancer Institute [NCI CTCAE])

Durée du traitement :

Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. »

L'ensemble des informations relatives à la posologie et à l'administration du produit sont disponibles dans le RCP.

05 BESOIN MEDICAL

Avec 42 152 nouveaux cas estimés en 2012 dont 55% survenant chez l'homme, le cancer colorectal se situe au 3^{ème} rang des cancers les plus fréquents en France¹. Le stade de la maladie au moment du diagnostic représente le facteur pronostique le plus pertinent. Les taux de survie à cinq ans varient de 93% au stade I à moins de 10% au stade IV (métastatique). Entre 20 et 25% des patients ont une maladie au stade IV d'emblée et jusqu'à 50 % évolueront vers ce stade au cours de la maladie². Le taux de survie à 5 ans varie de 5 à 15% chez les malades ayant une maladie métastatique généralisée³.

Le traitement du cancer colorectal métastatique (CCRm) 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 et de l'oxaliplatine, en association avec le 5-fluorouracile (5FU) et l'acide folinique (AF), associations dénommées respectivement FOLFIRI et FOLFOX. Une étude a 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 thérapie ciblée à une chimiothérapie a été démontré en première et deuxième lignes⁵.

Dans le cancer colorectal métastatique, l'anticorps anti-VEGF, bevacizumab (AVASTIN), et les anticorps anti-EGFR, panitumumab (VECTIBIX) et cetuximab (ERBITUX), peuvent être utilisés en première ligne de traitement en association à une chimiothérapie. La détermination du statut des gènes RAS (K-RAS et N-RAS exons 2, 3 et 4) tumoraux (tumeur primitive ou métastases) est utile dans le choix de la stratégie thérapeutique⁵. 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. La recherche d'une mutation BRAF, facteur de mauvais pronostic, est optionnelle car non prédictive de réponse au traitement par anti-EGFR. L'indication du panitumumab et du cetuximab est

¹ Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff AS, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, 2013.

² Schmoll HJ, Van CE, Stein A et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer a personalized approach to clinical decision making. Ann Oncol 2012;23: 2479–516

³ Brenner H, Bouvier AM, Foschi R, et al. Progress in colorectal cancer survival in Europe from the late 1980s to the early 21st century: the EURO CARE study. Int J Cancer 2012;131: 1649–58

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. J Clin Oncol. 2004 ;22:229-37

⁵ Thésaurus de cancérologie digestive SNFGE (Société Nationale Française de Gastro-Entérologie), cancer du colon métastatique. Mis à jour le 18/02/2014

désormais limitée aux patients présentant un statut RAS non muté, contrairement au bevacizumab qui peut être utilisé, quel que soit le statut RAS.

Le traitement de 2^{ème} ligne des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique repose sur une chimiothérapie associée ou non à un anti-VEGF, AVASTIN (indiqué en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine) ou ZALTRAP (indiqué en association à la chimiothérapie FOLFIRI dans la prise en charge du CCRm résistant ou ayant progressé après un traitement à base d'oxaliplatine) ou un anti-EGFR, ERBITUX ou VECTIBIX, indiqués uniquement chez les patients avec un statut RAS sauvage.

Malgré ces avancées, le pronostic du cancer colorectal métastatique en seconde ligne reste mauvais et la médiane de survie globale est d'un an environ.

De ce fait, le besoin médical n'est que partiellement couvert.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

DCI (spécialité) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR
Anti VEGF				
Bevacizumab (AVASTIN) Roche	AVASTIN (bevacizumab) est indiqué chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique, en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine.	20/04/2016	Important	AVASTIN, associé à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine : - n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de 1ère ligne du cancer colorectal métastatique par rapport à des traitements anti-EGFR (VECTIBIX ou ERBITUX) associés à une chimiothérapie en cas tumeur RAS non muté (absence de supériorité versus un antiEGFR tous deux associés à la chimiothérapie à base de fluoropyrimidine dans deux études). - apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la chimiothérapie seule en cas de tumeur RAS muté (gain en survie sans progression noté dans deux études sur trois avec une amplitude allant de 1,4 à 4 mois).
		20/04/2016	Important	AVASTIN, associé à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de 2ème ligne du cancer colorectal métastatique incluant les anti EGFR.
Aflibercept (ZALTRAP) Sanofi-Aventis	ZALTRAP en association avec la chimiothérapie irinotecan/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.	24/07/2013	Important	ZALTRAP en association à la chimiothérapie irinotecan/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.

