



RAMUCIRUMAB (CYRAMZA®)

1. CONTEXTE

Deux études de phase 3 concernant l'utilisation du ramucirumab dans l'adénocarcinome de l'estomac avancé ou l'adénocarcinome avancé de la jonction ont été publiées dans le Lancet ou dans le Lancet Oncology.

RAINBOW est une étude de phase 3 randomisée, en double aveugle, publiée dans le Lancet Oncology, comparant le ramucirumab en association avec le paclitaxel au paclitaxel associé au placebo. 665 patients atteints de cancers gastriques ou des adénocarcinomes de la jonction traités en deuxième ligne après une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine ont été inclus. La survie globale était significativement plus élevée dans le bras ramucirumab vs placebo. Elle passe de 7,3 mois semaines à 9,6 mois donc une augmentation de la médiane de survie de 2,3 mois. Les effets secondaires de grade 3 sont augmentés de 5% dans le groupe ramucirumab.

REGARD est une étude de phase 3 randomisée, en double aveugle, publiée dans le Lancet, comparant l'association de soins de support associées au ramucirumab ou à un placebo. 355 patients atteints de cancers gastriques ou des adénocarcinomes de la jonction traités en deuxième ligne après une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine ont été inclus. La survie globale était significativement plus élevée dans le bras ramucirumab vs placebo. Elle passe de 3,8 à 5,2 mois. Les effets secondaires à part l'hypertension étaient assez similaires dans les 2 groupes.

Une étude de phase 3 concernant l'utilisation du ramucirumab dans le cancer du poumon non à petites cellules résistant aux sels de platine en association avec le docétaxel.

REVEL : Etude de phase 3 prospective, randomisée et en double aveugle. Cancer du poumon non à petites cellules métastatique résistant aux sels de platine en association avec le docétaxel. Les cancers mutés ALK ou EGFR doivent être traités auparavant et en priorité par les traitements appropriés. Dans une étude de phase 3 randomisée et en double aveugle. 1253 patients étaient randomisés pour recevoir du docétaxel associé à un placebo ou au ramucirumab. Une augmentation significative de survie a été remarquée dans le groupe ramucirumab. Celle-ci reste cependant modeste 10,5 vs 9,1 mois.

Une étude de phase 3 dans le cancer du côlon métastasé (KRAS/NRAS muté ou non) ayant progressé après une première ligne de traitement par bevacizumab, oxaliplatine et fluoropyrimidine.

RAISE : Etude de phase 3 prospective, randomisée et en double aveugle.

Cancer du côlon métastatique (KRAS muté ou non) ayant progressé après une première ligne de traitement par bevacizumab, oxaliplatine et fluoropyrimidine. 1072 patients inclus recevant un traitement par irinotecan, fluoropyrimidine et ramucirumab ou irinotecan, fluoropyrimidine et placebo. Il existe une augmentation significative de survie dans le groupe ramucirumab. 13,3 vs 11,7 mois. La médiane de survie est faible d'autant plus qu'il y a des cancers Kras wild type inclus. Un autre effet secondaire : l'hypothyroïdie a été constatée.

A noter que :

Les patients ayant un indice fonctionnel ECOG ≥ 2 ont été exclus des études pivots ; on ne dispose donc d'aucune information sur la sécurité et l'efficacité de Cyramza dans cette population de patients.



2. INDICATION

Cyramza, en association avec le paclitaxel est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer gastrique ou un adénocarcinome de la jonction gastro-oesophagienne dont la maladie a progressé après une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine.

Cyramza en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer gastrique avancé ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-oesophagienne 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.

Cyramza en association avec le docétaxel est indiqué dans le cancer du poumon non à petites cellules métastatique résistant aux sels de platine en association avec le doxetaxel.

Cyramza est indiqué dans le cancer du côlon métastatique (KRAS/NRAS muté ou non) ayant progressé après une première ligne de traitement par bevacizumab, oxaliplatine et fluoropyrimidine.

