

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

2 décembre 2015

*L'avis de la Commission de la transparence adopté le 7 octobre 2015
a fait l'objet d'une audition le 25 novembre 2015.*

ERBITUX 5 mg/ml, solution pour perfusion

B/1 flacon de 20 ml (CIP : 34009 570 750 8 8)

B/1 flacon de 100 ml (CIP : 34009 570 752 0 0)

Laboratoires MERCK SERONO

| | |
|----------------------|---|
| DCI | cetuximab |
| Code ATC (2014) | L01XC06 (anticorps monoclonal) |
| Motif de l'examen | Modification d'indication Réévaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu en première ligne de traitement du cancer colorectal à la demande du laboratoire, conformément à l'article R 163-12 du code de la sécurité sociale |
| Listes concernées | Collectivités (CSP L.5123-2) |
| Indication concernée | « ERBITUX est indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique (CCRm) avec gènes RAS de type sauvage exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) : - en association avec une chimiothérapie à base d'irinotécan, - en association au FOLFOX, en 1ère ligne, [ou] en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotécan et en cas d'intolérance à l'irinotécan. » |

| | |
|--|---|
| SMR | Important |
| ASMR | <p>La modification de l'indication de ERBITUX restreignant son utilisation aux patients atteints de cancer colorectal métastatique avec un statut RAS (KRAS et N-RAS) non muté dans le cadre d'une stratégie stratifiée, n'est pas de nature à modifier les appréciations précédentes de la commission de la Transparence compte tenu des données non concluantes versus bevacizumab et l'absence de données comparatives versus panitumumab. En conséquence et en l'état actuel des données, 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.</p> |
| Place dans la stratégie thérapeutique | <p>Dans la prise en charge du cancer colorectal métastatique sans mutation du gène RAS, le cetuximab constitue une alternative au panitumumab dans le cadre d'association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine en première ligne de traitement.</p> |

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|--|--|
| AMM (procédure) | 29 juin 2004 17 juillet 2008 (extension d'indication en 1 ^{ère} ligne et au-delà du cancer colorectal métastatique [CCRm] en association avec une chimiothérapie, et en monothérapie en 3 ^{ème} ligne). 18 décembre 2013 et avis du CHMP du 26 juin 2014 (modification du RCP portant sur le libellé d'indication en première ligne et qui restreint désormais le traitement par ERBITUX au CCRm avec des gènes RAS non muté). |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS |
| Classification ATC | 2014 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Agents antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XC Anticorps monoclonaux L01XC06 cetuximab |

02 CONTEXTE

Depuis le dernier avis de la Commission de la Transparence du 18 juillet 2012 le libellé de l'indication d'ERBITUX pour le traitement du CCRm a été modifié, suite notamment à de nouvelles analyses rétrospectives des études cliniques OPUS et CRYSTAL¹ (AMM du 18 décembre 2013 et avis du CHMP du 26 juin 2014 pour mise à jour du RCP). La prescription d'ERBITUX est désormais restreinte aux seuls patients ayant un cancer colorectal métastatique avec des gènes RAS (KRAS et N-RAS) non mutés (sauvages).

Dans ce même contexte, la Commission avait examiné le 3 septembre 2014 la modification du libellé d'indication du panitumumab (VECTIBIX) qui est le comparateur du cetuximab et dont l'indication a également été restreinte aux tumeurs exprimant à la fois des gènes KRAS et N-RAS non mutés.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« 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^{re} ligne,
- [ou] en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotecan et en cas d'intolérance à l'irinotecan.

Pour plus de précisions, voir rubrique 5.1. du RCP

¹ Les études OPUS et CRYSTAL ont été évaluées par la CT dans son avis 13 mai 2009
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique
Avis 3

Erbix est indiqué dans le traitement des patients présentant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou

- en association avec la radiothérapie en cas de maladie localement avancée,
- en association avec la chimiothérapie à base de sels de platine en cas de maladie récidivante et/ou métastatique. »

04 POSOLOGIE

« Avant la première perfusion, les patients doivent recevoir une prémédication par un antihistaminique et un corticostéroïde au moins 1 heure avant l'administration du cetuximab. Cette prémédication est recommandée avant toutes les perfusions ultérieures.

Pour toutes les indications, Erbitux est administré une fois par semaine. La première dose est de 400 mg de cetuximab par m² de surface corporelle. Toutes les doses hebdomadaires ultérieures sont de 250 mg de cetuximab par m² chacune.

Cancer colorectal

Chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique, le cetuximab est utilisé en association avec la chimiothérapie ou en monothérapie (voir rubrique 5.1). La preuve du statut mutationnel RAS de type non muté (KRAS et NRAS) est obligatoire avant l'instauration d'un traitement par Erbitux. Le statut mutationnel doit être déterminé par un laboratoire expérimenté utilisant des méthodes d'analyse validées pour la détection des mutations KRAS et NRAS (exons 2, 3 et 4) (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP).