Anti EGFR

Panitumumab (VECTIBIX) Amgen	VECTIBIX est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec un statut RAS non muté (type sauvage) : - en première ligne en association avec un protocole FOLFOX ; - en seconde ligne en association avec un protocole FOLFIRI pour les patients qui ont reçu en première ligne un protocole de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (excluant l'irinotecan) ; - en monothérapie après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotecan	03/09/2014	Important	VECTIBIX n'apporte pas d'amélioration du service médicale rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge du cancer colorectal métastatique avec un statut RAS non muté (type sauvage) : - en première ligne en association avec un protocole FOLFOX - en seconde ligne en association avec un protocole FOLFIRI pour les patients qui ont reçu en première ligne un protocole de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (excluant l'irinotecan) - en monothérapie après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotecan.
Cetuximab (ERBITUX) Merck Serono	ERBITUX est indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique avec gène RAS de type sauvage exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) - en association à une chimiothérapie à base d'irinotecan, - en association au FOLFOX, en 1^{ère} ligne,	13/05/2009 et 02/12/2015	Important	-En traitement de première et deuxième ligne, ERBITUX associé à une chimiothérapie standard n'apporte pas d'ASMR par rapport à la prise en charge habituelle. -ERBITUX n'apporte pas d'amélioration du service médicale rendu (ASMR V) dans la prise en charge du cancer colorectal métastatique avec un statut RAS non muté (type sauvage) en première ligne de traitement.
	- [ou] en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotecan et en cas d'intolérance à l'irinotecan	13/05/2009	Important	En monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine ou d'irinotecan, ERBITUX apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) par rapport au traitement symptomatique seul.

CCRm : cancer colorectal métastatique

06.2 Autres technologies de santé

Néant

► Conclusion

Tous les comparateurs cités dans le tableau sont cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge : Oui/Non
Etats-Unis	Oui
Japon	Non
Canada	Non
Australie	Non
Allemagne	Evaluation en cours
Royaume-Uni	Non
Espagne	Non
Italie	Non

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier repose sur une étude pivot de phase III ayant évalué la supériorité de ramucirumab (CYRAMZA) versus placebo sur la survie globale dans le traitement de 2^{ème} ligne du cancer colorectal métastatique (CCRm).

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude RAISE

8.1.1.1 Méthodologie

Etude de phase III randomisée en double aveugle ayant 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 bevacizumab.

Cette étude a été réalisée entre décembre 2010 et juillet 2014.

Critères d'inclusion :

- Age $\geq$ 18 ans
- Patients atteints d'un adénocarcinome du colon ou du rectum avec confirmation histologique ou cytologique
- Carcinome colorectal métastatique (stade IV)
- Cancer métastatique non résécable selon l'investigateur
- Indice de performance ECOG de 0 ou 1
- Statut mutationnel KRAS (muté ou sauvage) connu avant randomisation

- Progression de la maladie (radiographique) au cours de la 1^{ère} ligne de traitement ou dans les 6 mois après la dernière dose du traitement de 1^{ère} ligne par bevacizumab, oxaliplatine et une fluoropyrimidine
- Patients ayant reçu au moins deux doses de bevacizumab lors de la 1^{ère} ligne de traitement et au moins un cycle de traitement complet
- Patients n'ayant pas reçu précédemment plus de 2 fluoropyrimidines différentes

Critères de non inclusion :

- Traitement systémique de 1^{ère} ligne autre qu'une association à base de bevacizumab, oxaliplatine et fluoropyrimidine
- Dernière administration de bevacizumab $\leq$ 28 jours ou de chimiothérapie $\leq$ 21 jours avant la randomisation
- Présence d'une hypertension non contrôlée
- Antécédent d'événement thromboembolique artériel dans les 12 mois
- Antécédent d'événement thromboembolique artériel, d'hypertension de grade 4, de protéinurie de grade 3, d'événement hémorragique de grade 3-4 ou de perforation intestinale durant la première ligne de traitement

Traitements évalués

Les patients ont été randomisés pour recevoir le traitement de l'étude toutes les 2 semaines (= 1 cycle de traitement) :

- Groupe A : ramucirumab 8 mg/kg en perfusion IV pendant 1h à J1 du cycle, suivie par le protocole FOLFIRI
- Groupe B : placebo (volume équivalent à celui de ramucirumab) en perfusion IV pendant 1h à J1 du cycle, suivie par le protocole FOLFIRI

Le FOLFIRI était administré selon les modalités suivantes :

- irinotécan 180 mg/m² en perfusion IV de 1h30
- acide folinique 400 mg/m² en perfusion IV de 2h
- 5-FU 400 mg/m² en bolus IV de 2 à 4 minutes
- 5-FU 2 400 mg/m² en perfusion IV continue sur 46 à 48 heures.

