

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
17 juin 2015

*Le projet d'avis adopté par la Commission de la transparence le 20 mai 2015
a fait l'objet d'une audition le 17 juin 2015*

CYRAMZA 10 mg/mL, solution à diluer pour perfusion

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

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

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

Laboratoire LILLY FRANCE

DCI	Ramucirumab
Code ATC	L01XC (anticorps monoclonaux)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« CYRAMZA, en association avec le paclitaxel, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer 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 cancer 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. »

SMR	• <u>En association au paclitaxel</u> : Modéré • <u>En monothérapie</u> : Insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale
ASMR	• <u>En association au paclitaxel</u> : Compte tenu de la faiblesse du bénéfice clinique démontré en association au paclitaxel, la Commission considère que les spécialités CYRAMZA n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge (cf paragraphe 06) des patients atteints d'un cancer gastrique ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne avancés dont la maladie a progressé après une chimiothérapie de première ligne à base de sels de platine et de fluoropyrimidine. • <u>En monothérapie</u> : Sans objet
Place dans la stratégie thérapeutique	• <u>En association au paclitaxel</u> : CYRAMZA est une modalité de traitement supplémentaire qui peut être proposée en deuxième ligne chez les patients précédemment traités par une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, associée au trastuzumab en cas de surexpression HER2. • <u>En monothérapie</u> : CYRAMZA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge des cancers gastriques ou de la jonction gastro-œsophagienne, localement avancés ou métastatiques.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 19 décembre 2014 (procédure centralisée) Engagements dans le cadre de l'AMM : - Plan de gestion des risques (PGR) incluant la 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 phase II (14T-MC-JVDB) évaluant la pharmacocinétique et le profil de tolérance de CYRAMZA en monothérapie, y compris à des doses supérieures à celle de 8 mg/kg toutes les deux semaines approuvée en 2^{ème} ligne de traitement de l'adénocarcinome gastrique.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I ATU nominative depuis le 1^{er} juillet 2014 et ATU de cohorte depuis le 30 octobre 2014 Médicament orphelin (date de désignation : 4 juillet 2012) Médicament réservé à l'usage hospitalier Prescription réservée aux spécialistes et services de cancérologie ou oncologie médicale Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

Classification ATC	L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
	L01	Antinéoplasiques
	L01X	Autres antinéoplasiques
	L01XC	Anticorps monoclonaux

02 CONTEXTE

Le ramucirumab (CYRAMZA) est un anticorps monoclonal recombinant humain de type immunoglobuline G1 (IgG1) anti-angiogénique qui bloque le récepteur du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) de type 2.

Le présent avis concerne une demande d'inscription des spécialités CYRAMZA sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités. Il s'agit des premières spécialités ayant obtenu l'AMM dans le traitement de 2^{ème} ligne ou plus des patients atteints d'un cancer gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne avancé, en association au paclitaxel ou en monothérapie lorsqu'un traitement par paclitaxel n'est pas approprié. La demande initiale du laboratoire concernait l'ensemble des indications de CYRAMZA. Suite à la réception du projet d'avis adopté par la Commission de la Transparence le 20 mai 2015, le laboratoire a secondairement souhaité retirer sa demande d'inscription en monothérapie. Cependant, en vertu de l'article R 163-18 du code de la sécurité sociale, la commission de la Transparence doit se prononcer sur chacune des indications thérapeutiques de l'AMM. L'avis de la commission sur CYRAMZA en monothérapie figure donc dans le présent avis.

Il convient de noter que l'opinion favorable du CHMP en vue de l'AMM de CYRAMZA en association au paclitaxel a été adoptée à l'unanimité des membres mais que sept états membres, dont la France, étaient en désaccord avec l'opinion favorable du CHMP en vue de l'AMM de CYRAMZA en monothérapie.

CYRAMZA a fait l'objet d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative entre juillet et décembre 2014. Une ATU de cohorte a également été octroyée par l'ANSM le 30 octobre 2014 après avis défavorable de la Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé¹ et avis favorable du groupe de travail oncologie dans l'indication suivante : « CYRAMZA (ramucirumab), en association avec le paclitaxel, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne, localement avancé non résécable ou métastatique, dont la maladie a progressé après une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, et après un traitement par HERCEPTIN en cas de surexpression HER2 de la tumeur, et présentant un performance status ECOG de 0 ou 1 ». L'indication en monothérapie n'a pas été retenue dans la présente ATU.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« CYRAMZA, en association avec le paclitaxel, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer 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 cancer 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. »

04 POSOLOGIE

Cf.RCP pour l'ensemble des informations relatives à la posologie et au mode d'administration.

« Cancer gastrique et adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne »

CYRAMZA en association avec le paclitaxel

La dose recommandée de ramucirumab est de 8 mg/kg les jours 1 et 15 d'un cycle de 28 jours avant la perfusion de paclitaxel. La dose recommandée de paclitaxel est de 80 mg/m² administrée en perfusion intraveineuse de 60 minutes environ les jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 28 jours. Avant chaque perfusion de paclitaxel, il convient d'effectuer une numération globulaire complète et une analyse biochimique du sang afin d'évaluer leur fonction hépatique. Les critères à remplir avant chaque perfusion de paclitaxel sont indiqués dans le tableau 1.

Tableau 1 : Critères à remplir avant chaque administration de paclitaxel

	Critères
Neutrophiles	Jour 1 : $\geq 1,5 \times 10^9$ /L Jours 8 et 15 : $\geq 1,0 \times 10^9$ /L
Plaquettes	Jour 1 : $\geq 100 \times 10^9$ /L Jours 8 et 15 : $\geq 75 \times 10^9$ /L
Bilirubine	$\leq 1,5 \times$ limite supérieure normale (LSN)
Aspartate aminotransférase (ASAT) / Alanine aminotransférase (ALAT)	Absence de métastases hépatiques : ALAT/ASAT $\leq 3 \times$ LSN Métastases hépatiques : ALAT/ASAT $\leq 5 \times$ LSN

¹ Commission évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé N°12. Compte-rendu de la réunion du 16 octobre 2014. Disponible en ligne : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ecb1a7615f1e79539efeabb7b2adba30.pdf. Consulté le 13 avril 2015.

CYRAMZA en monothérapie

La dose recommandée de ramucirumab en monothérapie est de 8 mg/kg toutes les 2 semaines.

Durée du traitement

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

Prémédication

Il est recommandé d'administrer un antihistaminique H1 avant la perfusion de ramucirumab. Si un patient présente un effet indésirable de Grade 1 ou 2 lié à la perfusion (selon les critères communs de toxicité (CTC) du National Cancer Institute [NCI CTCAE]), une prémédication doit être administrée lors de toutes les perfusions ultérieures. Si un patient présente un deuxième effet indésirable de Grade 1 ou 2 lié à la perfusion (ELP), il convient d'administrer du dexaméthasone (ou équivalent) ; puis, pour les perfusions ultérieures, administrer en prémédication les médicaments suivants ou leurs équivalents : antihistaminique H1 en intraveineuse, paracétamol et dexaméthasone. [...]

Adaptations posologiques du ramucirumab

Effets liés à la perfusion

Le débit du ramucirumab doit être réduit de moitié pour toute la durée de la perfusion et l'ensemble des perfusions ultérieures si le patient manifeste un ELP de grade 1 ou 2. Le traitement par ramucirumab doit être arrêté immédiatement et définitivement en cas d'ELP de grade 3 ou 4 (voir rubrique 4.4).

