HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
1ER AVRIL 2020

ramucirumab
CYRAMZA 10 mg/mL, solution à diluer pour perfusion

Nouvelle indication

L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) en association avec l'erlotinib.

Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR en association avec l'erlotinib.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

L'arsenal thérapeutique du cancer du poumon a été récemment enrichi par des traitements spécifiques ciblant l'anomalie génomique, en première ligne de traitement.

Ainsi, la stratégie actuelle de prise en charge en première ligne et en présence d'une mutation de l'EGFR du CBNPC repose sur une monothérapie par inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) anti-EGFR administrée par voie orale (IRESSA (gefitinib), TARCEVA (erlotinib), GIOTRIF (afatinib) et VIZIMPRO (dacomitinib)).

En raison de la démonstration d'un gain en termes de survie globale par rapport à l'erlotinib et au géfitinib avec un profil de tolérance jugé acceptable, l'osimertinib constitue désormais l'option de choix de première ligne, lorsque l'utilisation d'un ITK anti-EGFR est envisagée. Il a été évalué chez des patients ayant des mutations EGFR portant sur la délétion sur l'exon 19, la mutation L858R sur l'exon 21 et la mutation T790M.

Place de CYRAMZA (ramucirumab) dans la stratégie thérapeutique :

En l'état actuel des données et dans l'attente des données de survie globale (données immatures lors de l'évaluation par la CT), la Commission considère que l'association ramucirumab + erlotinib est une option de traitement en 1ère ligne ou plus.

Toutefois, dans le contexte actuel, compte tenu des nouveaux développements en première ligne, sa place précise dans la stratégie thérapeutique reste à définir. La décision de prescrire CYRAMZA (ramucirumab) en association à l'erlotinib ou un inhibiteur de tyrosine kinase anti-EGFR doit prendre en compte les résultats d'efficacité, le profil de tolérance de chaque molécule et le choix du patient. La commission rappelle que les patients ayant d'autres mutations EGFR que celles de la délétion sur l'exon 19 ou la mutation L858R sur l'exon 21 n'ont pas été évalués dans l'étude RELAY ayant étudié le CYRAMZA (ramucirumab) en association à l'erlotinib.

Motif de l'examen	**Extension d'indication**
Indication(s) concernée(s)	**« CYRAMZA, en association avec l'erlotinib, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). »**
SMR	**Faible**
ASMR	**Compte tenu :** - **de la démonstration d'une supériorité de l'association ramucirumab + erlotinib par rapport à l'erlotinib seul en termes de survie sans progression (gain évalué par l'investigateur à 7 mois, HR = 0,591 ($IC_{95\%}$ = [0,461-0,760]), p<0,0001 et par le comité de relecture indépendant à 5,4 mois, HR = 0,671 ($IC_{95\%}$ = [0,518-0,869]), p=0,0022) ;** - **de l'absence de gain démontré en survie globale (immaturité des données lors de l'analyse intermédiaire) ;** - **de l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie ;** - **du profil de toxicité marqué principalement par une incidence plus importante des évènements indésirables liés au traitement de grades 3 ou plus (infections) avec l'association ramucirumab + erlotinib ;** **la Commission considère que CYRAMZA (ramucirumab) n'apporte pas une amélioration du service médical rendu (ASMR V) en association avec l'erlotinib dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR).**
ISP	**CYRAMZA (ramucirumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.**
Place dans la stratégie thérapeutique	**L'arsenal thérapeutique du cancer du poumon a été récemment enrichi par des traitements spécifiques ciblant l'anomalie génomique, en première ligne de traitement.** **Ainsi, la stratégie actuelle de prise en charge en première ligne et en présence d'une mutation de l'EGFR du CBNPC repose sur une monothérapie par inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) anti-EGFR administrée par voie orale (IRESSA (gefitinib), TARCEVA (erlotinib), GIOTRIF (afatinib) et VIZIMPRO (dacomitinib)).** **En raison de la démonstration d'un gain en termes de survie globale par rapport à l'erlotinib et au géfitinib avec un profil de tolérance jugé acceptable, l'osimertinib constitue désormais l'option de choix de première ligne, lorsque l'utilisation d'un ITK anti-EGFR est envisagée. Il a été évalué chez des patients ayant des mutations EGFR portant sur la délétion sur l'exon 19, la mutation L858R sur l'exon 21 et la mutation T790M.** **<u>Place de CYRAMZA (ramucirumab) dans la stratégie thérapeutique</u> :** **En l'état actuel des données et dans l'attente des données de survie globale (données immatures lors de l'évaluation par la CT), la Commission considère que l'association ramucirumab + erlotinib est une option de traitement en 1ère ligne ou plus.** **Toutefois, dans le contexte actuel, compte tenu des nouveaux développements en première ligne, sa place précise dans la stratégie thérapeutique reste à définir. La décision de prescrire CYRAMZA (ramucirumab) en association à l'erlotinib ou un inhibiteur de tyrosine kinase anti-EGFR doit prendre en compte les résultats d'efficacité, le profil de tolérance de chaque molécule et le choix du patient. La commission rappelle que les patients ayant d'autres mutations EGFR que celles de la délétion sur l'exon 19 ou la mutation L858R sur l'exon 21 n'ont pas été évalués dans l'étude RELAY ayant étudié CYRAMZA (ramucirumab) en association à l'erlotinib.**
Population cible	**La population cible de CYRAMZA (ramucirumab) en première ligne est estimée à environ 3 100 patients par an.**

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication de CYRAMZA (ramucirumab) 10 mg/mL, solution à diluer pour perfusion sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) en association avec l'erlotinib.

CYRAMZA (ramucirumab) a obtenu l'AMM par procédure centralisée le 23 janvier 2020 dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC avec mutations activatrices de l'EGFR en association avec l'erlotinib.

CYRAMZA (ramucirumab) est un anticorps monoclonal recombinant humain de type immunoglobuline G1 (IgG1) anti-angiogénique, dirigé contre le récepteur VEGF de type 2 (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire).

Cette spécialité a fait l'objet de plusieurs évaluations[1] :

- En 2015, la Commission lui a octroyé, un service médical rendu (SMR) modéré et une amélioration du service médical rendu (ASMR) V en association au paclitaxel dans le traitement du cancer gastrique ou de l'adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne en progression après une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine[1],
- En 2016, la Commission lui a octroyé un SMR modéré et une ASMR V dans l'extension d'indication en association avec la chimiothérapie FOLFIRI (irinotécan, acide folinique et 5-fluorouracile) dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) dont la maladie a progressé pendant ou après un traitement par bevacizumab, oxaliplatine et une fluoropyrimidine[1].

Pour rappel, en 2016, le laboratoire n'a pas souhaité être inscrit aux collectivités en association avec le docétaxel dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique dont la maladie a progressé après une chimiothérapie à base de sels de platine, cette indication n'est donc pas prise en charge[1].

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Cancer gastrique :
CYRAMZA (ramucirumab), 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 (voir rubrique 5.1 du RCP).

CYRAMZA (ramucirumab) 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 (voir rubrique 5.1 du RCP).

Cancer colorectal :
CYRAMZA (ramucirumab), en association avec la chimiothérapie FOLFIRI (irinotécan, acide folinique et 5-fluorouracile), est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer

[1] Avis de la commission de la Transparence relatifs à CYRAMZA (ramucirumab) :
- 17 juin 2015 ;
- 21 septembre 2016 ;
- 5 octobre 2016.

colorectal métastatique (CCRM) dont la maladie a progressé pendant ou après un traitement par bevacizumab, oxaliplatine et une fluoropyrimidine.

Cancer bronchique non à petites cellules :
CYRAMZA (ramucirumab), en association avec l'erlotinib, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) (voir rubrique 5.1 du RCP).

CYRAMZA (ramucirumab), en association avec le docétaxel, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique dont la maladie a progressé après une chimiothérapie à base de sels de platine.

Carcinome hépatocellulaire :
CYRAMZA (ramucirumab) en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire avancé ou non résécable avec une alpha-foetoprotéine sérique ≥ 400 ng/mL et ayant été antérieurement traités par sorafénib. »

03 POSOLOGIE

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

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) :
CYRAMZA (ramucirumab) en association avec l'erlotinib dans le traitement du CBNPC avec mutations activatrices de l'EGFR.
La dose recommandée de ramucirumab en association avec l'erlotinib est de 10 mg/kg toutes les deux semaines.

Le statut mutationnel EGFR doit être déterminé avant initiation du traitement avec le ramucirumab et l'erlotinib en utilisant une méthode d'analyse validée. Voir le résumé des caractéristiques du produit de l'erlotinib pour la posologie et le mode d'administration de l'erlotinib. »

04 BESOIN MEDICAL

Le cancer du poumon est en France le 2ème cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3ème chez la femme, ainsi que la 1ère cause de mortalité par cancer toutes populations confondues. Il s'agit ainsi d'une maladie grave, engageant le pronostic vital à court terme et concernant un nombre important de patients en France.