Les patients devaient recevoir leur première dose de traitement dans les 7 jours suivants la randomisation. Ils devaient être traités jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à survenue d'une toxicité jugée inacceptable.

L'attribution du traitement était stratifiée en fonction :

- de la région géographique d'inclusion (Amérique du nord versus Europe versus autres régions)
- du statut mutationnel KRAS (muté versus sauvage)
- du temps jusqu'à progression de la maladie après l'initiation de la première ligne de traitement (<6 mois versus $\geq$ 6 mois)

Le critère de jugement principal était la survie globale (SG) 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 (SSP), définie comme l'intervalle de temps entre la date de randomisation et la date de première observation d'une progression de la maladie (selon critères RECIST⁶) ou la date de décès quelle qu'en soit la cause (selon ce qui survenait en premier).

⁶ 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

- le taux de réponse objective, définie comme la proportion de patients randomisés pour lesquels une réponse tumorale complète (RC) ou partielle (RP) a été observée.
- la qualité de vie : évaluée par l'évolution des scores des questionnaires EORTC QLQ-C30 et EuroQol EQ-5D complétés au moment de l'inclusion, tous les 2 cycles jusqu'au 13ème cycle, puis tous les 4 cycles, à la sortie de l'étude, et 30 jours après la sortie de l'étude.
- le profil de tolérance
- la formation d'anticorps anti-ramucirumab
- la concentration sérique de ramucirumab

Nombre de sujets nécessaires

Le nombre de sujets nécessaires a été calculé sur les hypothèses d'une médiane de survie globale moyenne de 12,5 mois dans le groupe ramucirumab+FOLFIRI et 10 mois dans le groupe FOLFIRI. Un total de 756 événements était nécessaire pour obtenir une puissance de 85% avec un risque alpha bilatéral de 5% pour démontrer une supériorité (marge de supériorité du HR de 0.80) de CYRAMZA sur la survie globale dans l'analyse ITT. Un total de 1050 sujets a été jugé nécessaire pour observer ces événements.

Analyse statistique

Deux analyses intermédiaires de futilité (efficacité) ont été réalisées: la 1^{ère} basée sur la SSP, réalisée quand environ 122 événements de SSP devaient être observés ; la 2^{nde} basée sur la SG, réalisée quand environ 227 événements de SG (30%) devaient être observés.

A titre exploratoire, des analyses en sous-groupes ont été réalisées selon les variables suivantes : caractéristiques des patients (âge, sexe, origine géographique), caractéristiques de la maladie (indice de performance ECOG, statut KRAS, site de la tumeur, antigène carcino-embryonnaire, localisation et nombre de sites métastatiques), réponse au traitement de 1^{ère} ligne (temps entre la première et dernière dose de bevacizumab, temps entre la 1ère dose et la progression de la maladie, temps entre la dernière dose et la progression de la maladie)

8.1.1.2 Résultats

Caractéristiques de la population étudiée

Au total, 1 072 patients ont été randomisés dans l'étude, l'âge médian était de 62 ans.

Les caractéristiques des patients dans les deux groupes étaient comparables exceptées sur 4 critères : dans le groupe ramucirumab il y avait plus de femmes (46,1 versus 39,2%), plus de patients âgés de >75 ans (9,7 versus 7,9%), moins de patients avec ≥3 métastases (29,3% versus 34%) et moins de patients avec des métastases au niveau des ganglions lymphatiques (29,5% versus 34,5%) que dans le groupe placebo.

Parmi les 1 072 patients randomisés, la majorité des patients (76,3%) ont eu une progression de la maladie plus de 6 mois après la dernière dose de bevacizumab lors de la première ligne de traitement.

Dans l'ensemble de la population incluse, la majorité de patients était au stade IV de la maladie (75,9%), et la tumeur primaire était située au niveau du côlon chez 66,8% des patients. Au moins 3 sites métastatiques étaient retrouvés chez 31,6% des patients, et 74,5% présentaient des métastases au niveau du foie.

- complète : disparition de toutes les lésions tumorales

Tableau 2. Caractéristiques des patients à l'inclusion de l'étude (population en ITT)