Hypertension

La tension artérielle des patients doit être surveillée avant chaque administration de ramucirumab et traitée selon le tableau clinique. Le traitement par ramucirumab doit être interrompu temporairement en cas d'hypertension sévère jusqu'au contrôle par une prise en charge médicale. Le traitement par ramucirumab doit être arrêté définitivement en cas d'hypertension grave sur le plan médical ne pouvant être contrôlée en toute sécurité par des antihypertenseurs (voir rubrique 4.4).

Protéinurie

Une surveillance de l'apparition ou de l'aggravation d'une protéinurie pendant le traitement par ramucirumab doit être mise en place pour tous les patients. Si la protéinurie effectuée au moyen d'une bandelette réactive est $\geq 2+$, un prélèvement d'urine doit être effectué sur 24 heures. Le traitement par ramucirumab doit être interrompu temporairement si la protéinurie est ≥ 2 g/24 heures. Lorsque la protéinurie repasse sous la barre des 2 g/24 heures, le traitement doit être repris à une dose réduite (6 mg/kg toutes les 2 semaines). Une deuxième réduction de la posologie (à 5 mg/kg toutes les 2 semaines) est recommandée si la protéinurie est de nouveau ≥ 2 g/24 heures. Le traitement par ramucirumab doit être arrêté définitivement si la protéinurie est > 3 g/24 heures ou en cas de syndrome néphrotique.

Opération chirurgicale non urgente ou trouble de la cicatrisation

Le traitement par ramucirumab doit être interrompu temporairement pendant au moins 4 semaines avant une opération chirurgicale non urgente. Le traitement par ramucirumab doit être interrompu temporairement en cas de complications de la cicatrisation jusqu'à cicatrisation complète de la plaie (voir rubrique 4.4).

Le traitement par ramucirumab doit être arrêté définitivement dans les situations suivantes :

Événements thrombo-emboliques artériels sévères (voir rubrique 4.4).

Perforations gastro-intestinales (voir rubrique 4.4).

Saignement sévère : de grade 3 ou 4 selon les critères communs de toxicité (CTC) du National Cancer Institute (voir rubrique 4.4).

Apparition spontanée de fistules (voir rubrique 4.4).

Ajustements de la dose de paclitaxel

La dose de paclitaxel peut être réduite en fonction du grade de toxicité apparu chez le patient. En cas de toxicité hématologique de grade 4 selon les CTC du National Cancer Institute ou de toxicité non hématologique de grade 3 liée au paclitaxel, il est recommandé de réduire la dose de paclitaxel de 10 mg/m² pour tous les cycles suivants. Une deuxième réduction de 10 mg/m² est recommandée si la toxicité persiste ou réapparaît. [...]

Mode d'administration

Après dilution, CYRAMZA est administré par perfusion intraveineuse pendant environ 60 minutes. Il ne doit pas être administré en injection intraveineuse massive ou en bolus. Pour obtenir la durée de perfusion requise d'environ 60 minutes, le débit de perfusion maximum de 25 mg/minute ne doit pas être dépassé ; en revanche, la durée de perfusion doit être augmentée. Le patient doit être surveillé pendant la perfusion pour identifier tout signe de réaction liée à la perfusion (voir rubrique 4.4) ; la disponibilité d'un équipement de réanimation approprié doit être assurée. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

En 2012, le cancer de l'estomac se situait en France au 13^{ème} rang des cancers en termes d'incidence avec 6 556 nouveaux cas et au 8^{ème} rang en termes de mortalité avec 4 411 décès. L'infection à *Helicobacter pylori* serait responsable de près de 80 % des cancers de l'estomac et la diminution de l'incidence de ces cancers observée dans les pays occidentaux au cours des 30 dernières années est vraisemblablement liée à la diminution des infections à *H. pylori* ainsi qu'aux modifications des habitudes alimentaires (réfrigération, moindre consommation de sel, consommation de fruits et légumes frais...)^{2,3}. Contrairement aux cancers de l'estomac, l'incidence des adénocarcinomes de la jonction gastro-œsophagienne augmente.

Le cancer de l'estomac touche plus souvent les personnes âgées de plus de 65 ans (61 % des cas diagnostiqués) et plus souvent les hommes (66 % des cas).

C'est un cancer de pronostic intermédiaire. La survie relative à 5 ans est de 59 % pour les formes localisées, de 21 % pour les formes locorégionales et 2 % pour les formes métastatiques. Le cancer proximal a un pronostic moins bon que le cancer distal⁴.

Le traitement des cancers gastriques ou de la jonction gastro-œsophagienne localement avancés ou métastatiques repose sur l'administration d'une chimiothérapie de 1^{ère} ligne (cisplatine, 5-FU, docetaxel, épirubicine, capécitabine...) associée à une thérapie ciblée anti-HER2 (trastuzumab) en cas de surexpression HER2 puis, éventuellement, d'une 2^{ème} ligne de traitement. Actuellement, aucun médicament ne dispose d'une AMM au-delà de la 1^{ère} ligne de traitement.

² Institut National du Cancer. État des lieux et des connaissances. Les cancers en France en 2014. Disponible en ligne : <http://www.e-cancer.fr/publications/69-epidemiologie/824-les-cancers-en-france-edition-2014>. Consulté le 13 avril 2015.

³ Institut National du Cancer. État des lieux et des connaissances. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012- Partie 1 - Tumeurs solides. Disponible en ligne : <http://www.e-cancer.fr/publications/69-epidemiologie/696-estimation-nationale-de-lincidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-entre-1980-et-2012-partie-1-tumeurs-solides>. Consulté le 13 avril 2015.

⁴ HAS. Guide ALD, Cancer de l'estomac, Septembre 2011. Disponible en ligne : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1105137/fr/ald-n-30-cancer-de-l-estomac. Consulté le 13 avril 2015.

06 COMPAREURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Aucun médicament ne dispose d'une AMM dans le traitement des patients atteints d'un cancer gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne avancé dont la maladie a progressé après une chimiothérapie. En pratique, différents cytotoxiques sont utilisés hors AMM au-delà de la 1^{ère} ligne de traitement.

Selon les recommandations françaises (TNCD)⁵, européennes (ESMO)⁶ et américaines (NCCN)⁷, le traitement des cancers gastriques ou de la jonction gastro-œsophagienne localement avancés ou métastatiques repose sur l'administration d'une chimiothérapie de 1^{ère} ligne (bi ou trithérapie à base de : cisplatine, 5-FU, docetaxel, épirubicine, capécitabine...) associée à une thérapie ciblée anti-HER2 (trastuzumab) en cas de surexpression HER2 puis, éventuellement, d'une 2^{ème} ligne de traitement (monothérapie à base de docétaxel, paclitaxel, irinotécan ou association type FOLFIRI).

06.2 Autres technologies de santé

Aucune technologie de santé n'est recommandée à ce stade de la prise en charge.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de CYRAMZA sont les chimiothérapies utilisées hors AMM.

Aucun médicament ne dispose d'une AMM dans le traitement des patients atteints d'un cancer gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne avancé dont la maladie a progressé après une chimiothérapie.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

A la date de rédaction de ce document, l'évaluation de la prise en charge de CYRAMZA est en cours en Allemagne, Royaume-Uni, Espagne et Italie.

⁵ Thésaurus national de cancérologie digestive. Recommandation pour le cancer de l'estomac. (Dernière mise à jour le 6 mars 2014). Disponible en ligne : <http://www.tncd.org/>. Consulté le 13 avril 2015.

⁶ Waddell T, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D; European Society for Medical Oncology (ESMO); European Society of Surgical Oncology (ESSO); European Society of Radiotherapy and Oncology (ESTRO). Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013;24(6):vi57-63.