Concernant la posologie ou les ajustements posologiques recommandés pour les médicaments chimiothérapeutiques administrés en association, se référer au résumé des caractéristiques du produit de ces médicaments. Ils doivent être administrés au moins une heure après la fin de la perfusion du cetuximab.

Il est recommandé de poursuivre le traitement par cetuximab jusqu'à la progression de la maladie sous-jacente. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

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 France². 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% pour la maladie de stade I à moins de 10% pour le 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 maladie³. Le taux de survie à 5 ans varie de 5 à 15 % chez les malades ayant une maladie métastatique généralisée⁴.

Le traitement du cancer colorectal métastatique a évolué de façon importante ces dernières années. La survie globale a été tout d'abord significativement augmentée grâce à l'utilisation en pratique courante de l'irinotecan et de l'oxaliplatine, en association avec le 5-fluorouracile (5FU) et l'acide folinique (AF) sous la forme LV5FU2, associations dénommées respectivement FOLFIRI et

² 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.

³ 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

⁴ 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

FOLFOX. Une étude a montré en première et deuxième ligne que les séquences FOLFIRI-FOLFOX et FOLFOX-FOLFIRI avaient une efficacité équivalente⁵.

Depuis l'apparition des biothérapies, l'intérêt de l'association d'une biothérapie à une chimiothérapie a été démontré en première et deuxième lignes⁶.

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 thérapeutique⁶. 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 désormais limitée aux patients présentant un statut RAS non muté, contrairement au bevacizumab qui peut être utilisé quel que soit le statut RAS.

En deuxième ligne, en cas de progression sous chimiothérapie plus biothérapie, le choix est soit de changer de chimiothérapie (irinotecan ou oxaliplatine en fonction du schéma reçu en première ligne), soit de changer de biothérapie.

En troisième ligne, en cas de progression sous irinotecan et oxaliplatine (plus ou moins bevacizumab) :

- absence de mutation des gènes RAS :
 - soit panitumumab
 - soit cetuximab

En dernière ligne, en cas d'échec ou de non éligibilité aux traitements disponibles, notamment par anti-VEGF et anti-EGFR, un traitement par l'inhibiteur de protéine kinases régorafénib (STIVARGA) peut être envisagé.

⁵ 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

⁶ Thésaurus de cancérologie digestive SNFGE (Société Nationale Française de Gastro-Entérologie), cancer du colon métastatique. Mis à jour le 18/02/2014

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

| DCI | CPT* identique | Nom (Laboratoire) | Indication | Date de l'avis | SMR | ASMR |
|-------------|-------------------|----------------------|--|----------------------------------|-----------|--|
| panitumumab | Oui | VECTIBIX (Amgen) | VECTIBIX est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) 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'irinotécan). | 2012 | Important | 1 ^{ère} et 2 ^{ème} ligne en association : V |
| | | | • en monothérapie après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan | 2008 | | après échec, en monothérapie : V |
| bevacizumab | Oui | AVASTIN (Roche) | CCRm en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine | 1 ^{ère} ligne : 2005 | Important | II |
| | | | | 2 ^{ème} ligne : 2009 | Important | IV par rapport à FOLFOX-4 seul et en association au FOLFOX-4 |

CPT : classe pharmacothérapeutique, CCRm : cancer colorectal métastatique

06.2 Autres technologies de santé

Néant

► Conclusion

Dans le traitement des patients atteints de CCRm exprimant un statut RAS non muté (type sauvage), le comparateur cliniquement pertinent d'ERBITUX est VECTIBIX (panitumumab), un autre anticorps anti-EGFR ayant une indication similaire.

AVASTIN (bevacizumab), anticorps anti-VEGF, dispose d'une indication plus large, indépendante du statut mutationnel des gènes RAS.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

ERBITUX est pris en charge dans la plupart des pays Européens. La prise en charge d'ERBITUX pour les patients KRAS non muté est présentée dans le tableau ci-dessous :