Dans les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) qui représentent près de 85% de l'ensemble des cancers du poumon, une mutation activatrice du récepteur à l'EGF (EGFR), est retrouvée dans 10 à 15% des cas. Selon le référentiel INCA[2], la recherche des mutations de l'EGFR, impliqué dans une voie de prolifération et de survie cellulaire, est systématiquement recommandée pour le bilan diagnostique et conditionne la prise en charge thérapeutique.

Au stade localement avancé ou métastatique, les patients ne sont pas éligibles à la chirurgie et leur prise en charge repose sur un traitement systémique. En première ligne et en présence d'une

[2] INCA. Cancer bronchique non à petites cellules. Référentiel national de RCP. Mars 2015.

mutation de l'EGFR, une monothérapie par inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) anti-EGFR (gefitinib IRESSA, erlotinib TARCEVA, afatinib GIOTRIF et dacomitinib VIZIMPRO) est préconisée[3,4].

Depuis 2016, TAGRISSO (osimertinib) a intégré l'arsenal thérapeutique ciblant spécifiquement la mutation EGFR T790M, et est un traitement de 2ème ligne du CBNPC localement avancé ou métastatique après échec d'un traitement antérieur par inhibiteur de tyrosine kinase anti-EGFR.

Malgré ces traitements, au stade localement avancé ou métastatique, les CBNPC restent des maladies incurables de mauvais pronostic avec un pourcentage de survie à 5 ans inférieur à 5%[5,6].

Chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, avec mutation EGFR, le besoin en première ligne est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles (gefitinib, erlotinib, afatinib et dacomitinib). Il persiste néanmoins un besoin médical à disposer de médicaments améliorant la survie globale des patients tout en améliorant ou maintenant leur qualité de vie.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de CYRAMZA (ramucirumab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse pouvant être proposés au même stade de la stratégie à savoir : TARCEVA (erlotinib), IRESSA (géfinitib),[7] GIOTRIF (afatinib), VIZIMPRO (dacomitinib), TAGRISSO (osimertinib) et AVASTIN (bevacizumab).

[3] Planchard D et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology. 2018;29(Supplement_4):iv192-iv237.
[4] Updated version published 18 september 2019 by the ESMO Guidelines Committee.
[5] Site de l'American Cancer Society http://www.cancer.org/cancer/lungcancer-non-smallcell/detailedguide/non-small-celllung-cancer-survival-rates page consultée le 29/08/2019.
[6] Cetin K et al. Survival by histologic subtype in stage IV non small cell lung cancer based on data from the Surveillance, Epidemiology and End Results Program. Clin Epidemiol 2011; 3: 139–48.
[7] Il peut être également recommandé en association au carboplatine et au pemetrexed, toutefois cette association n'est pas enregistrée en Europe.

05.1 Médicaments

NOM (DCI) *Laboratoire*	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
GIOTRIF (afatinib) *Boehringer Ingelheim*	Non	Traitement des patients adultes naïfs de TKI anti-EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique) atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique qui présente une (des) mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR.	04/09/2019 (RI)	Important	NA	Oui
IRESSA (gefitinib) *AstraZeneca*	Non	Traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR-TK	16/05/2018 (Nouvel examen)	Important	En traitement de première ligne du CBNPC localement avancé ou métastatique et en présence d'une mutation activatrice de l'EGFR-TK, IRESSA apporte une ASMR mineure (niveau IV) par rapport à carboplatine plus paclitaxel. En traitement de 2ème ou 3ème ligne du CBNPC localement avancé ou métastatique, les données disponibles sont limitées : moins de 5% des patients inclus dans les deux études présentées avaient une tumeur ayant une mutation de l'EGFR. Par conséquent, la commission considère qu'IRESSA n'apporte pas d'ASMR (niveau V) dans la prise en charge habituelle.	Oui
TARCEVA (erlotinib) *Roche*	Non	Traitement des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez les patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR.	01/07/2015 (RI)	Important	NA	Oui
VIZIMPRO (dacomitinib) *Pfizer*	Non	En monothérapie, pour le traitement de première intention des patients adultes atteintes d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR.	23/10/2019 (Inscription)	Important	ASMR (niveau V) dans la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR en première ligne.	En cours

*classe pharmaco-thérapeutique

TAGRISSO (osimertinib) dispose une AMM dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). Cette spécialité est retenue comme un comparateur cliniquement pertinent de CYRAMZA (ramucirumab). Néanmoins, l'évaluation de cette spécialité est actuellement en cours.

A noter que la spécialité AVASTIN (bevacizumab) a obtenu une AMM en association à l'erlotinib, dans le traitement de première ligne chez les patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïde, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, et ayant des mutations activatrices de l'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor). Cette spécialité est retenue comme un comparateur cliniquement pertinent de CYRAMZA (ramucirumab). Néanmoins, AVASTIN n'est pas inscrit sur les listes des spécialités agréées aux collectivités car le laboratoire n'a pas sollicité l'inscription[8].

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

Conclusion

A ce jour, les comparateurs cliniquement pertinents de CYRAMZA (ramucirumab) sont les médicaments cités dans le tableau ci-dessus, ainsi que les spécialités TAGRISSO (osimertinib) en cours d'évaluation par la Commission et AVASTIN (bevacizumab) non évaluée par la Commission car le laboratoire n'a pas sollicité l'inscription dans cette indication.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM		PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Indication Idem à celle évaluée ou restreinte	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	-	En cours	-
Allemagne	Oui	-	En cours	-
Pays-Bas	Oui	-	En cours	-
Belgique	Oui	-	En cours	-
Espagne	Oui	-	En cours	-
Italie	Oui	-	En cours	-
USA	Oui	-	En cours	-

[8] Avis de la commission de la Transparence relatif à AVASTIN. 11 juillet 2018.

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

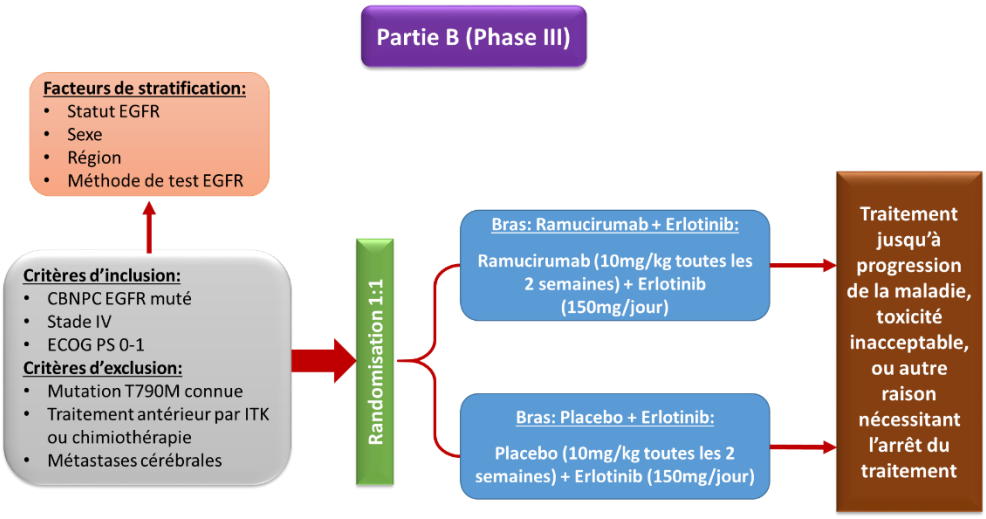
Date de l'avis (motif de la demande)	05/10/2016 Information du laboratoire sur une modification significative des données sur lesquelles a été fondée l'inscription selon l'article R.163-12 du Code de la sécurité sociale.
Indication	« CYRAMZA, en association avec le docétaxel, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique dont la maladie a progressé après une chimiothérapie à base de sels de platine. »
SMR (libellé)	Sans objet.
Place dans la stratégie thérapeutique	Sans objet.
ASMR (libellé)	Sans objet.
Etudes demandées	Sans objet.
Conclusion de la commission de la Transparence	« La Commission prend acte du fait que le laboratoire ne demande pas l'inscription de la spécialité CYRAMZA dans cette indication et rappelle que de ce fait cette spécialité n'est pas remboursable dans l'indication : en association avec le docétaxel, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique dont la maladie a progressé après une chimiothérapie à base de sels de platine ».

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de CYRAMZA (ramucirumab) dans sa nouvelle indication dans le CBNPC, repose sur une étude clinique de phase III (RELAY), de supériorité dont l'objectif principal était de comparer l'association ramucirumab + erlotinib par rapport à l'erlotinib seul en termes de survie sans progression. Cette étude randomisée, en double aveugle, multicentrique a été réalisée chez 449 patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique, avec mutations activatrices de l'EGFR, non préalablement traités.