⁷ National Comprehensive Cancer Network. Version 1. 2014 publié le 5 mai 2014.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande d'inscription, le laboratoire a fourni un dossier clinique comportant deux études de phase III de protocoles comparables :

- en association au paclitaxel : étude RAINBOW (I4T-IE-JVBE)⁸ ;
- en monothérapie : étude REGARD (I4T-IE-JVBD)⁹.

08.1 Efficacité

8.1.1 Méthodologie des études RAINBOW et REGARD

Objectif :

L'objectif principal était de démontrer la supériorité en termes de survie globale (SG) du ramucirumab :

- associé au paclitaxel par rapport au paclitaxel seul, pour l'étude RAINBOW,
- en monothérapie par rapport au placebo, pour l'étude REGARD,

chez des patients atteints d'un cancer gastrique ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne métastatique ou localement avancé, et dont la maladie a progressé après une chimiothérapie à base d'un sel de platine et/ou d'une fluoropyrimidine.

Méthode :

Il s'agit de deux études contrôlées, randomisées, réalisée en double-aveugle, entre décembre 2010 et juillet 2013 pour l'étude RAINBOW et entre octobre 2009 et juillet 2012 pour l'étude REGARD.

Population :

Les principaux critères d'inclusion ont été :

- patients de plus de 18 ans ayant un adénocarcinome de l'estomac ou de la jonction gastro-œsophagienne localement avancé, non opérable ou métastatique, confirmé par histologie ou cytologie ;
- indice de performance ECOG de 0 ou 1 ;
- absence de trouble hématologique, de la coagulation, de la fonction hépatique ou rénal ;
- progression de la maladie :
 - dans les 4 mois suivant la 1^{ère} ligne de traitement à base de sels de platine et de fluoropyrimidine associés ou non une anthracycline (épirubicine ou doxorubicine) pour l'étude RAINBOW ;
 - dans les 4 mois suivant la 1^{ère} ligne de traitement à base de sels de platine ou de fluoropyrimidine pour les formes métastatiques, ou dans les 6 mois suivant la dernière dose de traitement adjuvant pour l'étude REGARD.

Traitement :

Dans l'étude RAINBOW, les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1, pour recevoir en intraveineuse (IV), des cycles de 28 jours de traitement par :

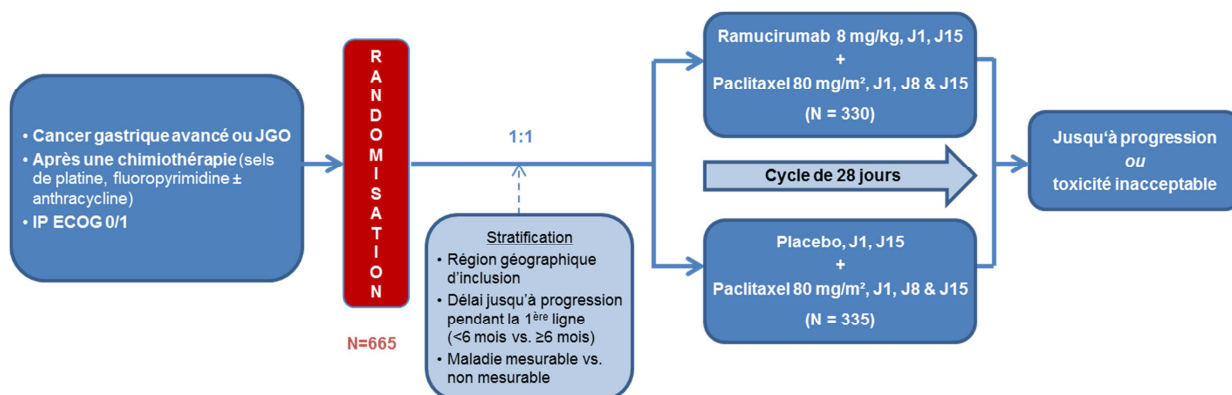
- ramucirumab (8 mg/kg) à J1, J15, plus paclitaxel (80 mg/m²) à J1, J8, J15, ou
- placebo à J1, J15, plus paclitaxel (80 mg/m²) à J1, J8, J15.

⁸ Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, Hironaka S, Sugimoto N, Lipatov O, Kim TY, Cunningham D, Rougier P, Komatsu Y, Ajani J, Emig M, Carlesi R, Ferry D, Chandrawansa K, Schwartz JD, Ohtsu A. RAINBOW Study Group. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1224-35

⁹ Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C et Al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicenter, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 383: 31-9.

Des ajustements posologiques ou la poursuite de l'un des traitements en monothérapie (ramucirumab/placebo ou paclitaxel) ont été prévus en cas d'effets indésirables. Le traitement a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie (évaluation radiologique selon les critères RECIST version 1.1) ou apparition d'effets indésirables imposant l'arrêt (Figure 1).

Figure 1 : Schéma de l'étude RAINBOW



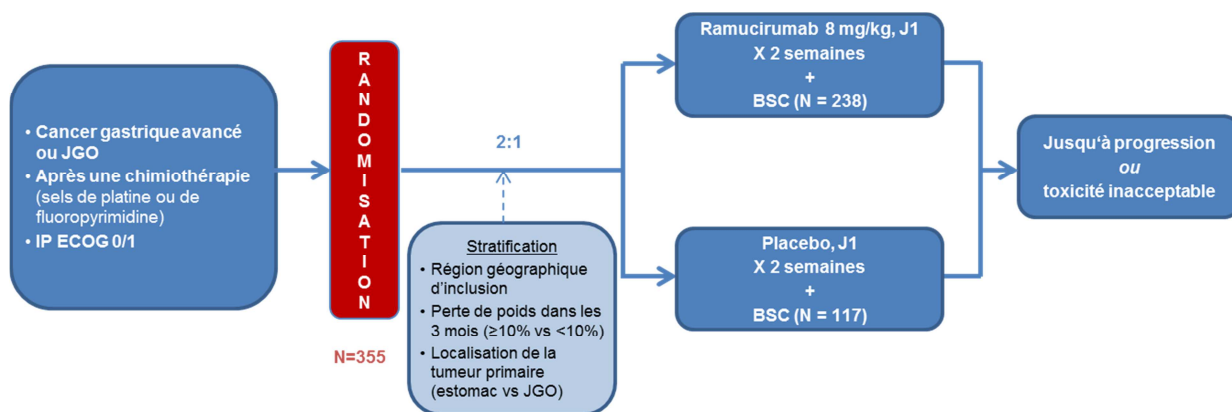
IP = Indice de performance ; JGO = jonction gastro-œsophagienne

Dans l'étude REGARD, les patients ont été randomisés selon un ratio 2:1, pour recevoir en intraveineuse (IV), des cycles de 14 jours de traitement par :

- ramucirumab (8 mg/kg) à J1, associé au traitement symptomatique optimal, ou
- placebo à J1, associé au traitement symptomatique optimal.

Des ajustements posologiques ont été prévus en cas d'effets indésirables. Le traitement a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie (évaluation radiologique selon les critères RECIST version 1.1) ou apparition d'effets indésirables imposant l'arrêt (Figure 2). L'utilisation d'un traitement après l'arrêt de l'étude n'a pas été spécifiée par le protocole et a été laissée à l'appréciation de l'investigateur.

Figure 2 : Schéma de l'étude REGARD



IP = Indice de performance ; JGO = jonction gastro-œsophagienne ; BSC : Best Supportive Care (meilleurs soins de support)

Critères de jugement :

Le critère principal de jugement a été la survie globale (SG), définie comme le délai entre la randomisation et le décès quelle qu'en soit la cause.

Les principaux critères secondaires de jugement ont été :

- la survie sans progression (SSP), définie comme le délai entre la randomisation et la date de survenue d'une progression de la maladie ou d'un décès quelle qu'en soit la cause;
- la réponse tumorale, définie comme la proportion de patients pour lesquels une réponse partielle ou complète a été observée ;
- la qualité de vie.