| Pays | Prise en charge | |
|------------------------|--|---|
| | Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours ou changement acté | Périmètres (indications) et condition(s) particulière(s) |
| Allemagne | Oui (1 ^{er} juin 2004) | En association en 1 ^{ère} et 2 ^{ème} ligne et en monothérapie |
| Italie | Oui (27 juin 2009) | En association en 1 ^{ère} et 2 ^{ème} ligne et en monothérapie |
| Espagne | Oui (17 janvier 2005) | En association en 1 ^{ère} et 2 ^{ème} ligne et en monothérapie |
| Royaume-Uni | Oui (1 ^{er} août 2009) | Uniquement en 1 ^{ère} ligne en association avec FOLFOX (ou FOLFIRI si intolérance ou contre-indication à l'oxaliplatine), avec métastases hépatiques exclusives uniquement (recos NICE, août 2009) |
| Suisse | Oui (15 avril 2004) | En association en 1 ^{ère} et 2 ^{ème} ligne et en monothérapie |
| Belgique et Luxembourg | Oui (1 ^{er} juin 2009) | En association en 1 ^{ère} et 2 ^{ème} ligne et en monothérapie |
| Danemark | Oui (1 ^{er} juillet 2004) | En association en 1 ^{ère} et 2 ^{ème} ligne et en monothérapie |
| Suède | Oui (13 juillet 2004) | En association en 1 ^{ère} et 2 ^{ème} ligne et en monothérapie |
| Japon | Oui (12 septembre 2008) | En association en 1 ^{ère} et 2 ^{ème} ligne et en monothérapie |
| Australie | Oui (1 ^{er} septembre 2011) | Limitée à la 2 ^{ème} ligne en association, et en monothérapie |

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

ERBITUX est inscrit depuis le 29 avril 2005 sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.

| | |
|--|---|
| Indication | ERBITUX, en association avec l'irinotécan, est indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) après échec d'une chimiothérapie à base d'irinotécan. |
| Date de l'avis (motif de la demande) | 16 mars 2005 Inscription Collectivités |
| SMR (libellé) | Le service médical rendu par ERBITUX est important en 3 ^{ème} ligne et plus. |
| ASMR (libellé) | ERBITUX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu dans la prise en charge habituelle des patients présentant un cancer colorectal métastatique exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) après échec d'une chimiothérapie à base d'irinotécan. |
| Population cible (libellé) | La population cible d'ERBITUX correspond à celle des patients présentant un cancer colorectal métastatique exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) après échec d'une chimiothérapie à base d'irinotécan. En 2000, l'incidence du cancer colorectal a été d'environ 36 000 cas. Les stades métastatiques sont observés dans près de la moitié des cas. Selon les experts, environ 80% de ces cancers expriment l'EGFR. Le taux d'échec à l'irinotécan serait de l'ordre de 60% selon les données de l'essai clinique d'irinotécan (utilisé en association avec 5FU/acide folinique). Sur ces bases, la population cible d'ERBITUX serait de 8 600 patients. |

| | |
|--|--|
| Indication | ERBITUX est indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique avec gène KRAS non muté exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique(EGFR) : <ul style="list-style-type: none"> - en association avec une chimiothérapie, - en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotécan et en cas d'intolérance à l'irinotécan |
| Date de l'avis (motif de la demande) | 13 mai 2009 Inscription Collectivités dans une extension d'indication |
| SMR (libellé) | Le service médical rendu est important. |
| ASMR (libellé) | Au vu des données disponibles, la Commission de la Transparence considère que : <ul style="list-style-type: none"> - en traitement de première et de seconde ligne, ERBITUX associé à une chimiothérapie standard n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à la prise en charge habituelle. - en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine ou d'irinotécan, ERBITUX apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) par rapport au traitement symptomatique seul. |
| Population cible (libellé) | La population cible d'ERBITUX en première ligne peut être estimée de 4 100 à 6 800 patients par an. La population cible d'ERBITUX en deuxième ligne et au-delà, est estimée de 3 300 à 5 500 patients par an. |

| | |
|--|--|
| Indication | ERBITUX est indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique avec gène KRAS non muté exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) : <ul style="list-style-type: none"> - en association avec une chimiothérapie, - en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotécan et en cas d'intolérance à l'irinotécan |
| Date de l'avis (motif de la demande) | 23 mars 2011 Modifications du RCP (mise à jour des données d'efficacité) |
| Indication | ERBITUX est indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique avec gène KRAS non muté exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) : <ul style="list-style-type: none"> - en association avec une chimiothérapie à base d'irinotécan - en association au FOLFOX, en 1^{ère} ligne - en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotécan et en cas d'intolérance à l'irinotécan |
| Date de l'avis (motif de la demande) | 18 juillet 2012 Modifications du RCP (précision des protocoles associés : irinotécan et FOLFOX en 1 ^{ère} ligne) |

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier du laboratoire comporte :

- les résultats d'analyse post-hoc des études OPUS et CRYSTAL (études déjà évaluées par la Commission en 2009 et 2012),
- une étude comparative nommée FIRE-3,
- une étude observationnelle nommée EREBUS,
- une étude rétrospective sur la pratique du test KRAS (étude nommée FLASH-KRAS) ; s'agissant d'une évaluation de la pratique du test et non de celle de l'efficacité ou de la tolérance du cetuximab, les données de cette étude ne sont pas retenues.