Niveau d'évidence: IA

Magnitude du bénéfice clinique: grade 2

3. MÉCANISME D'ACTION

Le récepteur du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) de type 2 est le médiateur-clé de l'angiogenèse induite par le VEGF. Le ramucirumab est un anticorps humain dont l'action bloque spécifiquement le récepteur du VEGF de type 2 et empêche ainsi la liaison des VEGF-A, VEGF-C et VEGF-D. Le ramucirumab inhibe ainsi l'activation du récepteur du VEGF de type 2 stimulée par le ligand et ses composants de signalisation en aval, dont les protéines kinases activées par les mitogènes p44/p42, neutralisant la prolifération et la migration des cellules endothéliales humaines induites par le ligand.

4. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

La dose du ramucirumab en association avec le paclitaxel ou en monothérapie est de 8 mg/kg les jours toutes les 2 semaines.

La dose recommandée de paclitaxel est de 80 mg/m² administrée en perfusion intraveineuse de 60 minutes environ les jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 28 jours.

Le ramucirumab s'administre avant le paclitaxel.

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

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



5. SURVEILLANCE

- La tension artérielle des patients doit être surveillée avant chaque administration de ramucirumab et traitée selon le tableau clinique.
- Une surveillance de l'apparition ou de l'aggravation d'une protéinurie pendant le traitement par ramucirumab doit être mise en place pour tous les patients. Si la protéinurie effectuée au moyen d'une bandelette réactive est $\geq 2+$, un prélèvement d'urine doit être effectué sur 24 heures.

6. INTERRUPTION DU TRAITEMENT ET ADAPTATION DU DOSAGE

- Le traitement par ramucirumab doit être interrompu temporairement en cas d'hypertension sévère jusqu'au contrôle par une prise en charge médicale. Le traitement par ramucirumab doit être arrêté définitivement en cas d'hypertension grave sur le plan médical ne pouvant être contrôlée en toute sécurité par des antihypertenseurs.
- Le traitement par ramucirumab doit être interrompu temporairement si la protéinurie est ≥ 2 g/24 heures. Lorsque la protéinurie repasse sous la barre des 2 g/24 heures, le traitement doit être repris à une dose réduite (6 mg/kg toutes les 2 semaines). Une deuxième réduction de la posologie (à 5 mg/kg toutes les 2 semaines) est recommandée si la protéinurie est de nouveau ≥ 2 g/24 heures. Le traitement par ramucirumab doit être arrêté définitivement si la protéinurie est > 3 g/24 heures ou en cas de syndrome néphrotique.
- Le traitement par ramucirumab doit être interrompu temporairement pendant au moins 4 semaines avant une opération chirurgicale non urgente. Le traitement par ramucirumab doit être interrompu temporairement en cas de complications de la cicatrisation jusqu'à cicatrisation complète de la plaie.
- Arrêt définitif devant des événements thrombo-emboliques artériels (ETA) sévères.
- Arrêt définitif devant des saignements sévères.
- Arrêt définitif devant des perforations gastro-intestinales.
- Arrêt définitif devant des réactions liées à la perfusion. (ELP)
- Interruption du traitement chez les patients développant des fistules.
- Aucune réduction de dose n'est recommandée chez les patients de plus de 65 ans
- Aucune étude formelle n'a été effectuée avec Cyramza chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Selon les données cliniques, aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. On ne dispose d'aucune donnée concernant l'administration de ramucirumab chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance calculée de la créatinine < 30 ml/min). Aucune réduction de la dose n'est recommandée.
- Aucune étude formelle n'a été effectuée avec Cyramza chez des patients atteints d'insuffisance hépatique. On ne dispose d'aucune donnée concernant l'administration du ramucirumab à des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère. Aucune réduction de la dose n'est recommandée. Le ramucirumab doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une cirrhose hépatique sévère (Child-Pugh classe B ou C), une cirrhose avec encéphalopathie hépatique, des ascites cliniquement importantes dues à une cirrhose, ou un syndrome hépato-rénal. Chez ces patients, le ramucirumab ne doit être utilisé que si les effets bénéfiques potentiels du traitement sont supérieurs au risque potentiel d'évolution en insuffisance hépatique.