08.1 Efficacité

Référence	I4T-MC-JVCY (RELAY)
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02411448
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité en termes de survie sans progression de ramucirumab en association avec l'erlotinib par rapport à la combinaison placebo et erlotinib chez des patients atteints d'un CBNPC métastatique avec mutation activatrice de l'EGFR naïfs de traitement.
Type de l'étude	Étude de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo +erlotinib. La randomisation a été stratifiée selon un ratio d'allocation 1:1 sur les critères suivants : • Type de mutation EGFR : délétion exon 19 ou substitution exon 21 (L858R) ; • Sexe : homme ou femme ; • Région : Asie de l'Est ou autre ; • Méthode du test EGFR : THERASCREEN et COBAS ou autres méthodes de PCR et de séquençage de l'ADN.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1er patient inclus) : 28 janvier 2016 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 23 janvier 2019 Etude conduite dans 100 centres dans 13 pays (dont 5 centres en France ayant inclus 11 patients)
Principaux critères d'inclusion	- Hommes ou femmes âgés ≥ 18 ans ; - Diagnostic cytologique ou histologique confirmé de CBNPC de stade IV ; - Patient éligible à un traitement en première ligne avec erlotinib basé sur preuve documentée de mutation EGFR (délétion de l'exon 19 ou substitution exon 21 (L858R)) ; - Patient ayant une ou plusieurs lésions mesurables attribuées au CBNPC à l'inclusion, documentée par tomodensitométrie (TDM) ou par imagerie par résonance magnétique (IRM), telle que définie par les critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST version 1.1) ; - Indice de performance ECOG de 0 ou 1 ; - Le patient a une fonction hématologique et une fonction d'organe définie comme : o Numération des neutrophiles absolue ≥ 1,5x10^9/L, hémoglobine ≥ 9,0 g/dL et plaquettes ≥ 100x10^9/L ; o Bilirubine totale ≤ à la valeur limite supérieure (VLS), aspartate aminotransferase (AST) et alanine aminotransferase (ALT) ≤ 2,5xVLS ou ≤ 5xVLS si augmentation des transférases due aux métastases hépatiques ; o Clairance à la créatinine ≥ 50 mL/min calculée par la formule de Cockcroft-Gault ; o Fonction de la coagulation adéquate tel que définie par l'International Normalized Ratio (INR) ≤ 1,5 ou temps de prothrombine (TP) ≤ 1,5xVLS et temps partiel de thromboplastine (TTP / TTPa) ≤ 1,5xVLS ; o Protéine urinaire du patient ≤ 1+ sur bandelette réactive ou analyse urinaire de routine ;

	- Patient en âge de procréer doit accepter d'utiliser une méthode contraceptive efficace pendant la durée de l'étude et jusqu'à 12 mois après la dernière prise.
Principaux critères de non-inclusion	- Présence d'une mutation EGFR T790M ; - Patient a connu une carcinomatose leptoméningée, une compression de la moelle épinière incontrôlée / instable ou des métastases cérébrales ; - Patient ayant eu un traitement anticancéreux antérieur pour un CBNPC de stade III/IV (incluant la radiothérapie, le chimiothérapie systémique (inclus ITK), l'immunothérapie ou la thérapie biologique).
Principaux critères de non-inclusion post-randomisation.	- Patient inclus dans un autre essai clinique impliquant un produit expérimental ou à tout autre type de recherche médicale jugé non compatible scientifiquement ou médicalement avec cette étude ; - L'investigateur a décidé que le patient devait arrêter l'étude ; - Patient nécessitant d'être traité avec un autre traitement qui a démontré son efficacité dans l'indication de l'étude ; - Patient ayant retiré son consentement ; - Progression symptomatique ou radiographique de la maladie ; - Indice de performance ECOG ≥ 3 ; - Toxicité inacceptable.
Schéma de l'étude	
Traitements étudiés	Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir : • <u>Groupe expérimental (ramucirumab + erlotinib) :</u> - Ramucirumab (10 mg/kg toutes les deux semaines) par voie injectable tous les J1 de chaque cycle de 14 jours ; - Erlotinib (150 mg/jour) par voie orale. • <u>Groupe contrôle (placebo + erlotinib) :</u> - Placebo (10 mg/kg toutes les deux semaines) par voie injectable tous les J1 de chaque cycle de 14 jours ; - Erlotinib (150 mg/jour) par voie orale. Les patients étaient traités jusqu'à progression radiographique ou symptomatique de la maladie, toxicité inacceptable ou tout autre raison nécessitant l'arrêt du traitement. <u>Traitements concomitants</u> : Au cours de l'étude, les patients avaient la possibilité de recevoir des traitements ou soins de support en lien avec la symptomatologie de la maladie ou avec les toxicités associées aux traitements reçus dans le cadre de l'étude. Ces traitements pouvaient inclure entre autres les classes thérapeutiques suivantes : antidiarrhéiques, antiémétiques, antalgiques (opioïdes ou non-opioïdes), stimulants de l'appétit, facteurs de croissance granulocytaire ou érythrocytaire et bisphosphonates.
Critère de jugement principal	**<u>Survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur (population en intention de traiter (ITT)) :</u>** définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de première observation radiographique de progression tumorale, conformément aux critères RECIST, ou de décès quelle qu'en ait été la cause.

Critères de jugement secondaires	<u>Critère de jugement secondaire avec contrôle du risque alpha</u> : - **Survie globale (SG)** : définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de décès toutes causes. <u>Critères de jugement exploratoires :</u> - **Taux de réponse objective** : défini comme la proportion de patients randomisés atteignant une réponse tumorale complète ou partielle (selon les critères RECIST v1.1) ; - **Taux de contrôle de la maladie :** défini comme la proportion de patients randomisés atteignant une réponse tumorale complète, partielle ou une stabilisation de la maladie (selon les critères RECIST v1.1) ; - **Durée de la réponse :** définie comme le délai entre la date de la première réponse complète ou partielle documentée et la date de la progression de la maladie ou la date de décès toutes causes ; - **Qualité de vie :** évaluée par les échelles ASBI[9] et EQ-5D-5L[10] ; - **Survie sans progression 2 (SSP2)** : définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de seconde progression tumorale observée (définie comme la progression symptomatique ou radiologique documentée après l'initiation d'un traitement antinéoplasique systémique additionnel) ou le décès pour toutes causes ; - **Temps jusqu'à réponse** : défini comme le délai entre la date de randomisation et la date à laquelle une réponse tumorale complète ou partielle a été observée ; - **Recherche translationnelle** : recherche d'association entre les biomarqueurs et l'évolution clinique ; - **Temps jusqu'à dégradation de l'indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)** : défini entre la date de randomisation et la date de la première dégradation du score ECOG ; - **Temps jusqu'à apparition de métastases cérébrales** : défini comme le délai entre la date de randomisation et la date d'apparition de métastases cérébrales ; - **SSP2 et SG :** analysées chez les patients ayant été traités par osimertinib ou non après progression.
Taille de l'échantillon	La taille de l'échantillon nécessaire a été estimée à 450 patients (270 évènements de SSP) sur la base des hypothèses suivantes : - Randomisation selon un ratio 1:1 ; - Médiane de SSP de 11 mois dans le groupe contrôle et amélioration de 4,5 mois dans le groupe expérimental correspondant à un HR de 0,71 ; - Risque d'erreur α = 0,05 (bilatéral) ; - Puissance de 80%.
Méthode d'analyse des résultats	Les analyses des critères primaires et secondaires ont été stratifiées sur les facteurs de stratification pour la randomisation. <u>Analyse du critère de jugement primaire (analyses intermédiaires et finale)</u> L'analyse du critère de jugement principal a été réalisée après extraction de la base de données effectuée le 23 janvier 2019. Les courbes de SSP ont été présentées selon la méthode de Kaplan-Meier. La comparaison entre les groupes de traitement repose sur un test du log-rank stratifié et les Hazard Ratio (HR) ont été estimés à partir d'un modèle de Cox stratifié. Un risque alpha global a été déterminé à 0,05. Une analyse de futilité a été menée après 114 évènements de SSP (date du 16 octobre 2017) et le comité de relecture indépendant (CRI) a recommandé de poursuivre l'étude. Un risque de 0,00001 a été alloué pour cette analyse. Des analyses de sensibilités ont été menées sur la SSP et des analyses pré-spécifiées en sous-groupes de la SSP ont été réalisées sur les différents facteurs de stratification (sexe, région, type de mutation et de séquençage) mais également sur

[9] ASBI : Average Symptom Burden Index, calculé comme la moyenne des scores de 6 symptômes de LCSS (Lung Cancer Symptom Scale). L'ASBI n'était pas calculé pour un patient s'il avait une ou plusieurs valeurs manquantes pour les 9 items.
[10] EQ-5D-5L est calculé selon les recommandations de l'EuroQol. Le score d'index et l'échelle visuelle analogique ont été calculés pour chaque période d'évaluation conformément aux recommandations actuelles (van Hout et al. 2012). Le score de l'indice a été calculé à partir d'un ensemble de poids d'items pour dériver un score de 0 à 1, 1 représentant le meilleur état de santé. Les pondérations du Royaume-Uni (UK) ont été appliquées pour le scénario de base. Le score d'index a été calculé pour un patient s'il avait un ou plusieurs valeurs manquantes pour les 5 éléments.