09.1 Efficacité

A/ Rappel des données évaluées lors de l'extension d'indication en première ligne (avis de la Commission du 13 mai 2009)

L'évaluation de l'intérêt de l'adjonction d'ERBITUX à la chimiothérapie de première ligne de traitement du cancer colorectal métastatique avec gène KRAS non muté exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) est issue d'une analyse post-hoc de deux études randomisées (une étude de phase II [étude OPUS] et une étude de phase III [étude CRYSTAL]).

Dans l'analyse prospective de l'étude de phase II ayant évalué l'intérêt de l'ajout d'ERBITUX au protocole FOLFOX, l'objectif principal n'a pas été atteint (pas de différence sur le pourcentage de réponses globales). Dans l'étude de phase III, le résultat de l'ajout d'ERBITUX au protocole FOLFIRI n'a pas montré d'amélioration cliniquement pertinente de la survie sans progression (8,9 versus 8,0 mois, $p=0,0479$).

Une analyse post-hoc incluant les patients ayant une tumeur exprimant le gène KRAS a été réalisée pour chacune de ces études. Chez les 40% de la population de l'étude de phase II ayant une tumeur avec un gène KRAS non muté, le pourcentage de réponse globale a été amélioré dans le groupe ERBITUX (60,7% dans versus 37% dans le groupe FOLFOX seul ($p = 0,011$) sans gain cliniquement pertinent de la survie sans progression (0,5 mois).

Chez les 29% de la population de l'étude de phase III ayant une tumeur avec un gène KRAS non muté, un gain de 1,2 mois sur la médiane de survie sans progression a été observé dans le groupe ERBITUX associé au FOLFIRI (9,9 mois versus 8,7 mois dans le groupe FOLFIRI seul, $p=0,0167$). On ne dispose pas de donnée sur la survie globale dans ces deux études.

Au cours des études randomisées, les événements indésirables de grade 3 ou 4 observés plus fréquemment dans le groupe traité par ERBITUX ont été des réactions cutanées, une stomatite et une diarrhée.

B/ Données d'analyse post-hoc des études OPUS et CRYSTAL en fonction du statut NRAS

Lors de la précédente analyse de l'étude OPUS, le statut non muté du gène KRAS était défini par une absence de mutation sur l'exon 2 (codon 12 et 13). L'actualisation des connaissances scientifiques a permis d'identifier de manière plus précise d'autres mutations possibles au niveau du gène KRAS et également au niveau du gène NRAS (KRAS et NRAS dits « RAS » correspondant à deux des gènes pour lesquels des mutations sont connues dans le cancer colorectal). Ces gènes RAS peuvent être porteurs de mutations au-delà de l'exon 2, notamment sur les exons 3 et 4. Le statut non muté du gène RAS est ainsi défini par une absence de mutation sur les exons 2, 3 et 4 du KRAS et du NRAS.

Une analyse rétrospective de l'étude OPUS et l'étude CRYSTAL a donc évalué l'efficacité du cetuximab en association au FOLFOX ou au FOLFIRI selon le statut RAS (non muté ou muté).

Les résultats présentés ci-dessous sont issus d'une analyse post-hoc de l'étude OPUS et ont été intégrés dans le RCP en vigueur du 26 juin 2014.

a) Résultats d'efficacité au sein de la population RAS dans l'étude OPUS

- *Critère principal : Taux de réponse globale*

Chez les 87 patients RAS de type sauvage (correspondant à la population de l'AMM actuelle), le taux de réponse globale a été de 57,9% (22/38) dans le groupe cetuximab + FOLFOX-4 versus 28,6% (14/49) dans le groupe FOLFOX-4 seul (OR=3,33 (IC95% : [1,36 ; 8,17], p=0,0084).

Au sein de la population RAS de type muté (N=167), le taux de réponse globale a été de 37,0% (34/92) dans le bras cetuximab + FOLFOX-4 versus 50,7% (38/75) dans le groupe FOLFOX-4 seul (OR=0,58 ; IC95% : [0,31 ; 1,08], p=0,0865), suggérant l'absence de bénéfice de l'ajout du cetuximab dans ce sous-groupe.

- *Survie sans progression*

Parmi les 87 patients RAS de type non muté (correspondant à la population de l'AMM actuelle), la médiane de survie sans progression n'a pas différencié entre les deux groupes : 12,0 mois dans le groupe cetuximab + FOLFOX-4 versus 5,8 mois dans le groupe FOLFOX-4 seul (HR=0,53 ; IC95% : [0,27 ; 1,04], p=0,0615).

Comme pour le taux de réponse globale, une absence de bénéfice de l'ajout du cetuximab à la chimiothérapie a été rapportée au sein de la population RAS muté, avec une médiane de survie sans progression de 5,6 mois dans le groupe cetuximab + FOLFOX-4 versus 7,8 mois pour le groupe FOLFOX-4 seul : HR=1,54 (IC95% : [1,04 ; 2,29], p<0,05).