7. MODE D'ADMINISTRATION

Après dilution, Cyramza est administré par perfusion intraveineuse pendant environ 60 minutes. Il ne doit pas être administré en injection intraveineuse massive ou en bolus. La durée de perfusion requise est d'environ 60 minutes.



8. EFFETS SECONDAIRES

Les effets indésirables les plus fréquents observés chez les patients traités par ramucirumab ont été :

- fatigue/asthénie,
- neutropénie
- leucopénie,
- diarrhée
- épistaxis
- hypertension

Les effets secondaires les plus graves sont :

- Des événements thrombo-emboliques artériels (ETA) graves, parfois mortels, notamment infarctus du myocarde, arrêt cardiaque, accident vasculaire cérébral et ischémie cérébrale, ont été signalés lors des études cliniques.
- Le ramucirumab est un anti-angiogénique qui accroît le risque de perforation gastro-intestinale.
- Le ramucirumab est un anti-angiogénique qui accroît le risque de saignement sévère.
- Des effets liés à la perfusion ont été signalés lors des études cliniques avec le ramucirumab. La majorité des événements se sont produits pendant ou après la première ou la deuxième perfusion de ramucirumab. Les patients doivent être surveillés pendant la perfusion afin d'identifier tout signe d'hypersensibilité. Les symptômes incluent : rigidité/tremblements, douleurs dorsales/spasmes, douleur et/ou oppression thoracique, frissons, bouffées vasomotrices, dyspnée, respiration sifflante, hypoxie et paresthésie. Les cas graves se manifestent par des symptômes tels que bronchospasme, tachycardie supraventriculaire et hypotension.
- Une augmentation de l'incidence d'hypertension sévère a été rapportée chez les patients traités par ramucirumab par rapport à ceux traités par placebo. Dans la plupart des cas, l'hypertension a été contrôlée avec un traitement anti-hypertenseur classique. Les patients présentant une hypertension non contrôlée ont été exclus des essais cliniques : le traitement par ramucirumab ne doit pas être initié chez ces patients tant que leur hypertension pré-existante n'est pas contrôlée.

9. CONTRE-INDICATIONS

- Grossesse
- Allaitement
- Contraception chez les hommes et les femmes jusque 3 mois après le dernier traitement par ramucirumab
- Intolérance au médicament

10. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (EMA EUROPEAN MEDECINES AGENCY)

Autorisation de mise sur le marché le 19 décembre 2014.

11. CONDITIONS DE DÉLIVRANCE

Réservé à l'usage hospitalier.

Médicament réservé aux médecins expérimentés dans l'utilisation des anticancéreux.



12. RÉFÉRENCES

1. Wilke H, Muro K, et al Ramucirumab plus Paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (Rainbow): a double blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Oct; 15(11):1224-35.
2. Fuchs CS, Tomasek J, et al Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2014 Jan 4;383(9911):31-9.
3. http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002573/WC500149164.pdf.
4. <http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/fda-ramucirumab>
5. Garon EB, Ciuleanu TE, et al Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2014 Aug 23;384(9944):665-73.
6. Tabernero J, Yoshino T, et al Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015 May;16(5):499-508.

Groupe de travail

Dr Carole BAUER	chargée de la rédaction de la présente recommandation médecin-spécialiste, oncologue
Dr Carlo BOCK	coordinateur du groupe de travail, membre du Conseil scientifique et médecin-spécialiste, oncologue
Dr Guy BERCHEM	médecin-spécialiste, oncologue
M Yves BRUCH	membre du Conseil scientifique et pharmacien auprès du CMSS
Mme Jacqueline GENOUX-HAMES	pharmacienne auprès de la Direction de la Santé
Dr Serge MEYER	médecin-spécialiste, oncologue
Dr Stefan RAUH	médecin-spécialiste, oncologue
Dr Michel UNTEREINER	médecin-spécialiste, oncologue

Les membres ont déclaré leurs conflits d'intérêts potentiels.