	l'âge, l'indice de performance ECOG, le stade de la maladie au diagnostic, la présence de métastase hépatique et les antécédents de tabagisme. Analyse du critère de jugement secondaire avec contrôle du risque alpha : L'analyse intermédiaire de la SG a été réalisée avec contrôle du risque α au moment de l'analyse finale de la SSP et l'analyse finale de la SG sera réalisée après environ 300 évènements. Cette analyse sera réalisée avec contrôle du risque α. Une procédure de test hiérarchique sera utilisée pour tester la SG. La SG ne sera testée que si la SSP est significative. Le taux d'erreur unilatéral de type I sera contrôlé à 2,5% en utilisant une fonction de dépenses de type Haybittle Peto (valeur de p liée à 0,0001 lors de l'analyse intermédiaire). Population d'analyse : Les analyses d'efficacité ont été menées sur la population en ITT pour l'ensemble des patients randomisés en fonction du groupe de randomisation. Les analyses de tolérance, ont porté sur l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement en fonction du traitement reçu au cycle 1. Principaux amendements au protocole : - Compte-tenu de l'actualisation des données de la littérature, l'hypothèse de SSP du groupe placebo a été augmentée de 9,5 à 11 mois et celle du groupe expérimental de 13 à 15,5 mois entrainant une modification du HR attendu de 0,72 à 0,71 ; - Suppression de l'analyse intermédiaire de la SSP qui devait être réalisée après 224 évènements ; - Diminution du nombre d'évènements de SSP nécessaires pour l'analyse principal en raison de la modification des hypothèses de SSP et de la suppression de l'analyse intermédiaire.

Résultats :

◗ Effectifs

Au total, 449 patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) dans l'étude :
- 224 patients traités par ramucirumab et erlotinib,
- 225 patients traités par placebo et erlotinib.

A la date d'analyse finale de la SSP :
- 28,6% des patients du groupe ramucirumab et erlotinib et 19,1% des patients du groupe placebo et erlotinib recevaient encore le traitement.
- Les principales raisons de l'arrêt de traitement étaient la progression de la maladie pour 47,3% des patients traités par ramucirumab et erlotinib *versus* 64,4% des patients traités par placebo et erlotinib et l'apparition d'un effet indésirable pour 12,1% patients du groupe ramucirumab et erlotinib et pour 10,7% pour le groupe placebo et erlotinib.
- Le nombre de patients ayant arrêté l'étude pour cause de retrait de consentement était de 6,3% dans le groupe ramucirumab et erlotinib et 4,0% dans le groupe placebo et erlotinib.

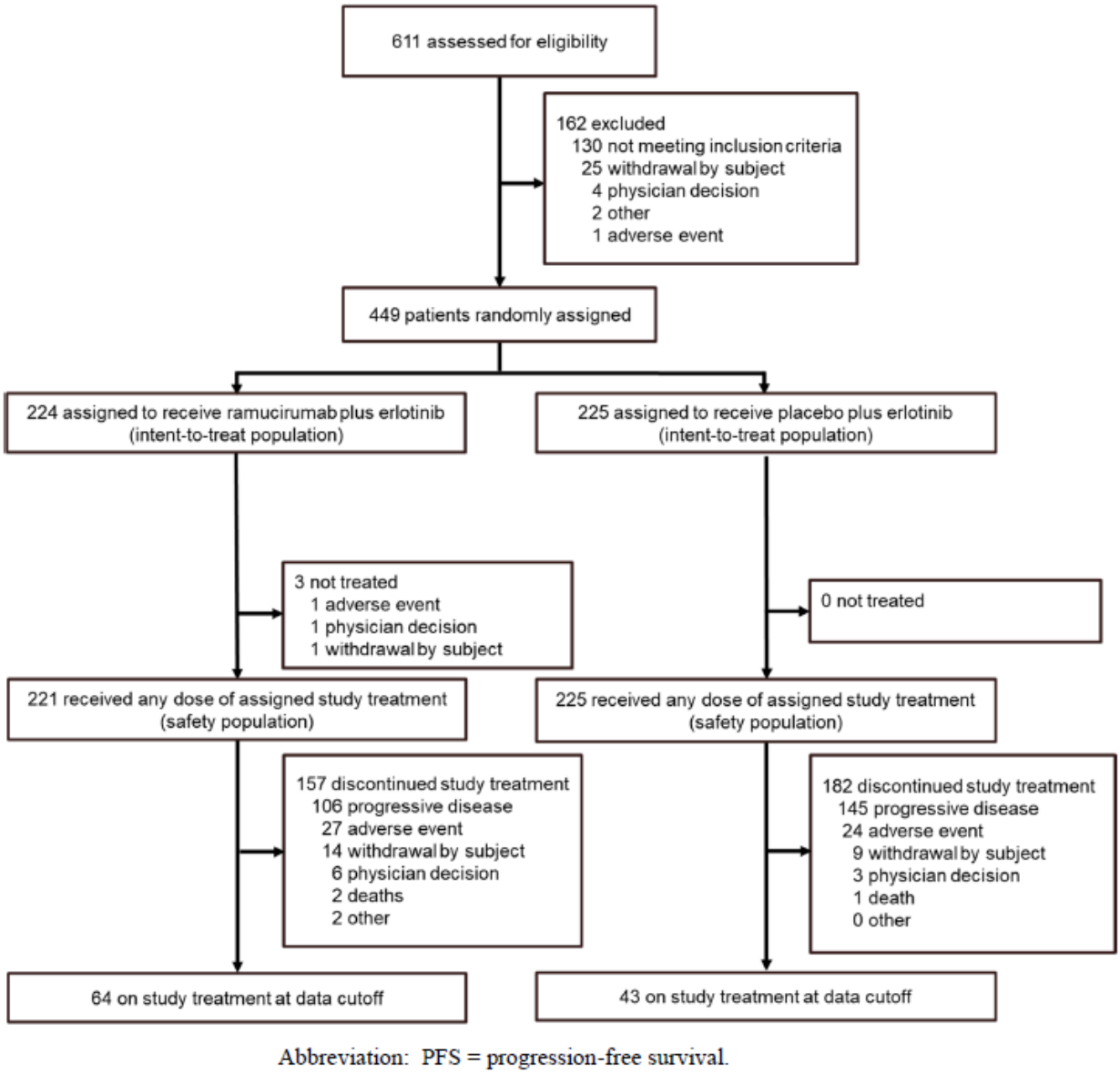


Figure 1. Diagramme du flux de l'étude RELAY

Le nombre de patients qui a eu au moins une déviation importante au protocole était similaire entre les deux groupes de traitement (22,3% des patients traités par ramucirumab et erlotinib *versus* 17,8% des patients traités par placebo et erlotinib). Ces déviations sont notamment dues à l'usage de traitement concomitant non autorisé et une stratification incorrecte des patients.

◗ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques des patients et de la maladie à l'inclusion étaient comparables dans les deux groupes de traitement et reflètent la population de patient avec un CBNPC métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR. A noter toutefois que l'étude n'a pas inclus les patients ayant des métastases cérébrales.

L'âge médian était de 65 ans (intervalle : 27 à 86 ans) dans le groupe ramucirumab et erlotinib et de 64 ans (intervalle : 23 à 89 ans) dans le groupe placebo et erlotinib. La plupart des patients étaient des femmes (62,9% *versus* 63,1%) et étaient majoritairement d'origine asiatique (76,8% *versus* 77,3%). Par ailleurs, c'est dans la population asiatique que la mutation EGFR est la plus fréquemment retrouvée. La majorité des patients étaient non-fumeurs (59,8% groupe ramucirumab et erlotinib *versus* 61,8% groupe placebo et erlotinib) et tous avaient un indice de performance ECOG 0 ou 1.