	RAM + FOLFIRI (N = 536)	PBO + FOLFIRI (N = 536)	Total (N = 1 072)
Caractéristiques démographiques			
Sexe, n (%)			
Femme	247 (46,1)	210 (39,2)	457 (42,6)
Homme	289 (53,9)	326 (60,8)	615 (57,4)
Age à l'inclusion			
Médiane, années	62,0	62,0	62,0
Minimum – Maximum, années	21 – 83	33 – 87	21 – 87
Age < 65 ans, n (%)	324 (60,4)	321 (59,9)	645 (60,2)
Age ≥ 65 ans, n (%)	212 (39,6)	215 (40,1)	427 (39,8)
65 - <75	160 (29,9)	173 (32,3)	333 (31,1)
75 - <85	52 (9,7)	40 (7,5)	92 (8,6)
≥ 85	0	2 (0,4)	2 (0,2)
Population, n (%)			
Caucasienne	405 (75,6)	410 (76,5)	815 (76,0)
Asiatique	111 (20,7)	103 (19,2)	214 (20,0)
Autre	18 (3,4)	18 (3,4)	36 (3,4)
Information manquante	2 (0,4)	5 (0,9)	7 (0,7)
Caractéristiques de la maladie à l'inclusion			
Indice de performance (PS) ECOG, n(%)			
0	263 (49,1)	259 (48,3)	522 (48,7)
1	268 (50,0)	273 (50,9)	541 (50,5)
2	1 (0,2)	1 (0,2)	2 (0,2)
3	0	1 (0,2)	1 (<0,1)
Information manquante	4 (0,7)	2 (0,4)	6 (0,6)
Stade de la maladie au moment du diagnostic initial, n (%)			
Stades I - IIIC	129 (24,1)	128 (23,9)	257 (24,0)
Stade IV	406 (75,7)	408 (76,1)	814 (75,9)
Information manquante	1 (0,2)	0	1 (0,1)
Statut KRAS à l'entrée dans l'étude, n (%)			
Muté	269 (50,2)	261 (48,7)	530 (49,4)
Type sauvage	267 (49,8)	275 (51,3)	542 (50,6)
Localisation anatomique des métastases les plus fréquentes, n (%)			
Foie	396 (73,9)	403 (75,2)	799 (74,5)
Poumon	294 (54,9)	293 (54,7)	587 (54,8)
Ganglion lymphatique	158 (29,5)	185 (34,5)	343 (32,0)
Péritoine	82 (15,3)	84 (15,7)	166 (15,5)
Tractus Gastro-intestinal	72 (13,4)	79 (14,7)	151 (14,1)
Os	46 (8,6)	40 (7,5)	86 (8,0)
Métastases uniquement au foie, n (%)			
Non	444 (82,8)	441 (82,3)	885 (82,6)
Oui	92 (17,2)	95 (17,7)	187 (17,4)
Site de la tumeur primaire, n (%)			
Colon	358 (66,8)	358 (66,8)	716 (66,8)
Rectum	174 (32,5)	171 (31,9)	345 (32,2)
Colorectal	4 (0,7)	7 (1,3)	11 (1,0)
Antigène carcino-embryonnaire, n (%)			
< 200 µg/L	389 (72,6)	393 (73,3)	782 (72,9)
≥ 200 µg/L	108 (20,1)	107 (20,0)	215 (20,1)
Information manquante	39 (7,3)	36 (6,7)	75 (7,0)
Sites métastatiques, n (%)			
1	171 (31,9)	157 (29,3)	328 (30,6)
2	205 (38,2)	194 (36,2)	399 (37,2)
≥ 3	157 (29,3)	182 (34,0)	339 (31,6)
Information manquante	3 (0,6)	3 (0,6)	6 (0,6)
Répartition des patients en fonction des critères de stratification			
Région géographique			
Europe ^a	235 (43,8)	235 (43,8)	470 (43,8)
Amérique du Nord ^b	143 (26,7)	143 (26,7)	286 (26,7)
Autres ^c	158 (29,5)	158 (29,5)	316 (29,5)
Statut KRAS			

Muté	269 (50,2)	261 (48,7)	530 (49,4)
Sauvage	267 (49,8)	275 (51,3)	542 (50,6)
Temps jusqu'à progression après le début de la 1^{ère} ligne de traitement			
< 6 mois	125 (23,3)	129 (24,1)	254 (23,7)
≥ 6 mois	411 (76,7)	407 (75,9)	818 (76,3)

^a : Allemagne, Autriche, Belgique, République Tchèque, Danemark, Finlande, France, Grèce, Italie, Pays-Bas, Portugal, Roumanie, Espagne, Suède

