

# Le ramucirumab et ses indications : état des lieux sur le développement d'un anti-angiogénique de dernière génération

Daphné Morel, Loïc Verlingue, David Malka

Institut Gustave Roussy, Villejuif, France

[<david.malka@gustaveroussy.fr>](mailto:david.malka@gustaveroussy.fr)

**Mots-clés :** Angiogenèse, Cancer gastrique, Cancer colorectal, Cancer bronchique non à petites cellules, Anticorps thérapeutiques, VEGFR2

**Le ramucirumab est un anticorps monoclonal ciblant spécifiquement le VEGFR2, acteur principal de l'activation de l'angiogenèse tumorale. Pendant une dizaine d'années, le ramucirumab a été évalué sur un très large panel de types histologiques et selon plusieurs modalités d'association. Malgré ce développement à grande échelle, les autorisations d'accès au ramucirumab sont vivement débattues en Europe, et particulièrement en France. Nous présentons dans ce dossier un aperçu du développement du ramucirumab et des phases III à grands effectifs rapportées récemment, permettant d'appréhender le débat institutionnel pour l'autorisation et le remboursement du ramucirumab en France.**

## Contexte

La dérégulation de l'angiogenèse est centrale dans le développement et le maintien des cancers. Depuis maintenant plus d'une décennie, l'administration de nouveaux traitements anti-angiogéniques a bouleversé à plusieurs reprises les pratiques cliniques, tout en affinant la description des voies biologiques de l'angiogenèse. C'est pourquoi le ramucirumab, anticorps monoclonal humanisé de dernière génération, a été développé avec la particularité de cibler spécifiquement le domaine extracellulaire du VEGFR (*vascular endothelial growth factor receptor*) de type 2 (également appelé KDR/FLK1). Cette spécificité le différencie de ses prédécesseurs

aux actions biologiques plus diffuses : le bévacicumab et l'aflibercept ciblent un ou plusieurs types de VEGF circulant(s), n'empêchant cependant pas la liaison d'autres ligands activateurs sur leurs récepteurs (par exemple PDGF). Les régorafénib, sunitinib et autres sorafénib, s'affranchissent de cette limite en inhibant les domaines kinases intracellulaires des récepteurs du VEGF, au prix toutefois d'une toxicité non négligeable.

Il a été montré que le VEGFR2 est central dans la transmission d'un signal pro-angiogénique efficace, contrairement au VEGFR1 [1]. Inhiber spécifiquement le domaine extracellulaire du VEGFR2 permettrait donc de gagner en spécificité et de limiter les toxicités habituelles des anti-angiogéniques.

Avec un total de 61 essais cliniques en avril 2016 (clinicaltrials.gov), le ramucirumab est un exemple de développement à large échelle suivant un schéma d'évaluation classique par phase I, II puis III. Depuis 2010, six phases III internationales ont évalué le ramucirumab en deuxième ligne de traitement pour des cancers métastatiques de différentes histologies (REACH, REVEL, ROSE, REGARD, RAINBOW et RAISE). Son profil d'efficacité s'est révélé notamment dans les adénocarcinomes œso-gastriques, recto-coliques et bronchiques non à petites cellules.

## Phases précoces de développement

La phase I occidentale, publiée en 2010 mais présentée en congrès à partir de 2006, concernait 37 patients traités en escalade de dose [2]. La demi-vie du ramucirumab était d'environ 8 à 12 jours. Les caractéristiques cinétiques de la molécule étaient variables d'un patient à l'autre. La dose de ramucirumab saturant sa clairance était de 8 mg/kg, administrée une fois par semaine dans cette étude. Cependant, la dose retenue pour le développement ultérieur fut de 8 mg/kg tous les 14 jours. Les toxicités détectées étaient de type vasculaire et il n'a pas été rapporté de surcroît de toxicité hématologique, comme ce fut observé dans les études d'association aux cytotoxiques présentées ci-après. De nombreuses phases II et III ont impliqué un large panel de types histologiques avec ou sans association à des cytotoxiques. Les études comparatives avec les plus grands effectifs sont rapportées dans le [tableau 1](#).

## Essais cliniques de validation

### Adénocarcinomes œso-gastriques

- **RAINBOW** [3]

Il s'agit d'un essai de phase III ayant randomisé 665 patients atteints d'adénocarcinome oeso-gastrique *en deuxième ligne*, quel que soit leur statut HER2. Le ramucirumab ou le placebo était associé au paclitaxel, sans cross-over autorisé. L'association expérimentale a permis d'obtenir une survie globale médiane de 9,6 mois contre 7,4 mois avec paclitaxel et placebo (HR = 0,807; IC95 = [0,678-0,962] ; p = 0,017). Cela a été confirmé par une survie sans progression (SSP) médiane de 4,4 mois contre 2,9 mois pour le groupe paclitaxel + placebo (HR = 0,635 ; IC95 = [0,536-0,752] ; p < 0,0001). Les toxicités hématologiques de type neutropénie (54 % vs. 31 %), thrombopénie (13 % vs. 6 %) et anémie (39 % vs. 36 %) ainsi que l'hypertension artérielle (24 % vs. 5 %) étaient plus fréquentes dans le groupe traité par ramucirumab plus paclitaxel.