Tableau 1. Caractéristiques démographiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude RELAY (population ITT)

	Ramucirumab + Erlotinib (N = 224)	Placebo + Erlotinib (N =225)	Total (N =449)
Sexe, n(%)			
Homme	83 (37,1)	83 (36,9)	166 (37,0)
Femme	141 (62,9)	142 (63,1)	283 (63,0)
Age, ans			
Médian (étendue)	65,0 (27-86)	64,0 (23-89)	65,0 (23-89)
≤65, n(%)	102 (45,5)	114 (50,7)	216 (48,1)
≥65, n(%)	122 (54,5)	111 (49,3)	233 (51,9)
<70, n(%)	160 (71,4)	166 (73,8)	326 (72,6)
≥70, n(%)	64 (28,6)	59 (26,2)	123 (27,4)
<75, n(%)	195 (87,1)	196 (87,1)	391 (87,1)
≥75, n(%)	29 (12,9)	29 (12,9)	58 (12,9)
65 à < 75, n(%)	93 (41,5)	82 (36,4)	175 (39,0)
75 à < 85, n(%)	28 (12,5)	28 (12,4)	56 (12,5)
≥85, n(%)	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,4)
Race, n(%)			
Asiatique	172 (76,8)	174 (77,3)	346 (77,1)
Caucasien	52 (23,2)	48 (21,3)	100 (22,3)
Autre	0	2 (0,9)	2 (0,4)
Manquant	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Ethnicité, n(%)			
Hispanique ou latino	13 (5,8)	10 (4,4)	23 (5,1)
Non hispanique ou latino	150 (67,0)	160 (71,1)	310 (69,0)
Non reporté	61 (27,2)	55 (24,4)	116 (25,8)
Région géographique, n(%)			
Asie de l'est	166 (74,1)	170 (75,6)	336 (74,8)
Autre	58 (25,9)	55 (24,4)	113 (25,2)
Antécédent tabagique, n(%)			
Actuel	64 (28,6)	73 (32,4)	137 (30,5)
Jamais	134 (59,8)	139 (61,8)	273 (60,8)
Non connu	26 (11,6)	13 (5,8)	39 (8,7)
Indice de performance ECOG, n(%)			
0	116 (51,8)	119 (52,9)	235 (52,3)
1	108 (48,2)	106 (47,1)	214 (47,7)
Stade de la maladie au diagnostic			
Maladie métastatique	195 (87,1)	189 (84,0)	384 (85,5)
Autre	29 (12,9)	36 (16,0)	65 (14,5)
Diagnostic pathologique à l'inclusion			
Adénocarcinome pulmonaire	215 (96,0)	218 (96,9)	433 (96,4)
Cancer pulmonaire non à petites cellules	9 (4,0)	7 (3,1)	16 (3,6)
Maladie quantifiable, n(%)	223 (99,6)	225 (100,0)	448 (99,8)
Tumeur primaire présente, n(%)	205 (91,5)	205 (91,1)	410 (91,3)
Type de mutation EGFR, n(%)			
Délétion Exon 19	123 (54,9)	120 (53,3)	243 (54,1)
Substitution Exon 21 (L858R)	99 (44,2)	105 (46,7)	204 (45,4)
Autre	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Manquant	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Méthode détection mutation EGFR, n(%)			
THERASCREEN et COBAS	96 (42,9)	101 (44,9)	197 (43,9)
Autre (PCR et séquençage ADN)	127 (56,7)	124 (55,1)	251 (55,9)
Manquant	1 (0,4)	0	2 (0,2)

Abréviations : ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor

Les résultats sont présentés aux deux dates d'analyse prévues au protocole :

- Analyse principale en date du 16 octobre 2017 :
  - Analyse intermédiaire de futilité pour la SSP (critère de jugement principal) ;
- Analyse finale en date du 23 janvier 2019 :
  - Analyse finale pour la SSP (critère de jugement principal),
  - Analyse intermédiaire pour la SG (critère de jugement secondaire avec contrôle du risque alpha).

◗ Critère de jugement principal évalué par l'investigateur (population ITT)

A la date de l'analyse finale de la SSP, il a été observé 280 évènements de SSP dans la population ITT. Le suivi médian était de 20,7 mois (intervalle : 0,1-35,4 mois).
La médiane de SSP était de 19,4 mois dans le groupe ramucirumab et erlotinib et de 12,4 mois dans le groupe placebo et erlotinib soit, un gain de 7 mois, avec un HR = 0,591 ($IC_{95\%}$ = [0,461-0,760]), p<0,0001. Les principaux résultats de l'analyse principale de la SSP sont détaillés dans le tableau 2.

Tableau 2. SSP évaluée par l'investigateur (population ITT)

	Ramucirumab + Erlotinib (N = 224)	Placebo + Erlotinib (N =225)
Nombre d'évènements, n(%)	122 (54,5)	158 (70,2)
Nombre de patients censurés, n(%)	102 (45,5)	67 (29,8)
SSP médiane, mois ($IC_{95\%}$)	19,35 (15,38-21,55)	12,39 (10,97-13,50)
HR (IC95%) stratifié	0,591 (0,461-0,760)	
p-value Log-rank (bilatéral) stratifié	<0,0001	
Taux de SSP ($IC_{95\%}$)		
6 mois	84,3 (78,7-88,6)	79,9 (73,9-84,7)
12 mois	71,9 (65,1-77,6)	50,7 (43,7-57,3)
18 mois	52,4 (44,8-59,5)	34,5 (27,9-41,3)
24 mois	32,4 (24,5-40,5)	22,9 (16,8-29,7)
30 mois	21,7 (13,4-31,3)	11,3 (5,4-19,6)

Abréviations : HR = hazard ratio, $IC_{95\%}$ = Intervalle de confiance à 95%, SSP = survie sans progression

Les courbes de Kaplan Meier de SSP montrent une différence soutenue entre les deux groupes de traitement (Figure 2).

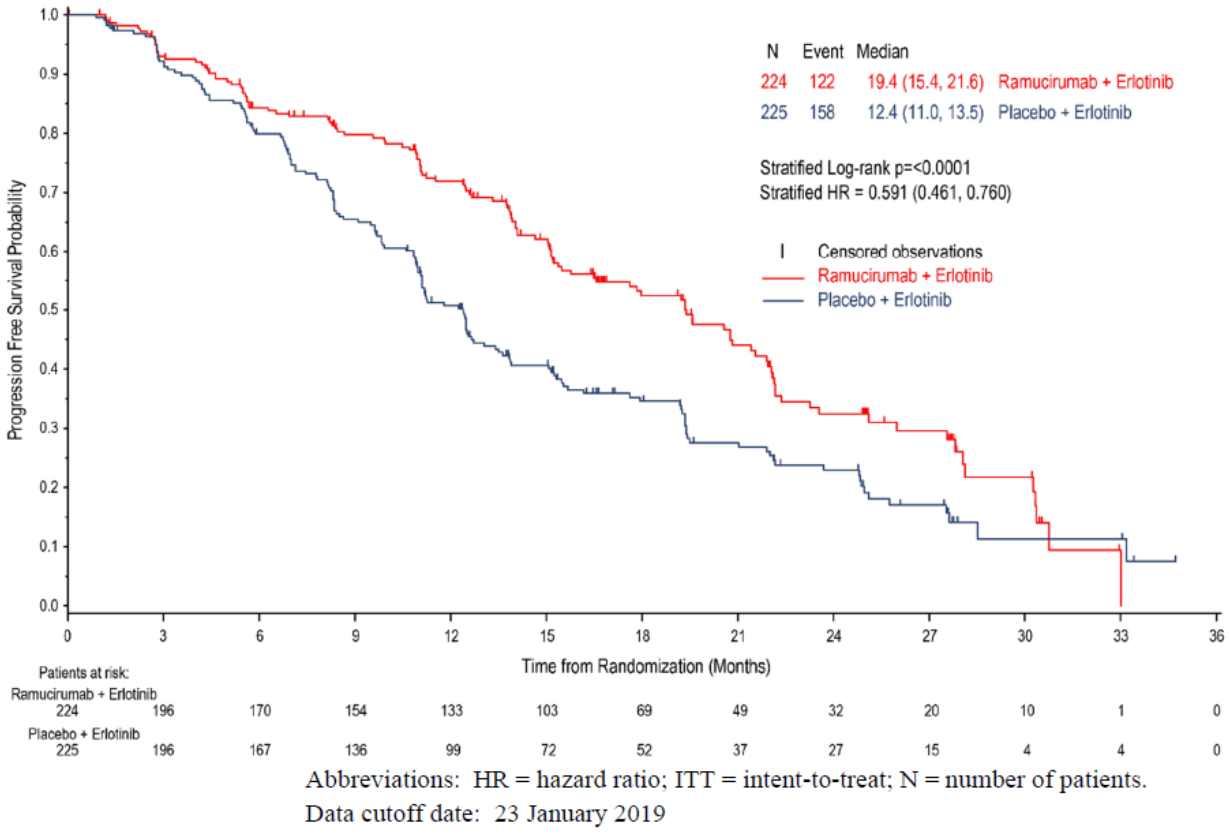


Figure 2. Courbe Kaplan Meier de la SSP évaluée par l'investigateur (population ITT)

Les analyses de sensibilité ont confirmé le résultat de l'analyse principale.

Les résultats de l'analyse principale ont été cohérents avec ceux de l'analyse en sous-groupes pré-spécifiée (incluant l'origine, le sexe, le statut tabagique et le type de mutation EGFR) excepté chez

les patients de 70 ans ou plus et chez les patients testés par une autre méthode de détection de la mutation EGFR que THERASCREEN ou COBAS (cf Annexe).

Par ailleurs, le critère de jugement principal a été également évalué un comité de relecture indépendant (CRI). La médiane de SSP évaluée par le CRI était de 16,5 mois dans le groupe ramucirumab et erlotinib et de 11,1 mois dans le groupe placebo et erlotinib soit, un gain de 5,4 mois, avec un HR = 0,671 ($IC_{95\%}$ = [0,518-0,869]), p=0,0022.