^b : Etats-Unis, Porto Rico

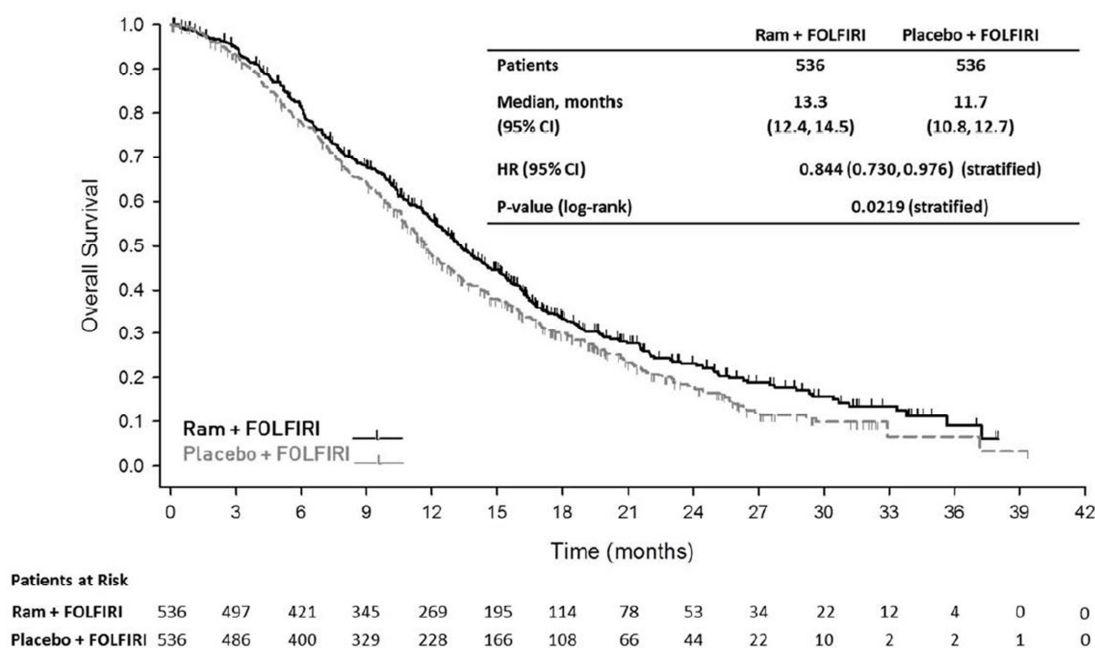
^c : Argentine, Australie, Brésil, Inde, Japon, Corée du Sud, Taiwan, Hongrie, Israël

Critère de jugement principal :

La médiane de survie globale a été de 13,3 mois dans le groupe CYRAMZA + FOLFIRI versus 11,7 mois dans le groupe placebo+FOLFIRI (HR = 0,84 IC 95% [0,73 - 0,98] ; p = 0,02), soit un gain absolu de 1,6 mois en faveur du groupe CYRAMZA.

A cette date, 769 événements ont été recensés (71,7%) : 372 décès dans le groupe CYRAMZA + FOLFIRI et 397 décès dans le groupe comparateur.

Figure 1. Courbe de Survie Globale de l'étude RAISE (ITT)



Critères secondaires de jugement

Survie sans progression

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.

Taux de réponse objective

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).

Qualité de vie

Le taux de remplissage des questionnaires EORTC-QLQ-C30 et EQ-5D) a été élevé et comparable dans les deux bras de traitement ($\geq 80\%$ dans la majorité des évaluations prévues).

Le délai médian jusqu'à détérioration de l'état de santé global était raccourci de 1,5 mois dans le groupe ramucirumab+FOLFIRI versus placebo (HR 1,318 ; IC95% [1,125 ; 1,545]). Une analyse post-hoc, du délai médian jusqu'à détérioration de l'état de santé de manière prolongée n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes (7,69 mois versus 7,52 mois). Il existait une différence significative entre les 2 groupes en faveur du bras placebo plus FOLFIRI pour 3 dimensions (état émotionnel, fatigue et perte d'appétit).

Les scores du questionnaire EQ-5D des deux bras ont été similaires à l'inclusion. Une plus forte décroissance des scores a été mise en évidence lors de la 1^{ère} évaluation pour le groupe ramucirumab plus FOLFIRI, mais ils sont revenus à l'état initial lors l'évaluation suivante. Durant le traitement, les scores du questionnaire EQ-5D sont restés comparables à ceux à l'inclusion dans chacun des groupes.

Analyse en sous-groupes

Des analyses prédéfinies de la SG et de la SSP par facteurs de stratification ont été réalisées. Le HR de la SG a été de 0,82 (IC 95 % : 0,67 à 1,0) chez les patients présentant une tumeur KRAS non muté et de 0,89 (IC 95 % : 0,73 à 1,09) chez les patients présentant une tumeur KRAS muté. Pour les patients ayant un délai de progression après la première ligne de traitement ≥ 6 mois, le HR de la SG a été de 0,86 (IC 95 % : 0,73 à 1,01) et de 0,86 (IC 95 % : 0,64 à 1,13) chez les patients ayant un délai < 6 mois.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

Données issues de l'étude RAISE

La durée médiane de traitement ainsi que le nombre de cycles reçus ont été comparables dans les deux groupes de traitement et s'élevaient respectivement à 20,4 semaines et 9 cycles et 18,3 semaines et 8 cycles chez les patients traités par ramucirumab+FOLFIRI et placebo+FOLFIRI.