L'étude de qualité de vie des patients ayant participé à l'essai RAINBOW, récemment publiée, est en faveur d'une bonne tolérance au ramucirumab [4]. De tous les effets testés dans le questionnaire QLQ-C30, seule la diarrhée a été significativement plus fréquemment reportée par les patients du groupe ramucirumab + paclitaxel. Les auteurs recommandent donc une information préalable des patients sur cet effet secondaire, associée à une prise en charge adaptée (*figure 1*).

- **REGARD** [5]

Les 355 patients de l'étude REGARD ont été randomisés (2:1) entre ramucirumab en monothérapie (8 mg/kg toutes les 2 semaines) ou placebo, après échec d'une première ligne de traitement associant au moins un sel de platine et du 5 FU, pour un adénocarcinome oeso-gastrique avancé ou métastatique. Une augmentation tout juste significative de la survie globale a été montrée pour le groupe ramucirumab, avec une médiane de 5,2 mois contre 3,8 mois (HR = 0,776 ; IC95 = [0,603-0,998] ; p = 0,047). La SSP médiane était de 2,1 mois dans le groupe ramucirumab contre 1,3 mois dans le groupe placebo (HR = 0,483 ; IC95 = [0,376-0,620] ; p < 0,0001). Hormis un taux d'hypertension plus élevé dans le groupe traité (16 % vs. 8 %), la tolérance était similaire dans les deux groupes (*figure 2*).

### **Adénocarcinomes colorectaux : RAISE** [6]

Cet essai a fait le pari de l'efficacité du ramucirumab associé au FOLFIRI en deuxième ligne de traitement des adénocarcinomes colorectaux. Les patients devaient avoir rechuté pendant ou dans les 6 mois après un traitement par FOLFOX

associé au bévacicumab, l'anti-angiogénique de référence dans cette indication. Avec 1 072 patients randomisés quel que soit leur statut mutationnel, cet essai a permis d'augmenter la survie médiane à 13,3 mois contre 11,7 mois pour le bras FOLFIRI + placebo (HR = 0,844 ; IC95 = [0,730-0,976] ; p = 0,0219).

Le bénéfice en SSP a également été en faveur du ramucirumab (HR = 0,793 ; IC95 = [0,697-0,903] ; p = 0,0005). Le profil des toxicités hématopoïétiques sévères ( $\geq$  grade 3) se confirme avec cet essai qui rapporte 38 % de neutropénies contre 23 % ainsi que 11 % d'hypertension contre 3 % dans le groupe placebo (*figure 3*).

### **Carcinomes bronchiques non à petites cellules : REVEL [7]**

L'étude REVEL a permis de randomiser 1 253 patients atteints de carcinome bronchique non à petites cellules ayant progressé pendant ou après une première ligne de traitement par chimiothérapie à base de platine, associé ou non au bévacicumab, à l'exclusion des patients traités par un inhibiteur d'EGFR. Ces patients ont reçu du docétaxel associé au ramucirumab ou au placebo. La combinaison expérimentale a permis d'atteindre une survie globale médiane de 10,5 mois contre 9,1 pour le groupe docétaxel plus placebo (HR = 0,86 ; IC95 = [0,75-0,98] ; p = 0,023). De la même manière, la SSP médiane a été allongée à 4,5 mois contre 3 mois (HR = 0,76 ; IC95 = [0,68-0,86] ; p < 0,0001). Les toxicités étaient légèrement augmentées dans le groupe ramucirumab en ce qui concerne la neutropénie (12 % vs. 9 %, dont fébrile 7 % vs. 5 %) et la fatigue (*figure 4*).

### **Carcinomes hépatocellulaires : REACH [8]**

La particularité de cet essai est d'avoir testé le ramucirumab en deuxième ligne après le sorafénib, un inhibiteur de tyrosine kinase aux effets anti-angiogéniques. Le défi était grand puisqu'à ce jour, aucun médicament n'a montré de bénéfice de survie en seconde ligne après échec du sorafénib dans les carcinomes hépatocellulaires à un stade avancé. Toutefois la biologie des carcinomes hépatocellulaires semble très dépendante du VEGF.