◗ Critère de jugement secondaire évalué par l'investigateur (population ITT)

A la date de l'analyse intermédiaire (23/01/2019), les résultats de la SG étaient immatures avec 79 décès avec un taux de censure à environ 80% (taux de maturité des données = 17,6%). Le HR de la SG a été calculé à 0,832 avec un $IC_{95\%}$ = [0,532-1,303], p=0,4209, non significatif.

◗ Autres critères de jugement exploratoires :

A date d'analyse du 23 janvier, les résultats des analyses exploratoires concernant la population ITT ont été résumées dans le tableau 3.

Tableau 3. Résultats des analyses exploratoires (population ITT)

	Ramucirumab + Erlotinib (N = 224)	Placebo + Erlotinib (N =225)
Taux de réponse objective, en % ($IC_{95\%}$)	76,3 (70,8-81,9)	74,7 (69,0-80,3)
Réponse complète (CR), en %	1,3	0,9
Réponse partielle (RP), en %	75,0	73,8
Maladie stable (SD), en %	18,8	20,9
Progression (PD), en %	1,3	2,7
Taux de contrôle de la maladie, en % ($IC_{95\%}$)	95,1 (92,3-97,9)	95,6 (92,9-98,2)
Temps médian jusqu'à détérioration du score total LCSS, en mois ($IC_{95\%}$)	NA (24,64-NA)	NA (18,23-NA)
Temps médian jusqu'à détérioration du score total ASBI, en mois ($IC_{95\%}$)	28,09 (24,64-NA)	NA (16,66-NA)
Score moyen de l'indice EQ-5D-5L à l'inclusion	0,838	0,860
Variation du score moyen de l'indice EQ-5D-5L à 30 jours de suivi après arrêt du traitement par rapport à l'inclusion	-0,060	-0,043
Médiane de Survie sans progression 2 (SSP2)	NA	NA
Nombre d'évènements, n(%)	61 (27,2)	79 (35,1)
Taux de patient censuré, en %	72,8	64,9
Temps médian jusqu'à détérioration de l'indice de performance ECOG par au moins 2 points, en mois ($IC_{95\%}$)	NA (NA-NA)	NA (NA-NA)
Temps médian jusqu'à apparition de métastases cérébrales, en mois ($IC_{95\%}$)	NA (NA-NA)	NA (NA-NA)
Nombre d'évènements, n(%)	2 (0,9)	8 (3,6)

Abréviations : NA = non atteinte, $IC_{95\%}$ = Intervalle de confiance à 95%

Les patients répondeurs au traitement ont été définis comme ceux ayant obtenu une réponse complète ou réponse partielle.

Tableau 4. Résultats des analyses exploratoires menées chez les patients répondeurs au traitement (population ITT)

	Ramucirumab + Erlotinib (N = 171)	Placebo + Erlotinib (N =168)
Durée de la réponse (DR) médiane en mois ($IC_{95\%}$)	17,97 (13,86-19,78)	11,07 (9,69-12,29)
Patients avec une DR ≥ 6 mois, %	87,3	77,1
Temps médian jusqu'à une réponse objective en mois	1,4	1,4

08.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude RELAY de manière exploratoire à l'aide de 2 questionnaires : ASBI et EQ-5D-5L, les résultats ont été décrits ci-dessus.
Bien que s'agissant d'une étude en double-aveugle, en l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha liée aux analyses multiples prévue au protocole, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

Les données de tolérance issues de l'étude RELAY ont été rapportées selon la classe de système organe (MedDRA).

Les effets indésirables très fréquents (≥1/10) rapportés chez les patients traités par ramucirumab en association avec l'erlotinib ont été des infections, des anémies, des céphalées et l'alopécie.

Les effets indésirables fréquents (≥1/100, <1/10) rapportés chez les patients traités par ramucirumab en association avec l'erlotinib ont été des hémorragies pulmonaires et des saignements gingivaux.

Les évènements indésirables liés au traitement de tout grade survenant avec une incidence ≥ 20% dans le groupe ramucirumab et erlotinib et ceux observés avec une forte incidence (au moins 5 points de différence) dans le groupe ramucirumab et erlotinib par rapport au groupe placebo et erlotinib ont été : hypertension artérielle (45,2% *versus* 12,0%), augmentation des ALAT (42,5% *versus* 31,1%), augmentation des ASAT (41,6% *versus* 25,8%), stomatite (41,6% *versus* 36,4%), alopécie (33,9% *versus* 19,6%), protéinurie (33,9% *versus* 8,4%), épistaxis (33,5% *versus* 12,0%), nausées (25,8% *versus* 19,6%), œdèmes périphériques (22,6% *versus* 4,4%), toux (21,7% *versus* 15,6%) et fièvre (21,3% *versus* 12,4%).

La proportion des évènements indésirables liés au traitement de grades ≥ 3 a été plus importante dans le groupe ramucirumab et erlotinib par rapport au groupe placebo et erlotinib (71,9% *versus* 53,8%).

La proportion d'infections de grades ≥ 3 a été plus importante dans le groupe ramucirumab et erlotinib par rapport au groupe placebo et erlotinib (17,2% *versus* 6,7%). En particulier, la proportion de dermatite acnéiforme de grade 3 a été plus importante dans le groupe ramucirumab et erlotinib par rapport au groupe placebo et erlotinib (14,9% *versus* 8,9%).

Le taux d'arrêt de traitement était similaire entre les deux bras de l'étude (13,1% *versus* 10,7%).

Le nombre de décès a été plus important dans le groupe expérimental que dans le groupe comparateur. Durant la phase de traitement de l'essai et la phase de suivi jusqu'à 30 jours après l'arrêt du traitement, 8 décès ont été observés dans le groupe traité par ramucirumab et erlotinib et 2 décès ont été observés dans le groupe traité par placebo et erlotinib. Un épisode d'hémothorax de grade 5 conduisant au décès a été observé chez un patient traité par ramucirumab et erlotinib, celui-ci a été considéré comme évènement indésirable lié au traitement. Aucun décès lié au traitement a été observé dans le groupe comparateur.

8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le laboratoire a fourni les données de tolérance issues du Plan de gestion des risques (PGR) version 9.1 en date du 20 juin 2019 de CYRAMZA (ramucirumab) rapportées à partir des données des essais cliniques et des données post-commercialisation.

Risques importants identifiés	- Évènements thromboemboliques artériels - Perforation gastro-intestinale - Évènements hémorragiques - Insuffisance hépatique / atteintes hépatiques - Encéphalopathie hépatique chez les patients ayant un CHC
Risques importants potentiels	- Infections graves secondaires à une neutropénie - Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible - Évènements cliniques sévères post-évènements thromboemboliques veineux - Toxicité pour la reproduction et le développement
Informations manquantes	- Aucune

8.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni le rapport de sécurité périodique actualisé (PSUR) couvrant la période du 22 avril 2018 au 21 avril 2019. Au cours de la période couverte par ce rapport aucune action significative n'a été prise.

Les réactions indésirables liées au traitement et identifiées au cours de la période couverte par le PSUR ont été de type hémangiome et microangiopathie thrombotique. Ces évènements indésirables liés au traitement n'ont pas été considérés comme étant de nature à modifier le rapport bénéfice / risque de CYRAMZA (ramucirumab).

8.3.4 Données issues du RCP

Les effets indésirables les plus graves associés au traitement par ramucirumab (en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie cytotoxique) ont été les perforations gastro-intestinales, les hémorragies gastro-intestinales sévères et les évènements thrombo-emboliques artériels.

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés chez les patients traités par ramucirumab en monothérapie sont des œdèmes périphériques, des hypertensions, des diarrhées, des douleurs abdominales, des céphalées, des protéinuries et des thrombocytopénies.

Les effets indésirables observées chez les patients traités par ramucirumab en monothérapie dans les essais cliniques de phase III (REGARD, REACH-2 et chez les patients avec une alpha-foetoprotéine ≥ 400 ng/mL dans REACH) ont été catégorisés en fonction de la classe de système d'organe (MedDRA) et de leurs fréquences d'apparition. Ainsi, les effets indésirables très fréquents (≥ 1/10) rapportés sont des thrombocytopénies, des céphalées, des hypertensions, des douleurs abdominales, des diarrhées, des protéinuries et des œdèmes périphériques.

Les effets indésirables observées chez les patients traités par ramucirumab en association avec une chimiothérapie ou avec l'erlotinib dans les études cliniques de phase III (RAINBOW, REVEL, RAISE et RELAY) ont été catégorisés en fonction de la classe de système d'organe (MedDRA) et de leurs fréquences d'apparition. Les effets indésirables rapportés chez les patients traités par ramucirumab en association au paclitaxel dans l'étude RAINBOW sont des leucopénies à caractère très fréquent (≥ 1/10) et des sepsis à caractère fréquent (≥ 1/100, <1/10). Les effets indésirables rapportés chez les patients traités par ramucirumab en association au docétaxel dans l'étude REVEL sont des inflammations de la muqueuse à caractère très fréquent (≥ 1/10) et des neutropénies fébriles à caractère fréquent (≥ 1/100, <1/10). Les effets indésirables rapportés chez les patients traités par ramucirumab en association à FOLFIRI dans l'étude RAISE sont des syndromes d'érythrodysesthésie palmo-plantaire à caractère fréquent (≥ 1/100, <1/10).