- *Survie globale*

Chez les 87 patients RAS de type non muté (correspondant à la population de l'AMM actuelle), la médiane de survie globale n'a pas différencié entre les deux groupes : 19,8 mois dans le groupe cetuximab + FOLFOX-4 versus 17,8 mois dans le groupe FOLFOX-4 seul (HR = 0,94 ; IC95% : [0,56 ; 1,56], p=0,8002).

Au sein de la population RAS muté (N=167), la médiane de survie globale n'a pas différencié entre les deux groupes : 13,5 mois dans le groupe cetuximab + FOLFOX-4 versus 17,8 mois dans le groupe FOLFOX-4 seul, avec un HR = 1,29 (IC95% : [0,91 ; 1,84], p=0,1573).

b) Résultats d'efficacité au sein de la population RAS dans l'étude CRYSTAL

Dans le sous-groupe des patients RAS non muté (n=367), l'analyse a suggéré :

- une médiane de survie sans progression de 11,4 mois dans le groupe cetuximab plus FOLFIRI et de 8,4 mois dans le groupe FOLFIRI seul (HR=0,56 ; IC95% [0,41 ; 0,76] ; p=0,0002).
- un taux de réponse globale de 66,3% (118/178) dans le groupe cetuximab + FOLFIRI et de 38,6% (73/189) dans le groupe FOLFIRI seul (OR=3,11 (IC95% [2,03 ; 4,78] ; p<0,0001).

- une médiane de survie globale de 28,4 mois dans le groupe cetuximab + FOLFIRI et de 20,2 mois dans le groupe FOLFIRI seul (HR=0,69, IC95% [0,54 ; 0,88], p=0,0024).

Chez les patients RAS mutés (N=460), le taux de réponse globale n'a pas différé entre les deux groupes : 31,7% (78/246) dans le groupe cetuximab + FOLFIRI et 36,0% (77/214) dans le groupe FOLFIRI seul, un odds ratio de 0,85 (IC95% [0,58 ; 1,25]).

Une absence de bénéfice de l'ajout de cetuximab au protocole FOLFIRI a été rapportée au sein de la population RAS muté en termes de survie sans progression (HR=1,10, IC95% [0,85 ; 1,42]). Les médianes de survie sans progression étaient similaires entre le groupe cetuximab + FOLFIRI et le groupe FOLFIRI seul respectivement 7,4 mois et 7,5 mois.

Etude FIRE-3

Etude comparative dont l'objectif principal était d'établir la supériorité en termes de taux de réponse globale évalué par les investigateurs entre cetuximab et bevacizumab administrés chacun en association au protocole FOLFIRI en 1ère ligne de traitement, chez des patients atteints d'un CCRm avec gène KRAS non muté (exon 2).

Cette étude n'a pas atteint son objectif principal puisque le taux de réponse global évalué par les investigateurs n'a pas différé entre les deux groupes de traitement : 62,0% (IC 95% [56,2 ; 67,5]) dans le groupe cetuximab + FOLFIRI et de 58,0% (IC 95% [52,1 ; 63,7]) dans le groupe bevacizumab + FOLFIRI (OR=1,18, IC95% : [0,85 ; 1,64], p=0,183).

En raison d'un résultat non significatif pour cette étude, les données sur les autres critères n'ont pas valeur de démonstration et ne seront donc pas détaillés.

On notera également que la sélection des patients relevant d'un traitement par cetuximab dans cette étude a été fondée uniquement sur le gène KRAS non muté, ce qui ne correspond pas à l'AMM actuelle du cetuximab qui exige une absence de mutation à la fois sur le gène KRAS et le gène N-RAS.

Etude observationnelle nommée EREBUS

Il s'agit d'un recueil rétrospectif de données de patients ayant débuté le traitement par cetuximab entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 décembre 2010 à partir des registres de centres en France. Ce recueil rétrospectif a concerné des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique avec un statut gène K-RAS non muté. Compte tenu de l'indication actuelle du cetuximab qui le recommande uniquement en cas de tumeur avec un statut de gène RAS sauvage c'est-à-dire à la fois les gènes K-RAS et N-RAS non mutés, les données de ce recueil rétrospectif ne seront pas retenues.

Autre donnée

Le rapport de l'EPAR fait état d'une publication à l'ASCO en 2014 concernant les résultats d'une large étude CALGB / SWOG 80405 (n = 1137) qui a comparé bevacizumab versus cetuximab associé chacun à un des protocoles de chimiothérapie FOLFIRI (25%) ou FOLFOX (75%) (laissé au choix de l'investigateur) chez des patients ayant un CCR métastatique en première ligne de traitement et dont le statut de la tumeur était KRAS non muté.