Analyse statistique :

Pour l'étude RAINBOW, l'analyse principale était planifiée après la survenue d'au moins 510 événements sur la survie globale. Le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 663 patients afin de montrer une différence entre les deux bras de traitement en termes de survie globale (HR = 0,75) avec une puissance de 90 % (seuil unilatéral de significativité de 2,5 %), en incluant 5 % de sortie d'étude.

Pour l'étude REGARD, l'analyse principale était planifiée après la survenue d'au moins 268 événements sur la survie globale. Le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 348 patients afin de montrer une différence entre les deux bras de traitement en termes de survie globale (HR = 0,69) avec une puissance de 80 % (seuil unilatéral de significativité de 2,5 %), en incluant 10 % d'arrêt prématuré.

L'analyse principale des critères d'efficacité a porté sur la population en Intention de Traiter (ITT), incluant l'ensemble des patients randomisés. Elle a été réalisée selon une méthode séquentielle hiérarchique : l'analyse principale de la SG ayant été statistiquement significative, la SSP a été testée (mode confirmatoire) au même niveau de significativité avec un risque d'erreur unilatéral à 2,5 % (risque bilatéral à 5 %).

L'analyse du critère principal a été réalisée en utilisant le test du log-rank afin de comparer les pourcentages observés dans les deux groupes, après ajustement sur les facteurs de stratification. Une courbe de survie réalisée avec la méthode de Kaplan-Meier a également été présentée. Les données ont été censurées à la date de dernier contact lorsque le patient était en vie ou perdu de vue.

8.1.2 Résultats de l'étude RAINBOW (en association au paclitaxel)

Au total, 665 patients ont été randomisés : 330 dans le groupe ramucirumab + paclitaxel et 335 dans le groupe placebo + paclitaxel. Les caractéristiques des patients étaient homogènes entre les groupes. L'âge médian des patients était de 61 ans [24 à 84 ans] avec 37 % de patients de plus de 65 ans. La majorité des patients était des hommes (71 %) et avait un indice de performance ECOG de 1 (61 %). La tumeur primitive était majoritairement gastrique (79 %) et encore présente chez 63 % des patients. Un déséquilibre en défaveur du groupe ramucirumab + paclitaxel a été observé pour certains facteurs de mauvais pronostic, en particulier : ≥ 3 sites métastatiques (37 % vs 31 %) ; indice de performance ECOG de 1 (65 % vs 57 %). Lors de la randomisation, 662 patients avaient reçu une 1^{ère} ligne de chimiothérapie à base de platine et fluoropyrimidine sans anthracycline (75 %) ou avec anthracycline (25 %) ; 7 (1 %) patients avaient également reçu une 2^{ème} ligne de chimiothérapie (5 patients dans le groupe ramucirumab + paclitaxel et 2 patients dans le groupe placebo + paclitaxel). Au total, 9 % des patients avaient antérieurement reçu une biothérapie (31 patients dans le groupe ramucirumab + paclitaxel et 26 dans le groupe placebo + paclitaxel).

Tableau 1 : Etude RAINBOW – Synthèse des résultats de SG (population ITT)

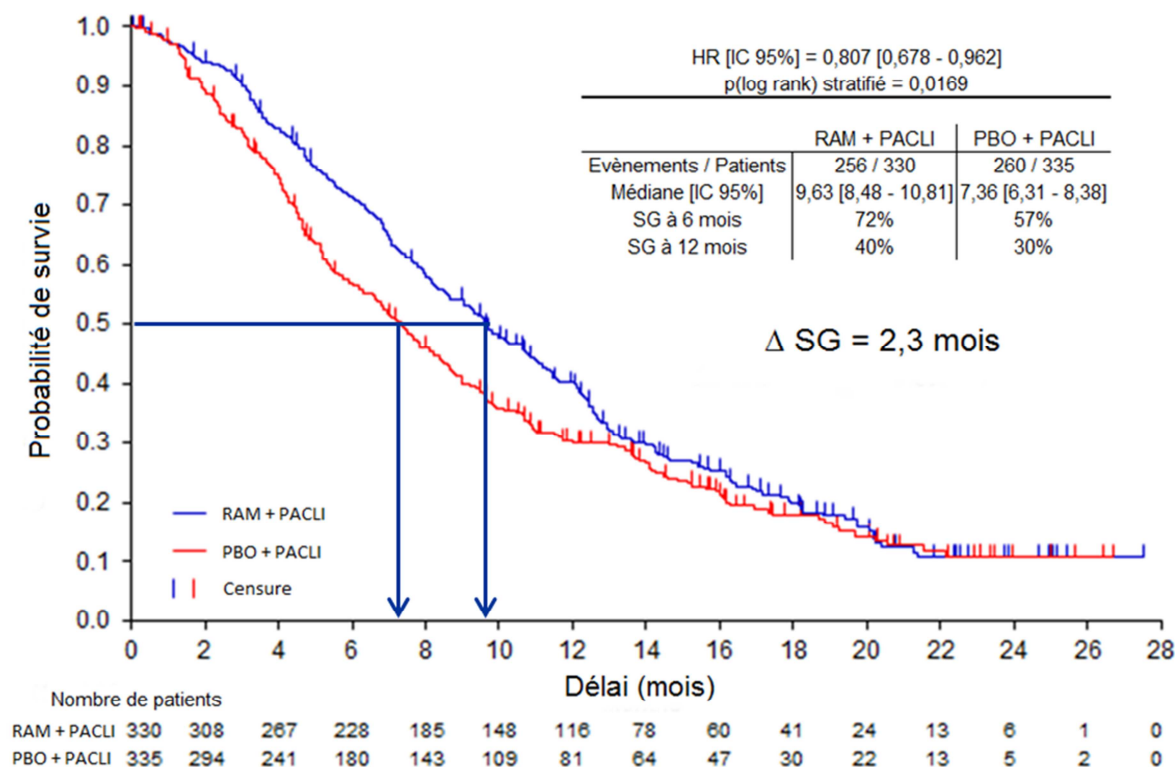
	RAM + PACLI (N=330)	PBO + PACLI (N=335)	Difference
Nombre de décès, n (%)	256 (77,6)	260 (77,6)	
Censures, n (%)	74 (22,4)	75 (22,4)	
Médiane de survie, mois (IC 95%)	9, 63 (8,48 ; 10,81)	7,36 (6,31 ; 8,38)	2,27
p (Log-rank) stratifié	0,0169		
HR (IC 95%) stratifié	0,807 [0,678 – 0,962]		
Probabilité de survie, % (IC 95%)			
6 mois	71,5% [66,3 – 76,1]	56,9% [51,3 – 62,1]	14,7% [7,4 – 22,0]
12 mois	40,1% [34,7 – 45,5]	30,2% [25,1 – 35,3]	10,0% [2,5 – 17,4]

RAM = ramucirumab ; PACLI = paclitaxel ; PBO ; placebo ; IC = Intervalle de confiance ; HR = hazard ratio

Lors de l'analyse principale, 256 (78 %) patients traités par ramucirumab + paclitaxel et 260 (78 %) patients traités par placebo + paclitaxel étaient décédés.

La médiane de survie globale (critère de jugement principal) a été de 9,63 mois dans le groupe ramucirumab + paclitaxel versus 7,36 mois dans le groupe placebo + paclitaxel, soit un gain absolu de 2,3 mois (HR = 0,81 ; IC 95% [0,68-0,96] ; p=0,017), (Tableau 1).