08.4 Données d'utilisation

Sans objet.

08.5 Résumé & discussion

Il s'agit d'une demande d'inscription de CYRAMZA (ramucirumab), 10 mg/mL solution à diluer pour perfusion sur la liste des spécialités agréées aux collectivités dans une nouvelle indication : en association avec l'erlotinib dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR).

Pour rappel, le laboratoire avait informé la Commission en 2016 de son souhait de non-prise en charge de CYRAMZA (ramucirumab) dans l'indication suivante : en association avec le docétaxel dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique dont la maladie a progressé après une chimiothérapie à base de sels de platine.

◗ Efficacité (dont qualité de vie)

La demande d'extension d'indication de CYRAMZA (ramucirumab) comme traitement de 1ère ligne du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) repose sur l'étude RELAY de phase III, randomisée, en double aveugle, réalisée chez 449 patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique, avec mutations activatrices de l'EGFR non précédemment traités, en association à l'erlotinib. Les patients inclus devaient avoir des anomalies moléculaires spécifiques activatrices de l'EGFR : tumeur porteuse d'au moins une des deux mutations connues pour être sensibles aux ITK anti-EGFR (délétion sur l'exon 19 ou mutation L858R sur l'exon 21). Les patients ont été randomisés (1 :1) pour recevoir soit le ramucirumab à la dose de 10 mg/kg toutes les deux semaines en association à l'erlotinib à la dose de 150 mg/jour soit le placebo à la dose de 10 mg/kg toutes les deux semaines en association à l'erlotinib à la dose de 150 mg/jour.

Les caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion ont été comparables dans les deux groupes de traitement. Plus de trois quarts des patients inclus dans l'essai étaient d'origine asiatique, population pour laquelle la mutation activatrice de l'EGFR est fréquente. Cependant les patients ayant des métastases cérébrales n'ont pas été inclus dans l'étude.

La supériorité du ramucirumab en association à l'erlotinib a été démontrée par rapport au placebo en association à l'erlotinib sur la médiane de survie sans progression (SSP) déterminée par l'investigateur (critère de jugement principal). Après un suivi médian de 20,7 mois, la médiane de SSP a été de 19,4 mois dans le groupe ramucirumab et erlotinib *versus* 12,4 mois dans le groupe comparateur, soit un gain absolu de 7 mois en faveur de l'association ramucirumab et erlotinib (HR = 0,591 ($IC_{95\%}$ = [0,461-0,760]), p<0,0001). Par ailleurs, l'analyse par un comité de relecture indépendant montre une médiane de SSP de 16,5 mois dans le groupe ramucirumab et erlotinib *versus* 11,1 mois dans le groupe comparateur, soit un gain de 5,4 mois en faveur de l'association ramucirumab et erlotinib (HR = 0,671 ($IC_{95\%}$ = [0,518-0,869]), p=0,0022).

Les données de l'analyse intermédiaire ne permettent pas de tirer de conclusion sur la SG en raison de l'immaturité des données. Une analyse finale est prévue quand les données seront matures (environ 300 évènements de SG).

De plus, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats de qualité de vie qui sont issues d'une analyse exploratoire.

◗ Tolérance

Dans l'ensemble, les évènements indésirables ont été conformes à ceux attendus pour les deux traitements de l'étude. Une proportion plus importante des évènements indésirables liés au traitement de grade ≥ 3 (infections, dermatite acnéiformes) a été rapportée dans le groupe ramucirumab et erlotinib. Cependant ces évènements ont été bien pris en charge par un ajustement de la posologie ou un arrêt du médicament. Etant donné la proportion d'arrêt de traitement similaire entre les deux groupes (13,1% *versus* 10,7%), l'ajout de ramucirumab n'a pas entrainé d'arrêt plus fréquent que l'erlotinib seul. Un décès dû à un hémothorax a été considéré comme un évènement

indésirable lié au traitement dans le bras expérimental. Aucun décès lié au traitement n'a été observé dans le bras comparateur.

Les données de tolérance issues de l'étude RELAY n'ont pas été jugées comme étant de nature à modifier le profil de tolérance déjà connu de CYRAMZA (ramucirumab).

Les données issues de la pharmacovigilance n'ont pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance susceptible de modifier le profil de tolérance connu de CYRAMZA (ramucirumab).

◗ Discussion

L'étude RELAY a démontré que le ramucirumab en tant que traitement de 1ère ligne des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC) métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR en association à l'erlotinib, un gain de survie sans progression (+7 mois évalué par l'investigateur et +5 mois évalué par le comité indépendant) par rapport à l'erlotinib seul avec un profil de tolérance acceptable. L'erlotinib a été utilisé à la posologie validée par l'AMM. Les patients inclus dans cette étude étaient atteints d'un CBNPC de type adénocarcinome (96,4%). La majorité des patients étaient métastatiques (environ 85%).
Néanmoins, la Commission souligne les points suivants :

- limitant la transposabilité des résultats en pratique courante :
  - les patients ayant des métastases cérébrales n'ont pas été inclus dans l'étude ;
  - la population incluse dans l'étude est majoritairement d'origine asiatique ;
- les déviations majeures au protocole ont concerné environ 20% des patients dans chacun des bras de l'étude ;
- les données de SSP évaluées par l'investigateur sont discordantes avec celles évaluées par le comité de relecture indépendant (gain de SSP de +7 mois *versus* +5 mois) ;
- le bénéfice de l'association ramucirumab et erlotinib en termes de SSP n'a pas été retrouvé dans les sous-groupes de patients âgés de 70 ou plus et chez ceux où la détection de la mutation EGFR a été réalisé par une autre méthode que THERASCREEN ou COBAS ;
- les données de SG étaient immatures lors de l'analyse intermédiaire, les résultats de l'analyse finale sont attendus ;
- la qualité de vie a été analysée de manière exploratoire ne permettant pas d'évaluer l'apport du ramucirumab. Le potentiel impact de CYRAMZA (ramucirumab) sur l'amélioration de la qualité de vie est minorée par le mode d'administration en perfusion intraveineuse toutes les deux semaines nécessitant une hospitalisation du patient ;
- une augmentation de la toxicité sous l'association ramucirumab + erlotinib en comparaison au groupe erlotinib seul marquée principalement par une incidence plus importante des évènements indésirables liés au traitement de grades 3 ou plus (infections).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.
En conséquence, CYRAMZA (ramucirumab) n'apporte pas de réponse au besoin médical partiellement couvert.

08.6 Programme d'études

Sans objet.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'arsenal thérapeutique du cancer du poumon a été récemment enrichi par des traitements spécifiques ciblant l'anomalie génomique, en première ligne de traitement.
Ainsi, la stratégie actuelle de prise en charge en première ligne et en présence d'une mutation de l'EGFR du CBNPC repose sur une monothérapie par inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) anti-EGFR administrée par voie orale (IRESSA (gefitinib), TARCEVA (erlotinib), GIOTRIF (afatinib) et VIZIMPRO (dacomitinib)).
En raison de la démonstration d'un gain en termes de survie globale par rapport à l'erlotinib et au gefitinib avec un profil de tolérance jugé acceptable, l'osimertinib constitue désormais l'option de choix de première ligne, lorsque l'utilisation d'un ITK anti-EGFR est envisagée. Il a été évalué chez des patients ayant des mutations EGFR portant sur la délétion sur l'exon 19, la mutation L858R sur l'exon 21 et la mutation T790M.