Aucune différence n'a été rapportée entre les deux traitements sur la survie globale qui était le critère principal de l'étude (HR=0,93, 65% de décès ont été recensés lors de l'analyse). Il n'a pas été observé également de différence entre les deux traitements sur la survie sans progression (HR = 1,04 ; 88% d'événements ont été recensés lors de l'analyse). Les données concernant le statut RAS non mutés ne sont pas disponibles.

09.2 Tolérance

Les nouvelles données de tolérance d'ERBITUX disponibles depuis le précédent dépôt en 2012 correspondent :

- aux mises à jour des études OPUS et CRYSTAL chez les patients RAS non muté et muté,
- au suivi de pharmacovigilance.

Les principaux EI ainsi que les principaux EI de grades 3-4 rapportés au cours des études OPUS et CRYSTAL sont présentés dans le ci-dessous.

Tableau 1 : Etude OPUS et CRYSTAL – Catégories d'EI spécifiques : Principaux EI et EI de grade 3-4 chez les patients RAS non muté

| Etude N sujets, n (%) | OPUS | | CRYSTAL | |
|--------------------------------|---------------------------------|------------------|---------------------------------|------------------|
| | Cetuximab + FOLFOX-4 N=38 | FOLFOX-4 N=49 | Cetuximab + FOLFIRI N=178 | FOLFIRI N=189 |
| Principaux EI | | | | |
| Réactions cutanées | 33 (86,8) | 4 (8,2) | 162 (91,0) | 33 (17,5) |
| Rash acnéiforme | 31 (81,6) | 3 (6,1) | 157 (88,2) | 30 (15,9) |
| Réactions liées à la perfusion | 3 (7,9) | 0 | 27 (15,2) | 0 |
| Événements cardiaques | 4 (10,5) | 0 | 19 (10,7) | 19 (10,1) |
| Mucites | 15 (39,5) | 6 (12,2) | 71 (39,9) | 55 (29,1) |
| Neurotoxicité | 22 (57,9) | 25 (51,0) | - | - |
| Tous EI grade 3 et/ou 4 | | | | |
| Réactions cutanées | 5 (13,2) | 0 | 39 (21,9) | 2 (1,1) |
| Rash acnéiforme | 3 (7,9) | 0 | 32 (18,0) | 1 (0,5) |
| Réactions liées à la perfusion | 0 | 0 | 5 (2,8) | 0 |
| Événements cardiaques | 2 (5,3) | 0 | 11 (6,2) | 7 (3,7) |
| Mucites | 1 (2,6) | 1 (2,0) | 10 (5,6) | 3 (1,6) |
| Neurotoxicité | 2 (5,3) | 5 (10,2) | - | - |

Les arrêts de traitement pour événements indésirables (EI) ont été plus élevés dans chacun des groupes ayant reçu du cetuximab associé à la chimiothérapie en comparaison à la chimiothérapie seule et cela dans les deux études OPUS (47,4% versus 32,7%) et CRYSTAL (25,8% versus 12,2%).

L'évaluation des données de pharmacovigilance rapportées sur la période du 1er octobre 2013 au 30 septembre 2014, ainsi que les Plans de Gestion des Risques de novembre 2013, février 2014 et novembre 2014, n'ont pas mis en évidence un nouveau signal.

09.3 Résumé & discussion

L'évaluation de l'intérêt de l'adjonction d'ERBITUX à la chimiothérapie de première ligne de traitement du cancer colorectal métastatique avec gène KRAS de type non muté exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) est issue d'une analyse post-hoc de deux études randomisées (une étude de phase II [étude OPUS] et une étude de phase III [étude CRYSTAL]).

Dans l'analyse prospective de l'étude de phase II ayant évalué l'intérêt de l'ajout d'ERBITUX au protocole FOLFOX, l'objectif principal n'a pas été atteint (pas de différence sur le pourcentage de réponses globales). Dans l'étude de phase III, le résultat de l'ajout d'ERBITUX au protocole FOLFIRI n'a pas montré d'amélioration cliniquement pertinente de la survie sans progression (8,9 versus 8,0 mois, $p=0,0479$).

Une analyse post-hoc incluant les patients ayant une tumeur exprimant le gène KRAS a été réalisée pour chacune de ces études. Chez les 40% de la population de l'étude de phase II ayant

une tumeur avec un gène KRAS non muté, le pourcentage de réponse globale a été amélioré dans le groupe ERBITUX (60,7% dans versus 37% dans le groupe FOLFOX seul ($p = 0,011$) sans gain cliniquement pertinent de la survie sans progression (0,5 mois).

Chez les 29% de la population de l'étude de phase III ayant une tumeur avec un gène KRAS non muté, un gain de 1,2 mois sur la médiane de survie sans progression a été observé dans le groupe ERBITUX associé au FOLFIRI (9,9 mois versus 8,7 mois dans le groupe FOLFIRI seul, $p=0,0167$).

