

Indication AMM

http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002532/WC500139484.pdf

- **Cancer colorectal métastatique (CCRm)** de l'adulte, résistant ou ayant progressé après un traitement à base d'oxaliplatine, **en association au FOLFIRI** (irinotécan/5 FU/acide folinique)

AMM européenne ■ 01/02/2013

Avis de la transparence ■ 24/07/2013

Agrément aux collectivités ■ 05/12/2013

Liste en sus ■ 05/12/2013

SMR important//ASMR inexistante (V) dans la prise en charge du CCRm résistant ou ayant progressé après un traitement à base d'oxaliplatine.

Traitement spécifique du cancer à visée curative. Rapport efficacité/effets indésirables important. Il existe des alternatives médicamenteuses. **Traitement de seconde intention.**

Intérêt de santé publique : au vu des données disponibles issues uniquement d'un essai en association au protocole FOLFIRI vs FOLFIRI, montrant une **amélioration modeste** de la médiane de survie globale et de la survie sans progression (1,4 mois et 2,2 mois) ainsi qu'une amélioration du taux de réponse objective, au prix d'une **toxicité non négligeable** (fréquence des arrêts de traitement 2 fois plus élevée (26,8% vs 12,1%)), l'impact supplémentaire attendu en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie **ne peut être que très faible.**

Transposabilité des résultats à la pratique clinique non assurée car **absence de données cliniques** sur :

- comparaison Zaltrap® en association vs **Avastin®** en association (pour environ 70% des patients de l'essai, Avastin® en association serait le comparateur actuellement recommandé).

- efficacité du traitement selon la présence ou non de la **mutation KRAS** dans la tumeur.

En l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique.

Pertinence scientifique

► Etude **Velour** (Van Cutsem et al. 2012) : Etude de phase III randomisée en double aveugle comparant l'aflibercept au placebo, tous 2 associés à une chimiothérapie avec irinotécan (protocole FOLFIRI) chez des patients, atteints d'un CCRm en échec à une chimiothérapie à base d'oxaliplatine, avec ou sans bévacizumab. Attribution du traitement stratifiée en fonction de l'indice de performance ECOG (0 vs 1 vs 2) et en fonction d'un traitement antérieur avec bévacizumab. Critère de jugement principal = survie globale. **1 226 patients** inclus : âge médian = 61 ans ; 97,8% avec ECOG de 0 ou 1 et 30,4% ayant reçu du bévacizumab dans les schémas thérapeutiques antérieurs à base d'oxaliplatine.

Dans le groupe aflibercept/FOLFIRI vs placebo/FOLFIRI :

- Sur l'ensemble des patients inclus :

Médiane de **survie globale** (critère principal) plus longue : 13,5 mois versus 12,1 mois soit un gain absolu de 1,4 mois (HR = 0,81 IC₉₅, 34% : [0,71 - 0,93]).

Médiane de **survie sans progression** plus longue : 6,90 mois versus 4,67 mois (HR=0,75 IC_{99,99%} [0,57 - 0,99]), soit un gain absolu de 2,23 mois.

Efficacité selon la mutation KRAS au niveau de la tumeur inconnue. Idem pour qualité de vie

- En fonction des facteurs de stratification, l'effet sur la survie globale :

- a été inférieur chez les patients ayant déjà reçu antérieurement du bévacizumab en comparaison à ceux n'en ayant pas reçu sans mise en évidence d'une hétérogénéité de l'effet du traitement.

- plus important chez les patients ayant un ECOG bas

Effets indésirables : Fréquence des arrêts de traitement plus élevée dans le groupe aflibercept : 26,8% versus 12,1%. De même les événements de G ≥ 3 étaient plus fréquents : diarrhée, hypertension, asthénie, stomatite et ulcération, déshydratation.

► **Recommandations ESMO 2016** (Van Cutsem et al. 2016)

Références bibliographiques

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 (2004). FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. J Clin Oncol; 22(2):229-37

Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatinbased regimen. J Clin Oncol 2012; 30:3499-3506.

Van Cutsem, E., A. Cervantes, R. Adam, A. Sobrero, J. H. Van Krieken, D. Aderka, E. Aranda Aguilar, et al. 2016. "ESMO Consensus Guidelines for the Management of Patients with Metastatic Colorectal Cancer." Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology 27 (8): 1386–1422. doi:10.1093/annonc/mdw235.