Place de CYRAMZA (ramucirumab) dans la stratégie thérapeutique :
En l'état actuel des données et dans l'attente des données de survie globale (données immatures lors de l'évaluation par la CT), la Commission considère que l'association ramucirumab + erlotinib est une option de traitement en 1ère ligne ou plus.
Toutefois, dans le contexte actuel, compte tenu des nouveaux développements en première ligne, sa place précise dans la stratégie thérapeutique reste à définir. La décision de prescrire CYRAMZA (ramucirumab) en association à l'erlotinib ou un inhibiteur de tyrosine kinase anti-EGFR doit prendre en compte les résultats d'efficacité, le profil de tolérance de chaque molécule et le choix du patient.
La commission rappelle que les patients ayant d'autres mutations EGFR que celles de la délétion sur l'exon 19 ou la mutation L858R sur l'exon 21 n'ont pas été évalués dans l'étude RELAY ayant étudié CYRAMZA (ramucirumab) en association à l'erlotinib.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

◗ Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est une maladie qui engage le pronostic vital.
◗ La spécialité CYRAMZA (ramucirumab) entre dans le cadre d'un traitement spécifique du CBNPC à visée curative.
◗ Le rapport efficacité/effets indésirables de CYRAMZA (ramucirumab) en association à l'erlotinib dans le traitement du CBNPC métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR est faible en raison de l'absence de gain démontré en termes de survie globale sur la base des données de l'analyse intermédiaire au regard du profil de tolérance de l'association (fréquence plus importante des évènements indésirables de grades 3 ou 4 avec l'association comparé à l'erlotinib seul).
◗ Il existe des alternatives médicamenteuses.
◗ Il s'agit d'un traitement de première ligne dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR (cf. rubrique 09 de l'avis).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :
- de la gravité du CBNPC avec mutation EGFR métastatique,
- de la faible prévalence de la mutation EGFR (10%),
- du besoin médical qui est considéré comme partiellement couvert,
- de l'impact non démontré sur la morbi-mortalité par rapport aux alternatives actuelles,
- de l'absence de donnée démonstrative de qualité de vie,
- de l'absence de donnée fournie permettant d'évaluer l'impact sur l'organisation des soins,

CYRAMZA (ramucirumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CYRAMZA (ramucirumab) est faible dans cette extension d'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :
- **de la démonstration d'une supériorité de l'association ramucirumab + erlotinib par rapport à l'erlotinib seul en termes de survie sans progression (gain évalué par l'investigateur à 7 mois, HR = 0,591 ($IC_{95\%}$ = [0,461-0,760]), p<0,0001 et par le comité de relecture indépendant à 5,4 mois, HR = 0,671 ($IC_{95\%}$ = [0,518-0,869]), p=0,0022) ;**
- **de l'absence de gain démontré en survie globale (immaturité des données lors de l'analyse intermédiaire) ;**
- **de l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie ;**
- **du profil de toxicité marqué principalement par une incidence plus importante des évènements indésirables liés au traitement de grades 3 ou plus (infections) avec l'association ramucirumab + erlotinib ;**

la Commission considère que CYRAMZA (ramucirumab) n'apporte pas une amélioration du service médical rendu (ASMR V) en association avec l'erlotinib dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR).

010.3 Population cible

La population cible de CYRAMZA (ramucirumab) est représentée par les patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique dont la tumeur présente des mutations activatrices de l'EGFR et non prétraités (première ligne).
Les derniers rapports de l'Institut National du Cancer (INCa), font état d'un nombre de patients incidents atteints d'un cancer du poumon égal à 46 363 nouveaux cas annuels en France, en 2012[11,12].
Parmi eux, environ 85% sont des cancers non à petites cellules (cohorte française de cancers pulmonaires KBP suivie en 2000)[13,14] soit 39 408 nouveaux cas par an.
Lors du diagnostic initial de la maladie, on estime à :
- 65% (25 600 patients) la part des stades IIIB et IV non opérables,
- 35% (13 800 patients) la part du stade localisé, éligible à une prise en charge initiale chirurgicale ou radiothérapeutique, mais dont 2 sur 5 vont récidiver (5 520 patients) et seront éligibles à un traitement systémique.

Ainsi, 31 120 patients sont donc potentiellement éligibles à un traitement de 1ère ligne pour un cancer du poumon de stade IIIB et IV. La présence d'une mutation activatrice de l'EGFR est retrouvée en France dans environ 10% des cas de CBNPC[15].

Ainsi, on peut estimer la population cible de CYRAMZA (ramucirumab) en première ligne à environ 3 100 patients par an.

[11] Institut de veille sanitaire, Francim, Inserm CépiDc, Hôpitaux de Lyon, Institut national du cancer. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer entre 1980 et 2012. 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.
[12] Defossez G et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Synthèse. Saint-Maurice : Santé publique France, 2019.
[13] F. Blanchon F et al. Epidémiologie du cancer bronchique primitif pris en charge dans les centres hospitaliers généraux français. Etude KBP-2000-CPHG du Collège des Pneumologues des Hôpitaux Généraux (CPHG). Rev Mal Respir 2002; 19:727-34.
[14] INCa. Recommandations professionnelles. Cancer du poumon : Prise en charge thérapeutique du cancer du poumon non à petites cellules. Septembre 2010.
[15] Institut National du Cancer (INCa). Mutations de l'EGFR dans le cancer du poumon : mise en évidence d'une cible moléculaire permettant un accès spécifique aux thérapies ciblées. Rapport février 2010. http://www.ecancer.fr/publications/71-soins/554-mutations-de-legfr-dans-le-cancer-du-poumon-mise-en-evidence-dune-ciblemoleculaire- permettant-un-acces-specifique-aux-therapies-ciblees.

011 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 11 mars 2020 Date d'adoption : 1er avril 2020
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentations concernées	CYRAMZA 10 mg/mL, solution à diluer pour perfusion 1 flacon en verre de 10 ml (CIP : 34009 550 002 7 3) 2 flacons en verre de 10 ml (CIP : 34009 550 002 8 0) 1 flacon en verre de 50 ml (CIP : 34009 550 002 9 7)
Demandeur	LILLY FRANCE
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 19/12/2014 Extension d'indication dans le cancer bronchique à non petites cellules métastatique avec mutations activatrices EGFR : 23/01/2020 Date des rectificatifs et teneur : Sans objet.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament en réserve hospitalière (RH) Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Code ATC	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Agents antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XC Anticorps monoclonaux L01XC21 Ramucirumab

Résultats des analyses exploratoires sur la survie sans progression (population ITT)

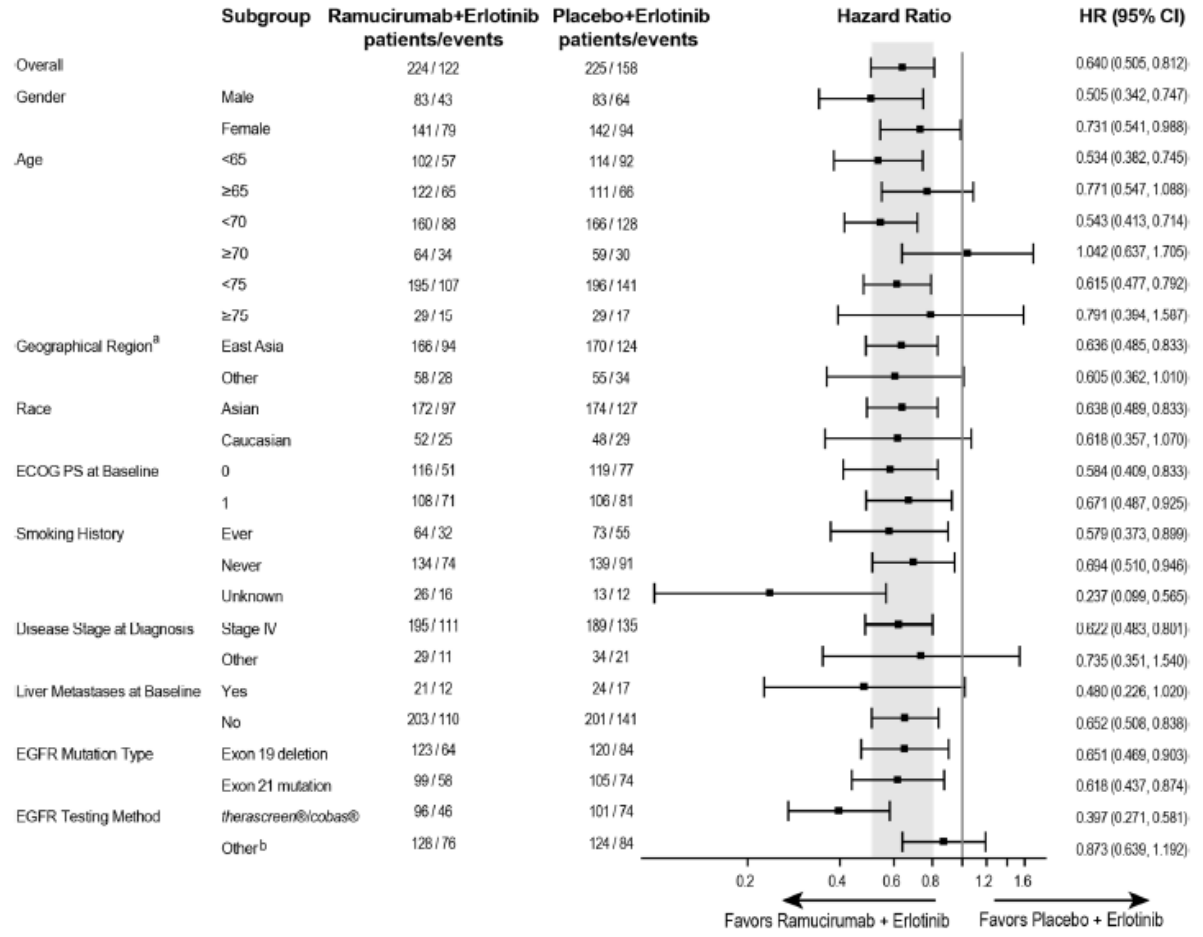


Figure 3. Analyses en sous-groupes de la survie sans progression (date de gel de la base : 23 janvier 2019 ; population ITT) : source rapport d'étude clinique