Figure 3 : Etude RAINBOW – Courbe de Kaplan-Meier de SG (population ITT)



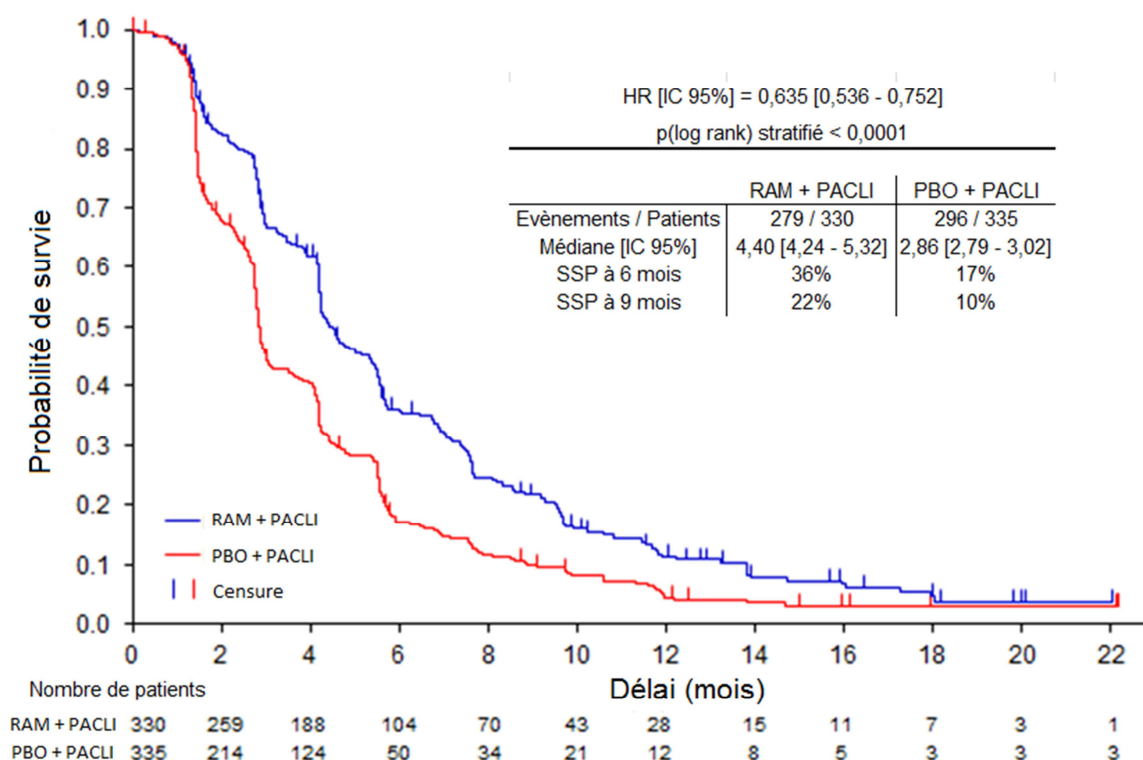
La médiane de survie sans progression a été de 4,4 mois dans le groupe ramucirumab + paclitaxel versus 2,9 mois dans le groupe placebo + paclitaxel, soit un gain absolu de 1,5 mois (HR = 0,64 ; IC 95% [0,54-0,75] ; p<0,0001), (Tableau 2).

Tableau 2 : Etude RAINBOW – Synthèse des résultats de SSP (population ITT)

	RAM + PACLI (N=330)	PBO + PACLI (N=335)	Difference
Nombre d'événements, n (%)	279 (84,5)	296 (88,4)	
Censure, n (%)	51 (15,5)	39 (11,6)	
Médiane de SSP, mois (IC 95%)	4,40 (4,24 – 5,32)	2,86 (2,79- 3,02)	1,5
p (Log-rank) stratifié	< 0,0001		
HR (IC 95%) stratifié	0,635 [0,536 – 0,752]		
Probabilité de survie, % (IC 95%)			
3 mois	67,4% [61,9 – 72,3]	45,5% [39,9 – 50,9]	21,9% [14,4 – 29,5]
6 mois	35,9% [30,6 – 41,3]	17,2% [13,2 – 21,6]	18,8% [11,9 – 25,7]
12 mois	21,6% [17,1 – 26,5]	9,9% [6,9 – 13,6]	11,7% [5,9 – 17,5]

RAM = ramucirumab ; PACLI = paclitaxel ; PBO ; placebo ; IC = Intervalle de confiance ; HR = hazard ratio

Figure 4 : Etude RAINBOW – Courbe de Kaplan-Meier de la SSP (population ITT)



Le pourcentage de réponse tumorale (complète ou partielle) a été de 27,9 % dans le groupe ramucirumab + paclitaxel versus 16,1 % dans le groupe placebo + paclitaxel ($p=0,0001$), dont 2 patients ayant obtenu une réponse complète dans le groupe ramucirumab et 1 patient dans le groupe contrôle.

L'évaluation de la qualité de vie par les questionnaires EORTC-QLQ-30 et EuroQol EQ-5D n'a pas montré de différence entre les deux traitements.

8.1.3 Résultats de l'étude REGARD (en monothérapie)

Au total, 355 patients ont été randomisés : 238 dans le groupe ramucirumab et 117 dans le groupe placebo. L'âge médian des patients était de 60 ans [24 à 87 ans] avec 36 % de patients de plus de 65 ans. La majorité des patients était des hommes (70 %) et avait un indice de performance ECOG de 1 (72 %). Un déséquilibre en faveur du groupe ramucirumab a été observé pour certains facteurs de mauvais pronostic, en particulier :

- ≥ 3 sites métastatiques : 32 % vs 39 % ;
- délai avant progression avec le traitement antérieur < 6 mois : 65 % vs 70 % ;
- traitement adjuvant antérieur : 16 % vs 12 % ;
- sous-type histologique intestinal : 22 % vs 30 %.

Lors de la randomisation, 355 patients avaient précédemment reçu une chimiothérapie à base fluoropyrimidine associée à un sel de platine (84 % dans le groupe ramucirumab et 75 % dans le groupe placebo) ou une autre molécule (6 % dans le groupe ramucirumab et 15 % dans le groupe placebo), de fluoropyrimidine seule (6 % dans chaque groupe) ou d'un sel de platine associé à une autre molécule (4 % dans chaque groupe) ; aucun patient n'avait reçu une biothérapie.

Lors de l'analyse principale, 170 (75 %) patients du groupe ramucirumab et 99 (85 %) patients du groupe placebo étaient décédés. Les traitements administrés en soins de support ont été comparables dans les deux groupes (86 % dans le groupe ramucirumab vs 88 % dans le groupe placebo).

La médiane de survie globale (critère de jugement principal) a été de 5,2 mois dans le groupe ramucirumab versus 3,8 mois dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 1,4 mois (HR = 0,776 ; IC 95% [0,603-0,998] ; p=0,0473), (Tableau 3).