L'actualisation des connaissances scientifiques a permis d'identifier de manière plus précise d'autres mutations possibles au niveau du gène KRAS et également au niveau du gène NRAS (KRAS et NRAS dits « RAS » correspondant à deux des gènes pour lesquels des mutations sont connues dans le cancer colorectal). Ces gènes RAS peuvent être porteurs de mutations au-delà de l'exon 2, notamment sur les exons 3 et 4. Le statut non muté du gène RAS est ainsi défini par une absence de mutation sur les exons 2, 3 et 4 du KRAS et du NRAS.

Une deuxième analyse post hoc des données des deux études OPUS et CRYSTAL a donc été réalisée en fonction du statut RAS.

Dans le sous-groupe des patients RAS de type non muté de l'étude OPUS ($n=87$ et correspondant à la population de l'AMM actuelle), le taux de réponse globale (critère principal) a été de 57,9% (22/38) dans le groupe cetuximab + FOLFOX-4 versus 28,6% (14/49) dans le groupe FOLFOX-4 seul (OR=3,33 (IC95% : [1,36 ; 8,17], $p=0,0084$).

Au sein de la population RAS de type muté ($N=167$), le taux de réponse globale a été de 37,0% (34/92) dans le bras cetuximab + FOLFOX-4 versus 50,7% (38/75) dans le groupe FOLFOX-4 seul (OR=0,58 ; IC95% : [0,31 ; 1,08], $p=0,0865$), suggérant l'absence de bénéfice de l'ajout du cetuximab dans ce sous-groupe.

La médiane de survie sans progression n'a pas différencié entre les deux groupes : 12,0 mois dans le groupe cetuximab + FOLFOX-4 versus 5,8 mois dans le groupe FOLFOX-4 seul (HR=0,53 ; IC95% : [0,27 ; 1,04], $p=0,0615$).

Comme pour le taux de réponse globale, une absence de bénéfice de l'ajout du cetuximab à la chimiothérapie a été rapportée au sein de la population RAS muté, avec une médiane de survie sans progression de 5,6 mois dans le groupe cetuximab + FOLFOX-4 versus 7,8 mois pour le groupe FOLFOX-4 seul : HR=1,54 (IC95% : [1,04 ; 2,29], $p<0,05$).

La médiane de survie globale n'a pas différencié entre les deux groupes : 19,8 mois dans le groupe cetuximab + FOLFOX-4 versus 17,8 mois dans le groupe FOLFOX-4 seul (HR = 0,94 ; IC95% : [0,56 ; 1,56], $p=0,8002$).

Au sein de la population RAS muté ($N=167$), la médiane de survie globale n'a pas différencié entre les deux groupes : 13,5 mois dans le groupe cetuximab + FOLFOX-4 versus 17,8 mois dans le groupe FOLFOX-4 seul, avec un HR = 1,29 (IC95% : [0,91 ; 1,84], $p=0,1573$).

Dans le sous-groupe des patients RAS non muté ($n=367$) de l'étude CRYSTAL, l'analyse a suggéré :

- une médiane de survie sans progression de 11,4 mois dans le groupe cetuximab plus FOLFIRI et de 8,4 mois dans le groupe FOLFIRI seul (HR=0,56 ; IC95% [0,41 ; 0,76] ; $p=0,0002$).
- un taux de réponse globale de 66,3% (118/178) dans le groupe cetuximab + FOLFIRI et de 38,6% (73/189) dans le groupe FOLFIRI seul (OR=3,11 (IC95% [2,03 ; 4,78] ; $p<0,0001$).
- une médiane de survie globale de 28,4 mois dans le groupe cetuximab + FOLFIRI et de 20,2 mois dans le groupe FOLFIRI seul (HR=0,69, IC95% [0,54 ; 0,88], $p=0,0024$).

Chez les patients RAS mutés ($N=460$), le taux de réponse globale n'a pas différencié entre les deux groupes : 31,7% (78/246) dans le groupe cetuximab + FOLFIRI et 36,0% (77/214) dans le groupe FOLFIRI seul, un odds ratio de 0,85 (IC95% [0,58 ; 1,25]).

Une absence de bénéfice de l'ajout de cetuximab au protocole FOLFIRI a été rapportée au sein de la population RAS muté en termes de survie sans progression (HR=1,10, IC95% [0,85 ; 1,42]). Les médianes de survie sans progression étaient similaires entre le groupe cetuximab + FOLFIRI et le groupe FOLFIRI seul respectivement 7,4 mois et 7,5 mois.

Dans les sous-groupes RAS non mutés des deux études, les arrêts de traitement pour événements indésirables (EI) ont été plus élevés dans chacun des groupes ayant reçu du cetuximab associé à la chimiothérapie en comparaison à la chimiothérapie seule et cela dans les deux études OPUS (47,4% versus 32,7%) et CRYSTAL (25,8% versus 12,2%).

