

**SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****ZALTRAP** (aflibercept), anti-VEGF**Pas d'avantage clinique démontré dans le cancer colorectal métastatique****L'essentiel**

- ▶ ZALTRAP a l'AMM en association à la chimiothérapie irinotécan/5 fluoro-uracile/acide folinique (FOLFIRI) chez les adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique résistant ou ayant progressé après un traitement à base d'oxaliplatine.
- ▶ Il permet une amélioration modeste de la médiane de survie globale (de 1,4 mois) et de la survie sans progression (de 2,2 mois) au prix d'une toxicité non négligeable : la fréquence des arrêts de traitement est deux fois plus élevée. Il n'apporte pas d'avantage clinique dans la prise en charge du cancer colorectal métastatique résistant ou ayant progressé après un traitement à base d'oxaliplatine.
- ▶ En l'absence d'étude correspondant à la prise en charge actuelle, avec sélection des patients en fonction des mutations de KRAS, sa place dans la stratégie thérapeutique reste à déterminer.

**Stratégie thérapeutique**

- La survie globale du cancer colorectal métastatique a été significativement augmentée grâce à l'utilisation de l'irinotécan ou de l'oxaliplatine, en association avec le 5-fluoro-uracile (FOLFIRI) et l'acide folinique (FOLFOX).
- Depuis l'apparition des thérapies ciblées, l'intérêt de l'association d'une chimiothérapie et d'une thérapie ciblée semble acquis en première et en seconde ligne.
  - En première ligne, l'anticorps anti-VEGF bévaccizumab, puis l'anticorps anti-EGFR cétuximab, ont été évalués. L'indication du cétuximab est limitée aux tumeurs ayant un gène KRAS non muté, ce qui n'est pas le cas pour le traitement par bévaccizumab. En l'absence d'étude comparative, la place du cétuximab vis-à-vis du bévaccizumab reste à préciser.
  - En seconde ligne, en cas de progression sous chimiothérapie plus thérapie ciblée, le choix est soit de changer de chimiothérapie (irinotécan si FOLFOX en première ligne ou oxaliplatine si FOLFIRI en première ligne), soit de changer de thérapie ciblée.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

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

**Données cliniques**

Une étude randomisée en double aveugle a comparé l'aflibercept au placebo, tous deux associés à une chimiothérapie à base d'irinotécan (protocole FOLFIRI) chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique en échec à une chimiothérapie à base d'oxaliplatine, avec ou sans bévaccizumab. L'attribution du traitement était stratifiée en fonction de l'indice de performance ECOG (0, 1 ou 2) et en fonction d'un traitement antérieur avec bévaccizumab (oui ou non). Le critère de jugement principal était la survie globale.

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

- Dans le groupe aflibercept/FOLFIRI *versus* placebo/FOLFIRI.
  - Sur l'ensemble des sujets inclus :
    - la médiane de survie globale (critère principal) a été plus longue : 13,5 mois *versus* 12,06 mois, soit un gain absolu de 1,44 mois (HR = 0,81 ; IC 95 = 34 % : [0,71 - 0,93] p = 0,0032).
    - la médiane de survie sans progression a été plus longue : 6,90 mois *versus* 4,67 mois, soit un gain absolu de 2,23 mois (HR = 0,75 ; IC 95 = 99 % [0,57 – 0,99] ; p = 0,00007).
  - En fonction des facteurs de stratification, l'effet sur la survie globale a été :
    - inférieur chez les patients ayant déjà reçu antérieurement du bévacizumab par comparaison à ceux n'en ayant pas reçu, sans mise en évidence d'une hétérogénéité de l'effet du traitement (test d'interaction non significatif, p = 0,567).
    - plus important chez les patients ayant un ECOG bas : hazard ratio 0,77 [0,64 - 0,93] pour ECOG 0 et 0,87 [0,71 - 1,06] pour ECOG 1.
- Dans le groupe aflibercept/FOLFIRI *versus* placebo/FOLFIRI, la fréquence des arrêts de traitement pour événement indésirable a été plus élevée : 26,8 % *versus* 12,1 %. Les événements indésirables de grades  $\geq 3$  les plus fréquents ont été : diarrhée (19,3 % *versus* 7,8 %), hypertension (19,3 % *versus* 1,5 %), asthénie (16,9 % *versus* 10,6 %), stomatite et ulcérations (13,7 % *versus* 5 %), déshydratation (4,3 % *versus* 1,3 %).

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par ZALTRAP est important dans le traitement du cancer colorectal métastatique résistant ou ayant progressé après un traitement à base d'oxaliplatine.
- Dans la prise en charge de cette indication, ZALTRAP, en association à la chimiothérapie irinotécan/5 fluoro-uracile/acide folinique (FOLFIRI), n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu\*\* (ASMR V, inexistante).
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