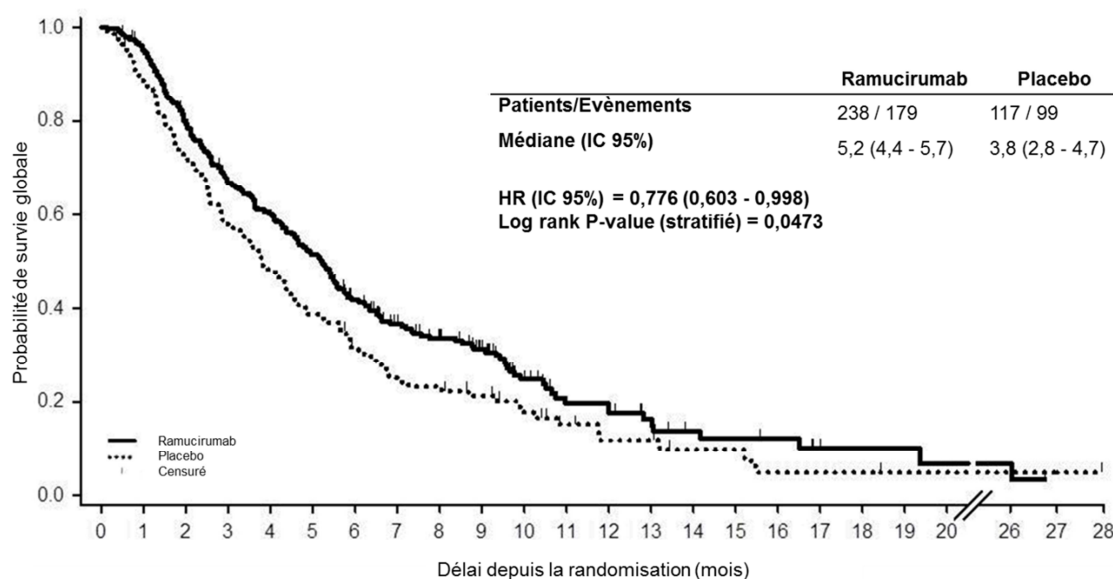
Au total, 72 (30 %) patients du groupe ramucirumab et 44 (38 %) patients du groupe placebo ont reçu une chimiothérapie après l'arrêt de l'étude, majoritairement à base de cytotoxique (29 % des patients dans le groupe ramucirumab et 38 % des patients dans le groupe placebo).

Tableau 3 : Etude REGARD – Synthèse des résultats de SG (population ITT)

	RAM (N=238)	PBO (N=117)	Difference
Nombre de décès, n (%)	179 (75,2)	99 (84,6)	
Censures, n (%)	59 (24,8)	18 (15,4)	
Médiane de survie, mois (IC 95%)	5,2 (4,4-5,7)	3,8 (2,8-4,7)	1,4
p (Log-rank) stratifié	0,0473		
HR (IC 95%) stratifié	0,776 (0,603-0,998)		
Probabilité de survie, % (IC 95%)			
3 mois	66,7 (60,2-72,3)	58,0 (48,4-66,5)	8,6 (-2,3, 19,5)
6 mois	41,8 (35,4-48,1)	31,6 (23,2-40,2)	10,3 (-0,4, 20,9)
12 mois	17,6 (11,8-24,3)	11,8 (6,0-19,7)	5,8 (-3,5, 15,1)

RAM = ramucirumab ; PBO = placebo ; IC = Intervalle de confiance ; HR = hazard ratio

Figure 5 : Etude REGARD – Courbe de Kaplan-Meier de SG (population ITT)



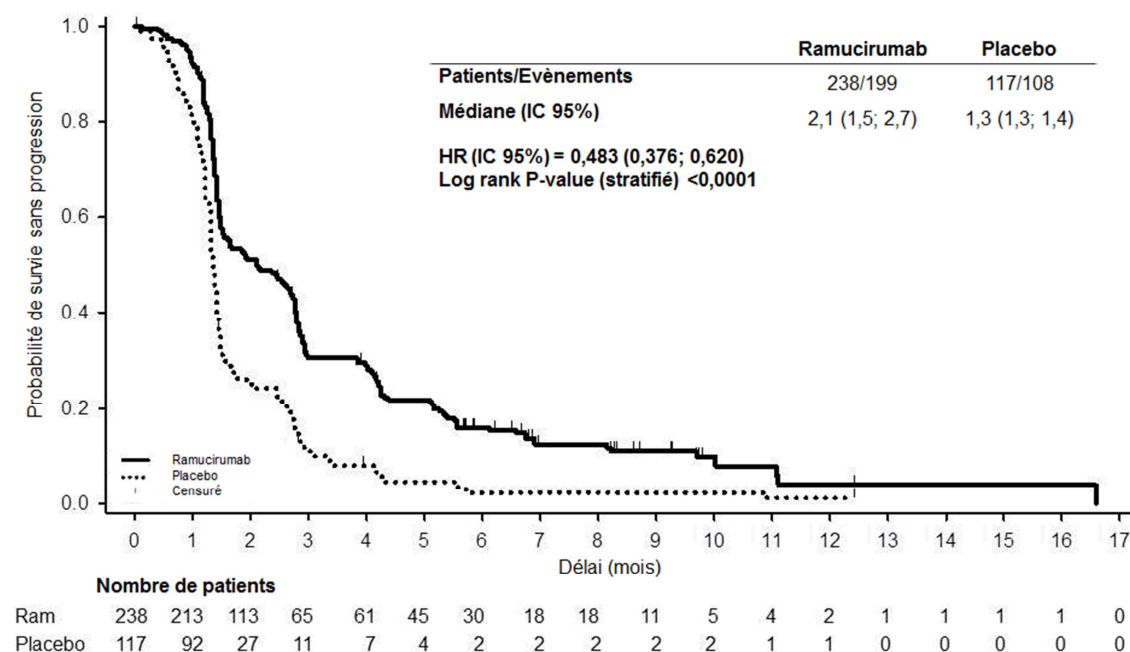
Nombre de patients à risque									
Ram	238	154	92	49	17	7	3	0	0
Placebo	117	66	34	20	7	4	2	1	0

La médiane de survie sans progression a été de 2,1 mois dans le groupe ramucirumab versus 1,3 mois dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 0,8 mois (HR = 0,48 ; IC 95% [0,38-0,62] ; p<0,0001), (Tableau 4).

Tableau 4 : Etude REGARD – Synthèse des résultats de SSP (population ITT)

	RAM (N=238)	PBO (N=117)	Difference
Nombre d'événements, n (%)	199 (83,6)	108 (92,3)	
Censure, n (%)	39 (16,4)	9 (7,7)	
Médiane de SSP, mois (IC 95%)	2,1 (1,5 - 2,7)	1,3 (1,3 - 1,4)	0,8
p (Log-rank) stratifié	< 0,0001		
HR (IC 95%) stratifié	0,483 (0,376 - 0,620)		
Probabilité de survie, % (IC 95%)			
12 semaines	40,1 (33,6 - 46,4)	15,8 (9,7 - 23,3)	24,2 (14,9 - 33,6)
p-value			<0,0001
6 mois	16,0 (11,4 - 21,2)	2,3 (0,5 - 7,1)	13,7 (7,9 - 19,5)
p-value			<0,0001

RAM = ramucirumab ; PBO = placebo ; IC = Intervalle de confiance ; HR = hazard ratio

Figure 6 : Etude REGARD – Courbe de Kaplan-Meier de la SSP (population ITT)

Le pourcentage de réponse tumorale (complète ou partielle) n'a pas différé entre les deux groupes : une réponse complète et 7 réponses partielles ont été observées parmi les 228 patients du groupe ramucirumab contre aucune réponse complète et 3 réponses partielles parmi les 117 patients du groupe placebo.

L'évaluation de la qualité de vie par le questionnaire EORTC-QLQ-30 n'a pas montré de différence entre les deux traitements.

Les résultats ont été cohérents dans les analyses exploratoires en sous-groupes à l'exception de trois sous-groupes pour lesquels un HR supérieur à 1 a été observé pour la survie globale :

- femmes (30 % des patients randomisés) : HR = 1,43 ; IC 95% [0,85-2,41] ;
- score ECOG = 0 (28 % des patients randomisés) : HR = 1,08 ; IC 95% [0,64-1,81] ;
- sous-type histologique intestinal (25 % des patients randomisés) : HR = 1,01 ; IC 95% [0,58-1,75].