Le principaux EI de grades 3-4 plus élevés dans le groupe cetuximab par rapport au groupe comparateur ont été les réactions cutanées (13,2% à 21,9% versus 0% à 1,1%) et les mucites (2,6% à 5,6% versus 1,6% à 2%).

Au total, la modification de l'indication d'ERBITUX restreint désormais son utilisation aux patients atteints de cancer colorectal métastatique avec un statut RAS (à la fois KRAS et N-RAS) non muté suite à une deuxième analyse post-hoc. En dépit du faible niveau de preuve de cette analyse, la restriction de l'indication permet désormais de cibler les patients éligibles à ce traitement et d'éviter une perte de chance pour les patients avec statut RAS muté et pour lesquels la chimiothérapie seule apporte un meilleur bénéfice.

09.4 Programme d'études

Aucune étude de développement n'est en cours.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Trois biothérapies sont actuellement indiquées dans le traitement de première ligne ou plus du CCRm : VECTIBIX (panitumumab) et ERBITUX (cetuximab) chez les patients ayant une tumeur avec un statut RAS (exons 2, 3 et 4 du gène K-RAS et 2, 3 et 4 du gène N-RAS) non muté et AVASTIN (bevacizumab) quel que soit le statut mutationnel des gènes RAS.

Selon les recommandations actuelles⁷, la stratégie thérapeutique optimale en première ligne ou plus n'est pas établie. La détermination du statut du gène RAS tumoral (et en option du gène BRAF) est utile dans le choix de la stratégie thérapeutique.

Dans la prise en charge du cancer colorectal métastatique sans mutation du gène RAS, le cetuximab constitue une alternative au panitumumab dans le cadre d'association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine en première ligne de traitement.

⁷ Thésaurus de cancérologie digestive SNFGE (Société Nationale Française de Gastro-Entérologie), cancer du colon métastatique. Mis à jour le 18/02/2014

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

011.1 Service Médical Rendu

- ▮ Le cancer colorectal métastatique est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- ▮ ERBITUX est un traitement spécifique du cancer colorectal métastatique à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de première intention.
- ▮ Intérêt de santé publique.

Le cancer colorectal est une situation clinique grave et fréquente qui constitue un poids de santé publique majeur. Le poids représenté par le cancer colorectal métastatique est important. Celui représenté par la population de patients susceptibles de bénéficier de cette spécialité (présentant les gènes RAS non mutés) peut aussi être considéré comme important.

L'amélioration de la prise en charge de cette affection constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (Plan Cancer 2014-2019).

Au vu des données disponibles (résultats issus de sous-groupes suite à des analyses post hoc d'une étude de phase II et une étude de phase III), il n'est pas attendu d'impact en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie pour cette spécialité dans cette population. La spécialité ERBITUX ne devrait donc pas être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié. En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'impact d'ERBITUX dans cette nouvelle indication sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ERBITUX est important dans l'indication traitement du cancer colorectal métastatique (CCRm) avec gènes RAS de type non mutés en 1ère ligne.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

La modification de l'indication de ERBITUX restreignant son utilisation aux patients atteints de cancer colorectal métastatique avec un statut RAS (KRAS et N-RAS) non muté dans le cadre d'une stratégie stratifiée, n'est pas de nature à modifier les appréciations précédentes de la commission de la Transparence compte tenu des données non concluantes versus bevacizumab et l'absence de données comparatives versus panitumumab. En conséquence et en l'état actuel des données, 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.

011.3 Population cible

En 2012, l'incidence du cancer colorectal a été de 42 152 nouveaux cas de cancers par an en France⁸.

Les stades métastatiques sont observés dans approximativement 20 à 25 % des cas lors du diagnostic de la maladie⁹ et au total près de 50 % des patients présenteront des métastases⁵ (soit 21 076 patients).

Parmi les patients ayant un cancer colorectal métastatique, on estime que 64,5 % des patients auront une chimiothérapie (soit 13 595 patients), d'après une étude de l'assurance maladie¹⁰ réalisée à partir des données de 4 273 cas incidents de cancer colorectal métastatique diagnostiqués entre avril et septembre 2009 en France.

L'incidence des mutations des gènes RAS est estimée à environ 50 % - 60 %¹¹.

En première ligne, la population cible d'ERBITUX peut être estimée à au maximum à 6 800 patients.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication restreinte au traitement du cancer colorectal métastatique (CCRm) avec gènes RAS de type non muté en 1ère ligne et à la posologie de l'AMM.

⁸ Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim, Juillet 2013- Institut de veille sanitaire

⁹ 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

¹⁰ 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

¹¹ Douillard JY, Oliner KS et al. Panitumumab–FOLFOX4 Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer. N Engl J Med 2013;369:1023-34