

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

CYRAMZA (ramucirumab), anticorps monoclonal

Intérêt clinique modéré en association à la chimiothérapie FOLFIRI (irinotécan, acide folinique et 5-fluorouracile) dans le traitement du cancer colorectal métastatique

L'essentiel

- ▶ CYRAMZA a l'AMM en association à la chimiothérapie FOLFIRI (irinotécan, acide folinique et 5-fluorouracile), dans le traitement du cancer colorectal métastatique (CCRm) dont la maladie a progressé pendant ou après un traitement par bevacizumab, oxaliplatine et une fluoropyrimidine.
- ▶ Un effet modeste de CYRAMZA sur la survie globale et la survie sans progression a été démontré versus placebo mais aucune amélioration de la qualité de vie n'a été démontrée.
- ▶ Aucune donnée comparative versus les thérapies ciblées disponibles (bevacizumab et cetuximab) n'est disponible.

Stratégie thérapeutique

En 2^e ligne, en cas de progression sous chimiothérapie plus thérapie ciblée (bevacizumab ou anti-EGFR), le traitement consiste à 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 un anti-EGFR a été prescrit en 1^e ligne, le bevacizumab ou l'aflibercept peuvent être utilisés en 2^e ligne en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine avec oxaliplatine ou irinotecan ;
 - si bevacizumab a été prescrit en 1^e ligne, le choix est d'associer une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine avec oxaliplatine ou irinotecan:
 - à un anticorps monoclonal anti-EGFR en 2^e ligne (cetuximab ou panitumumab) ;
 - ou de poursuivre le bevacizumab.
- Chez un patient ayant une tumeur exprimant un gène de type RAS muté, il convient de poursuivre ou d'introduire le bevacizumab en 2^e ligne ou d'introduire l'aflibercept en 2^e ligne (en cas de chimiothérapie à base d'oxaliplatine en 1^e ligne).
Au total, une thérapie ciblée par AVASTIN ou un 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 2^e ligne du cancer colorectal métastatique.
- **Place de la spécialité 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.

Données cliniques

- Une étude randomisée en double aveugle a comparé le ramucirumab au placebo, tous deux associés à une chimiothérapie à base d'irinotecan (protocole FOLFIRI) chez 1 072 patients atteints de cancer colorectal métastatique en échec à une chimiothérapie à base d'oxaliplatine et de bevacizumab.

Dans le groupe ramucirumab+FOLFIRI versus placebo+FOLFIRI :

- la médiane de survie globale (critère de jugement 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 élevée dans le groupe CYRAMZA que dans le groupe placebo (29,1% versus 13,3%). 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 grades ≥ 3 les plus fréquemment observés ont été (ramucirumab versus placebo): neutropénie (21,7% versus 11,2%), diarrhée (10,8% versus 9,7%), hypertension artérielle (10,8% versus 2,8%) fatigue (7,9% versus 5,1%).
- La Commission regrette l'absence de données de comparaison de CYRAMZA versus les thérapies ciblées disponibles : bevacizumab (AMM datant de 2005 pour la première ligne et 2008 pour la deuxième ligne) et cetuximab (AMM datant de 2008 pour la première ligne et 2004 pour la deuxième ligne).

Conditions particulières de prescription

- Médicament à l'utilisation hospitalière
- Prescription réservée aux spécialistes et services de cancérologie ou oncologie médicale.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par CYRAMZA est modéré.
- 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.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 21 septembre 2016 (CT-15311) disponible sur www.has-sante.fr

* 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 collectivité.

** 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 »