Le pourcentage de patients ayant présenté un EI de grades ≥ 3 a été plus élevé dans le groupe CYRAMZA+FOLFIRI (79%) que dans le groupe placebo+FOLFIRI (62,3%). Les EI de grade ≥ 3 les plus fréquemment observés ont été : neutropénie (21,7% ramucirumab versus 11,2% placebo), diarrhée (10,8% ramucirumab versus 9,7% placebo), hypertension artérielle (10,8% ramucirumab versus 2,8% placebo) fatigue (7,9% ramucirumab versus 5,1% placebo).

La fréquence de survenue d'EI graves (35,7% ramucirumab versus 31,1% placebo), ainsi que des décès liés à un EI (4% ramucirumab versus 3,6% placebo) ont été comparables dans les deux groupes.

Les EI graves les plus fréquemment rapportés ont été : diarrhée (3,6% versus 3,2%), occlusions intestinales (3,0% versus 2,5%) et neutropénies fébriles (2,8% versus 1,5%).

La fréquence des EI ayant entraîné un arrêt de traitement a été plus élevée dans le groupe CYRAMZA que dans le groupe placebo (29,1% versus 13,3%). Les EI ayant conduit à un arrêt de traitement ont été principalement : une neutropénie (12,5% CYRAMZA versus 5,3% placebo), une thrombocytopénie (4,2% CYRAMZA versus 0,8% placebo), une diarrhée (2,3% CYRAMZA versus 1,3% placebo) et une stomatite (2,3% CYRAMZA versus 1,1% placebo).

Les EI d'intérêt particulier (tous grades) observés avec une fréquence supérieure dans le groupe CYRAMZA ont été : saignements / hémorragies (43,9% versus 22,7%), hypertension (26,1% versus 8,5%), protéinurie (17% versus 4,5%), hémorragies gastro-intestinales (12,3% versus 6,8%), réaction à la perfusion (5,9% versus 3%).

Données du PGR

Le plan de gestion des risques de CYRAMZA est commun à l'ensemble de ses indications. La dernière version approuvée par les Autorités de Santé (CHMP) est la version 6.1 datée de décembre 2015. Les risques liés à l'utilisation de ramucirumab sont classés de la manière suivante :

Risques importants identifiés	Événements thromboemboliques artériels Hypertension artérielle Réaction liées à la perfusion Protéinurie Perforations gastro-intestinales Saignements/événements hémorragiques Neutropénies
Risques potentiels importants	Syndrome de leuco-encéphalopathie postérieure réversible Atteinte hépatique / insuffisance hépatique Formation de fistule Complications de la cicatrisation des plaies Insuffisance cardiaque congestive Anémie Douleurs abdominales Toxicité sur la reproduction et le développement Événements thromboemboliques veineux
Informations manquantes	Cancérigénotoxicité Génotoxicité

08.3 Résumé & discussion

Une étude de phase III randomisée en double aveugle a comparé le ramucirumab au placebo, tous deux associés à une chimiothérapie à base d'irinotecan (protocole FOLFIRI) chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique en échec à une chimiothérapie à base d'oxaliplatine et de bevacizumab. L'âge moyen des 1072 patients inclus était de 62 ans.

Dans le groupe ramucirumab+FOLFIRI versus placebo+FOLFIRI :

- La médiane de survie globale (critère principal) a été plus longue de 1,6 mois dans le groupe CYRAMZA + FOLFIRI : 13,3 mois versus 11,7 mois dans le groupe placebo+FOLFIRI (HR = 0,84 IC 95% [0,73 - 0,98] ; p = 0,02).
- 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.
- Le taux de réponse objective n'a pas été différent dans les deux groupes : 13,4% dans le groupe CYRAMZA +FOLFIRI versus 12,5 % dans le groupe placebo+FOLFIRI (p = 0,6336).

Les patients avec un score ECOG >2 n'ont pas été inclus dans l'étude pivot de CYRAMZA, par conséquent l'efficacité et la tolérance de CYRAMZA n'est pas connu dans cette population.

La fréquence des événements indésirables (EI) ayant entraîné un arrêt de traitement a été plus élevé dans le groupe CYRAMZA que dans le groupe placebo (29,1% versus 13,3%).