L'influence de l'expression de VEGFR-2 n'a pas été étudiée.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études cliniques

Etude RAINBOW (en association au paclitaxel) :

La fréquence des événements indésirables (EI) a été comparable dans les deux groupes de traitement : au moins un EI a été observé chez 99 % (324/327) des patients du groupe ramucirumab + paclitaxel et chez 98 % (322/329) des patients du groupe placebo + paclitaxel. Les EI les plus fréquents dans le groupe ramucirumab + paclitaxel par rapport au groupe placebo + paclitaxel ont été :

- EI hématologiques : neutropénies (54 % vs 31 %), thrombopénie (13,1 % vs 6,1 %) et anémie (39 % vs 36 %) ;
- autres EI : asthénie (57 % vs 44 %), neuropathie (46 % vs 36 %) , diminution de l'appétit (40 % vs 32 %), douleurs abdominales (36 % vs 30 %), diarrhées (32 % vs 23 %), épistaxis (31 % vs 7 %), œdème périphérique (25 % vs 14 %), hypertension artérielle (24 % vs 5 %), stomatites (20 % vs 7 %), fièvre (18 % vs 11 %), protéinurie (17 % vs 6 %) et hypoalbuminémie (11 % vs 5 %).

Au moins un EI grave a été observé chez 47 % (153/327) des patients du groupe ramucirumab + paclitaxel contre 42 % (139/329) des patients du groupe placebo + paclitaxel avec un pourcentage d'événement de grades ≥ 3 de 43 % (139/327) dans le groupe ramucirumab + paclitaxel contre 37 % (122/329) dans le groupe placebo + paclitaxel.

Les arrêts de traitement (paclitaxel et/ou ramucirumab/placebo) pour événements indésirables ont concerné 31 % (102/327) des patients du groupe ramucirumab + paclitaxel et 24 % (80/329) des patients du groupe placebo + paclitaxel.

Au total, 511 décès sont survenus au cours de l'étude avec une fréquence comparable dans les deux groupes de traitement : 78 % dans chaque groupe dont environ 4 % liés à un EI (13/255 dans le groupe ramucirumab + paclitaxel et 15/256 dans le groupe placebo + paclitaxel). La majorité des décès a été liée à la progression de la maladie (72 % dans le groupe ramucirumab + paclitaxel et 71 % dans le groupe placebo + paclitaxel).

Etude REGARD (en monothérapie) :

Au moins un EI a été observé chez 95 % (223/236) des patients traités par ramucirumab contre 88 % (101/115) des patients du groupe placebo ; les plus fréquents ont été : hypertension artérielle (15 % vs 8 %), diarrhée (14 % vs 9 %), douleur abdominale supérieure (11 % vs 4 %).

La fréquence des EI grave a été comparable dans les deux groupes de traitement : 45 % (106/236) dans le groupe ramucirumab contre 44 % (51/115) dans le groupe placebo y compris pour les EI de grades ≥ 3 (38 % dans chaque groupe).

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 25 (11 %) patients du groupe ramucirumab (dont 2 décès) versus 7 (6 %) patients du groupe placebo.

Au total, 215 décès sont survenus au cours de l'étude : 177 (75 %) dans le groupe ramucirumab et 98 (85 %) dans le groupe placebo, la plupart (> 80 %) plus de 30 jours après l'arrêt du traitement. La principale cause de décès a été l'évolution de la maladie (63 % dans le groupe ramucirumab et 64 % dans le groupe placebo).

RCP :

Selon le résumé du profil de tolérance décrit dans le RCP, les effets indésirables les plus graves associés au traitement par ramucirumab (en monothérapie ou en association) ont été :

- Perforation gastro-intestinale ;
- Hémorragie gastro-intestinale sévère ;
- Événements thrombo-emboliques artériels.

Les effets indésirables les plus fréquents observés chez les patients traités par ramucirumab ont été : asthénie, neutropénie, leucopénie, diarrhées, épistaxis et hypertension.

8.2.2 Risques particuliers

Plan de gestion des risques (PGR) :

Les risques importants, identifiés ou potentiels, suivis dans le cadre du Plan de Gestion des Risques (PGR) européen associé à l'AMM du ramucirumab sont :

- Événements thromboemboliques artériels ;
- Hypertension artérielle ;
- Réaction liée à la perfusion ;
- Protéinurie ;
- Perforations gastro-intestinales ;
- Saignements / événements hémorragiques ;
- Complications de la cicatrisation des plaies ;
- Neutropénies ;
- Formation de fistule ;
- Atteinte hépatique / insuffisance hépatique ;
- Insuffisance cardiaque congestive ;
- Syndrome de leuco-encéphalopathie postérieure réversible ;
- Anémie ;
- Douleurs abdominales ;
- Toxicité sur la reproduction et le développement ;
- Événements thromboemboliques veineux.

RCP :

Certains de ces risques sont également mis en évidence dans le RCP :

- **Événements thromboemboliques artériels** : des événements thrombo-emboliques artériels graves, parfois mortels, notamment infarctus du myocarde, arrêt cardiaque, accident vasculaire cérébral et ischémie cérébrale, ont été signalés lors des études cliniques.
- **Perforations gastro-intestinales** : le ramucirumab est un anti-angiogénique qui accroît le risque de perforation gastro-intestinale.
- **Saignement sévère** : le ramucirumab est un anti-angiogénique qui accroît le risque de saignement sévère. Des hémorragies gastro-intestinales sévères, parfois mortelles, ont été signalées chez des patients atteints d'un cancer gastrique traités par ramucirumab en association avec le paclitaxel.
- **Effets liés à la perfusion** : des effets liés à la perfusion ont été signalés lors des études cliniques avec le ramucirumab. La majorité des événements se sont produits pendant ou après la première ou la deuxième perfusion de ramucirumab.
- **Hypertension** : une augmentation de l'incidence d'hypertension sévère a été rapportée chez les patients traités par ramucirumab par rapport à ceux traités par placebo. Dans la plupart des cas, l'hypertension a été contrôlée avec un traitement anti-hypertenseur.
- **Trouble de la cicatrisation** : le ramucirumab est un anti-angiogénique pouvant potentiellement avoir un effet délétère sur la cicatrisation. Dans une étude réalisée sur des animaux, le ramucirumab n'a pas perturbé la cicatrisation. Néanmoins, l'impact du ramucirumab n'a pas été évalué chez les patients présentant des plaies sévères ou qui ne cicatrisent pas.
- **Protéinurie** : une augmentation de l'incidence des protéinuries a été rapportée chez les patients recevant du ramucirumab par rapport au placebo.
- **Fistules** : les patients peuvent avoir un risque accru de formation de fistules pendant le traitement par ramucirumab.
- **Insuffisance hépatique**.

Cf.RCP pour la conduite à tenir et les adaptations posologiques dans ces situations.

08.3 Données d'utilisation

En date du 6 janvier 2015, 60 patients avaient été traités par CYRAMZA dans le cadre de l'ATU nominative (juillet à décembre 2014) et 20 patients dans le cadre de l'ATU de cohorte (à partir de décembre 2014).

Les données d'ATU ne sont pas disponibles à la date de rédaction de ce document.

08.4 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance de CYRAMZA dans le traitement des cancers de l'estomac ou des adénocarcinomes de la jonction gastro-œsophagienne métastatiques ou localement avancés, ayant progressé après une chimiothérapie à base de sels de platine et/ou de fluoropyrimidine, ont été évaluées dans deux études de phase III, contrôlées, randomisées, double-aveugle : l'étude RAINBOW, en association au paclitaxel et l'étude REGARD, en monothérapie.

Dans les deux études, l'âge médian des patients était de 60-61 ans et 36 % à 37 % avaient au moins 65 ans. La majorité avait un indice de performance ECOG de 1. Environ trois quarts des patients avaient une tumeur primitive gastrique.

En association au paclitaxel :

Dans l'étude RAINBOW, l'ajout du ramucirumab au paclitaxel comparativement au paclitaxel seul a été associé à :

- un gain absolu de 2,3 mois de la médiane de survie globale (critère principal, 9,6 mois versus 7,4 mois ; HR = 0,81 ; IC 95% [0,68-0,96] ; p=0,017) et de 1,5 mois de la médiane de survie sans progression (4,4 mois versus 2,9 mois ; HR = 0,64 ; IC 95% [0,54-0,75] ; p<0,0001), sans amélioration de la qualité de vie ;
- une augmentation des arrêts de traitement pour événements indésirables (31 % versus 24 %) et des événements indésirables graves de grades ≥ 3 (43 % versus 37 %) ;
- une augmentation des effets indésirables hématologiques.

En monothérapie :

Dans l'étude REGARD, l'ajout du ramucirumab au traitement symptomatique optimal a été associé à :

- un gain absolu de 1,4 mois de la médiane de survie globale (critère principal, 5,2 mois versus 3,8 mois) et de 0,8 mois de la médiane de survie sans progression (2,1 mois versus 1,3 mois ; HR = 0,48 ; IC 95% [0,38-0,62] ; p<0,0001), sans amélioration de la qualité de vie ;
- une augmentation des arrêts de traitement pour effets indésirables (11 % versus 6 %).

Concernant la monothérapie, il convient de noter que sept états membres, dont la France, ont émis une opinion défavorable à l'AMM du ramucirumab. Les points de désaccord concernaient le choix du placebo comme comparateur et le fait que la population incluse différait de celle de l'indication (patients non éligibles à une chimiothérapie).

Par ailleurs, il existe des incertitudes concernant l'efficacité du ramucirumab chez les patients de plus de 65 ans et chez les patients avec un score ECOG > 1.

Le profil de tolérance du ramucirumab a été comparable à celui des autres anti-angiogéniques ciblant le VEGF avec des effets indésirables de type : hypertension artérielle, protéinurie, saignements. Les effets indésirables les plus fréquemment observés au cours des études cliniques ont été : asthénie, neutropénie, leucopénie, diarrhées, épistaxis et hypertension. La toxicité hématologique observée lors de l'association du ramucirumab au paclitaxel pourrait suggérer une potentialisation entre les deux molécules nécessitant une attention particulière.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Selon les recommandations françaises (TNCD)⁵, européennes (ESMO)⁶ et américaines (NCCN)⁷, le traitement des cancers gastriques ou de la jonction gastro-œsophagienne localement avancés ou métastatiques repose sur l'administration d'une chimiothérapie de 1^{ère} ligne (bi ou trithérapie à base de : cisplatine, 5-FU, docetaxel, épirubicine, capécitabine...) associée à une thérapie ciblée anti-HER2 (trastuzumab) en cas de surexpression HER2 puis, éventuellement, d'une 2^{ème} ligne de traitement (monothérapie à base de docétaxel, paclitaxel, irinotécan ou association type FOLFIRI).

En association au paclitaxel, CYRAMZA est une modalité de traitement qui peut être proposée en 2^{ème} ligne chez les patients précédemment traités par une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, associée au trastuzumab en cas de surexpression HER2.

En monothérapie, CYRAMZA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge des cancers gastriques ou de la jonction gastro-œsophagienne localement avancés ou métastatiques.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▮ Les cancers gastriques et les adénocarcinomes de la jonction gastro-œsophagienne sont des pathologies graves, qui engagent le pronostic vital.
- ▮ Il s'agit d'un traitement spécifique des cancers gastriques ou de la jonction gastro-œsophagienne à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses utilisées hors AMM et non prises en charge dans ces indications.
- ▮ Traitement de deuxième intention et plus.

▮ Intérêt de santé publique :

L'incidence du cancer gastrique, en France, peut être estimée à 6 550 nouveaux cas par an. En 2012, il se situait en France au 13^{ème} rang des cancers en termes d'incidence avec 6 556 nouveaux cas et au 8^{ème} rang en termes de mortalité avec 4 411 décès³. Le poids de santé publique du cancer gastrique est donc important.

Celui concernant la sous-population des patients atteints d'un adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction gastro-œsophagienne et susceptible de bénéficier d'un traitement par CYRAMZA dans son indication (adénocarcinome localement avancé, non résécable ou métastatique, chez des adultes prétraités) est considéré comme faible.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cancer et de leur qualité de vie est un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan Cancer 2014-2019).

- En association au paclitaxel :

Au vu des résultats de l'étude RAINBOW (gain d'environ 2,3 mois en survie globale et 1,5 en survie sans progression versus paclitaxel), il est attendu un impact faible en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie chez les patients traités par CYRAMZA. Par ailleurs,

aucune amélioration de la qualité de vie par rapport au groupe contrôle n'a pas été démontrée dans cette étude.

La transposabilité des résultats de cette étude à la pratique clinique n'est pas complètement garantie (peu de patients français inclus dans l'essai notamment).

Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation du système de soins.

CYRAMZA est susceptible d'apporter une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il est attendu d'impact de CYRAMZA en association au paclitaxel sur la santé publique. Cet impact est au mieux faible.

- En monothérapie :

Au vu des résultats de l'étude REGARD (gain d'environ 1,4 mois en survie globale et 0,8 mois en survie sans progression versus placebo), il n'est pas attendu d'impact en termes de morbi-mortalité chez les patients traités par CYRAMZA. Par ailleurs, aucune amélioration de la qualité de vie par rapport au groupe contrôle n'a pas été démontrée dans cette étude.

La transposabilité des résultats de cette étude à la pratique clinique n'est pas garantie (peu de patients français inclus dans l'essai notamment).

Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation du système de soins.

CYRAMZA n'apporte pas de réponse au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact de santé publique de CYRAMZA en monothérapie.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CYRAMZA est :

- **modéré en association avec le paclitaxel**, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer 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, associée au trastuzumab en cas de surexpression HER2.
- **insuffisant en monothérapie** pour une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer 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.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans l'indication **en association avec le paclitaxel** « traitement des patients adultes atteints d'un cancer 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 » et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 100 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de la faiblesse du bénéfice clinique démontré **en association au paclitaxel**, la Commission considère que les spécialités CYRAMZA n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge (cf paragraphe 06) des patients atteints d'un cancer gastrique ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne avancés dont la maladie a progressé après une chimiothérapie de première ligne à base de sels de platine et de fluoropyrimidine.

010.3 Population cible

La population cible de CYRAMZA correspond à des patients adultes atteints d'un cancer gastrique ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne avancé dont la maladie a progressé après une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine.

Selon une estimation réalisée sur la base des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) par le laboratoire :

- 6 531 nouveaux patients ont été hospitalisés en 2012 pour un diagnostic de cancer gastrique métastatique ;
- 1 598 (25 %) ont reçu uniquement des soins palliatifs et 3 760 (58 %) une chimiothérapie adjuvante ou de 1^{ère} ligne ;
- 2 161 (57 %) des patients qui ont reçu une chimiothérapie n'ont reçu qu'une ligne de traitement et 1 599 (43 %) des patients ont également reçu une 2^{ème} ligne de traitement.

Parmi les patients éligibles à une 2^{ème} ligne de traitement, les données disponibles ne permettent pas de quantifier la proportion de patients ayant reçu une 1^{ère} ligne de chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine.

En conséquence, la population cible de CYRAMZA peut être estimé, au maximum, à 1 600 patients.