Le pourcentage de patients ayant présenté un EI de grade ≥ 3 a été plus élevé dans le groupe CYRAMZA+FOLFIRI (79%) que dans le groupe placebo+FOLFIRI (62,3%). Les EI de grade ≥ 3 les plus fréquemment observés ont été : neutropénie (21,7% ramucirumab versus 11,2% placebo), diarrhée (10,8% ramucirumab versus 9,7% placebo), hypertension artérielle (10,8% ramucirumab versus 2,8% placebo) fatigue (7,9% ramucirumab versus 5,1% placebo).

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

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

Le traitement de deuxième ligne de référence utilisé dans cette étude (FOLFIRI + placebo) est discutable. En effet, après échec d'un traitement par bevacizumab associé à une chimiothérapie la poursuite de l'antiangiogénèse est préconisée en deuxième ligne de traitement. De plus, le statut KRAS du patient n'a pas été pris en compte quel que soit la ligne de traitement attribuée. Or chez les patients au statut KRAS sauvage, il est recommandé d'utiliser un anti-EGFR associé à une chimiothérapie.

La Commission regrette l'absence de données de comparaison de CYRAMZA versus les thérapies ciblées disponibles : le VEGF bevacizumab (AMM datant de 2005 pour la première ligne et 2008 pour la deuxième ligne) et de l'anti-EGFR cetuximab (AMM datant de 2008 pour la première ligne et 2004 pour la deuxième ligne).

08.4 Programme d'études

Dans le cadre du plan de gestion de risque, le laboratoire doit fournir les données suivantes :

- Réalisation d'une étude observationnelle (étude PASS) visant à évaluer le profil de tolérance de CYRAMZA en conditions réelles de traitement
- Soumission des résultats de l'étude de phase II (14T-MC-JVDB) évaluant la pharmacocinétique et le profil de tolérance de CYRAMZA (ramucirumab) en monothérapie, y compris à des doses supérieures à celle de 8 mg/kg toutes les deux semaines approuvée en 2ème ligne de traitement de l'adénocarcinome gastrique.
- Soumission des résultats de l'étude de phase II (14T-MC-JVCZ) évaluant la pharmacocinétique et le profil de tolérance de CYRAMZA (ramucirumab) en association avec paclitaxel, y compris à des doses supérieures à celle de 8 mg/kg toutes les deux semaines approuvée en 2ème ligne de traitement de l'adénocarcinome gastrique.
- Soumission de plusieurs études d'efficacité post-autorisation dans le but d'étudier la corrélation potentielle entre les mesures de biomarqueurs (VEGF-C, VEGF-D, sVEGFR1, sVEGFR2 et sVEGFR3 dans le plasma, VEGFR2 IHC, mutations additionnelles KRAS, NRAS et BRAF) et les critères d'efficacité (SSP, SG) (résultats des analyses sur les biomarqueurs issus de la population de l'étude translationnelle de l'étude RAISE dans le cancer colorectal métastatique).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE⁷

Selon les recommandations européennes de l'ESMO 2014⁸, en 2^{ème} ligne, en cas de progression sous chimiothérapie plus thérapie ciblée (bevacizumab ou anti-EGFR), le choix est :

- De changer de chimiothérapie (oxaliplatine en permutation de l'irinotecan et vice versa + fluoropyrimidines) ;

ET/OU

- **En cas de patient avec une tumeur exprimant le gène de type RAS sauvage :**
 - si anti-EGFR prescrit en 1^{ère} ligne alors prescrire bevacizumab ou aflibercept en 2^{ème} ligne en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine avec oxaliplatine ou irinotecan ;
 - si bevacizumab prescrit en 1^{ère} ligne, avoir le choix :
 - de prescrire un anticorps monoclonal anti-EGFR en 2^{ème} ligne (cetuximab ou panitumumab) en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine avec oxaliplatine ou irinotecan ;
 - de poursuivre bevacizumab + chimiothérapie à base de fluoropyrimidine avec oxaliplatine ou irinotecan ;
- **En cas de patient avec une tumeur exprimant le gène de type RAS muté :**
Poursuivre ou introduire bevacizumab en 2^{ème} ligne ou introduire aflibercept en 2^{ème} ligne (en cas de chimiothérapie à base d'oxaliplatine en 1^{ère} ligne).

Au total, une thérapie ciblée par AVASTIN ou anti-EGFR (RAS sauvage) associée à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine est l'option thérapeutique à privilégier par rapport à la chimiothérapie seule dans le traitement de seconde ligne du cancer colorectal métastatique.

L'absence de donnée versus le comparateur cliniquement pertinent (cf chapitre 8.3), 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.

⁷ Moreau P, San Miguel J, Ludwig H et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013;24 (Suppl 6):vi133-7.

⁸ Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 2014.25 (supplement 3): iii1-9,;

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▀ Le cancer colorectal métastatique est une affection grave qui engage le pronostic vital
- ▀ CYRAMZA est un traitement du cancer colorectal métastatique à visée curative.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirable est moyen.
- ▀ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▀ Il s'agit d'un traitement de 2^{nde} intention.

Intérêt de santé publique :

Le cancer colorectal est une maladie grave et fréquente dont le poids de santé publique est majeur. 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 (Plan Cancer 2014-2019).

Compte tenu de l'effet modeste de CYRAMZA sur la survie globale et la survie sans progression démontré versus placebo et de l'absence de données versus les thérapies ciblées disponibles, il n'est pas attendu d'impact en termes de morbi-mortalité. Aucune amélioration de la qualité de vie par rapport au groupe placebo n'a été démontrée. Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins. La spécialité CYRAMZA ne devrait donc pas être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, CYRAMZA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CYRAMZA est modéré dans l'indication traitement de 2^{ème} ligne du cancer colorectal métastatique.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication du cancer colorectal métastatique (CCRM) des patients adultes dont la maladie a progressé pendant ou après un traitement par bévacizumab, oxaliplatine et une fluoropyrimidine, en association avec la chimiothérapie FOLFIRI (irinotécan, acide folinique et 5-fluorouracile), et à la posologie de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de l'absence de donnée comparative versus les thérapies ciblées disponibles (bevacizumab et cetuximab),
- de l'effet significatif mais modeste de CYRAMZA sur la survie globale et la survie sans progression démontré versus placebo,
- du besoin médical partiellement couvert dans le cancer colorectal métastatique,
- de l'absence d'amélioration de la qualité de vie par rapport au placebo,

la Commission considère que CYRAMZA, en association à la chimiothérapie FOLFIRI, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V), dans la prise en charge du cancer colorectal métastatique en progression pendant ou après traitement par bévacizumab, oxaliplatine et une fluoropyrimidine.

010.3 Population cible

La population cible de CYRAMZA (ramucirumab) correspond aux patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique dont la maladie a progressé pendant ou après un traitement antérieur par bevacizumab, oxaliplatine et une fluoropyrimidine.

En 2012, selon L'INCa, l'incidence du cancer colorectal a été estimée à 42 152 nouveaux cas en France⁹.

Les stades métastatiques sont observés dans approximativement 20 à 25% des cas soit 8 400 à 10 500 patients. De plus en cas de diagnostic à un stade précoce, l'évolution vers un stade métastatique survient dans près de la moitié des cas^{10, 11} (soit 24 200 à 27 300 patients).

Parmi les patients ayant un cancer colorectal métastatique, on estime que 64,5 % des patients auront une chimiothérapie, d'après une étude de l'assurance maladie¹² réalisée à partir des données de 4 273 cas incidents de cancer colorectal métastatique diagnostiqués entre avril et septembre 2009 en France. Ainsi, le nombre de patients recevant une chimiothérapie en première ligne de traitement est estimé à 16 500 patients par an.

En première ligne, la chimiothérapie peut être associée à un anti-VEGF (dont le bevacizumab) ou un anti-EGFR (cetuximab ou panitumumab) selon le statut RAS du patient. Or l'incidence des mutations des gènes RAS est estimée à environ 50%¹³. Selon les données d'une étude observationnelle française¹⁴ réalisée en 2011, environ 90% des patients RAS sauvage reçoivent un anti-EGFR en première ligne de traitement. Ainsi le nombre de patients ayant reçu du bevacizumab en première ligne de traitement peut être estimée à environ 9 000 patients par an.

Enfin, on estime que 53% des patients traités en 1^{ère} ligne pour un cancer colorectal métastatique, recevront un traitement de 2^{ème} ligne¹⁵, soit 4 770 patients.

La population cible de CYRAMZA en deuxième ligne de traitement du cancer colorectal métastatique peut être estimée environ 4 770 patients par an.

⁹ InCa 2015. Les cancers en France. Edition 2014

¹⁰ Schmoll HJ, Van CE, Stein A et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. Ann Oncol 2012;23: 2479–516

¹¹ INCa. Survie des patients atteints de cancer en France : état des lieux. Avril 2010

¹² 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

¹³ Douillard JY, Oliner KS et al. Panitumumab–FOLFOX4 Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer. N Engl J Med 2013;369:1023-34

¹⁴ Lièvre A et al. The KRAS mutation detection within the initial management of patients with metastatic colorectal cancer: a status report in France in 2011. Eur J Cancer. 2013 Jun;49(9):2126-33

¹⁵ Abrams T, Meyer G, Schrag D et al. Chemotherapy usage patterns in a US-wide cohort of patients with metastatic colorectal cancer. JNCI J Natl Cancer Inst 2014 ;106: djt371.