Dans cet essai de phase III, randomisé, multicentrique, en double aveugle contre placebo, regroupant 154 centres dans 27 pays, le ramucirumab a permis d'augmenter la survie sans progression (HR = 0,63 ; IC95 = [0,52-0,75] ) mais pas la survie globale (HR = 0,87 ; IC95 = [0,72-1,05]). Un effet plus significatif a été observé dans le sous-groupe défavorable des patients ayant une  $\alpha$ foetoprotéine élevée ( $\geq$  400 ng/mL), qui reste à démontrer dans une étude dédiée (*figure 5*).

### **Carcinomes mammaires : ROSE/TRIO-12 [9]**

L'effet des traitements anti-angiogéniques précédemment évalués dans les carcinomes mammaires métastatiques a été jusque-là modeste. Les patientes ayant un cancer du sein métastatique HER2 négatif n'ayant pas reçu de traitement cytotoxique pour leur maladie avancée ont été randomisées pour recevoir du docétaxel associé ou non au ramucirumab. Sur les 1 144 patientes incluses dans cette phase III, le gain en survie globale n'a pas été statistiquement significatif (27,3 mois vs. 27,2 mois, HR = 1,01 ; p = 0,915), tout comme pour la SSP (9,5 mois vs. 8,2 mois ; HR = 0,88 ; p = 0,077). Les toxicités accrues sous traitement par ramucirumab étaient la fatigue, l'hypertension et la neutropénie fébrile, pour les plus importantes (*figure 6*).

### **Méta-analyse [14]**

Une méta-analyse a été récemment publiée concernant les 10 plus grands essais comparatifs d'évaluation du ramucirumab. Cette méta-analyse a montré, en faveur du ramucirumab, un bénéfice en survie globale [HR = 0,87 ; IC95 = [0,82-0,93] ; I<sup>2</sup> = 0 %] et en SSP (HR = 0,74 ; IC95 = [0,66-0,82] ; I<sup>2</sup> = 67,4 %). Les toxicités sévères (≥ grade 3) les plus fréquentes étaient la neutropénie (33,43 %), la fatigue (12,08 %), la leucopénie (10,59 %), l'hypertension (8,99 %) et l'insuffisance hépatique (8,74 %) (*figure 7*).

## **Accès au ramucirumab en routine**

Sur le plan international, l'accès au ramucirumab suit un schéma à 2 vitesses. D'un côté, la FDA a déjà autorisé sur le territoire américain l'utilisation de la molécule dans 3 localisations, s'appuyant sur les données des phases III significatives :

- Adénocarcinome gastrique (depuis novembre 2014), seul ou en association au paclitaxel ;
- Carcinome bronchique non à petites cellules métastatique (depuis décembre 2014), en association au docétaxel ;
- Adénocarcinome colorectal métastatique (depuis avril 2015), en association au FOLFIRI.

En revanche, du côté européen, l'EMA accorde avec difficulté la double-AMM au ramucirumab (monothérapie et association au paclitaxel) dans l'adénocarcinome œso-gastrique en décembre 2014, avec 7 états membres (dont la France) se

positionnant contre l'AMM en monothérapie. Les indications retenues sont donc en combinaison au paclitaxel [...] ou en monothérapie chez les patients inéligibles à un traitement par paclitaxel. Seul l'adénocarcinome œso-gastrique fait l'objet d'une AMM pour le ramucirumab en Europe.

Par ailleurs, plus d'un an après cette autorisation, le tarif du ramucirumab n'est pas encore fixé en France. La Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS), dans son avis du 17 juin 2015, a évalué le service médical rendu (SMR) comme modéré pour le ramucirumab en association au paclitaxel, en lui confiant une amélioration du service médical rendu à V (absence d'ASMR). En monothérapie, le SMR a été considéré insuffisant.

La réticence de la HAS porte sur les points suivants :

- un défaut de stratification sur le statut HER2 dans la conduite des essais cliniques ;
- une significativité statistique limitée en monothérapie en termes de survie globale (HR = 0,776 ; IC95 = [0,603-0,998] ; p = 0,047) ;
- une inadéquation entre la population visée par l'indication d'AMM en monothérapie (patients inéligibles au paclitaxel) et les critères d'inclusion de l'essai pivot REGARD (patients potentiellement éligibles au paclitaxel) ;
- une utilisation du placebo comme comparateur dans l'essai REGARD, malgré l'utilisation en routine du paclitaxel, de l'irinotécan en monothérapie, ou du FOLFIRI dans cette indication.

Dans ce contexte, le laboratoire a souhaité retirer sa demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités en France, pour son indication en monothérapie, et ne sera donc pas remboursé dans cette indication.

Le retard au remboursement du ramucirumab est une exception en comparaison aux habitudes de facilitation de l'accès aux thérapies ciblées en France. Actuellement, seulement 80 patients ont pu bénéficier du traitement dans le cadre des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) françaises, précédant l'AMM européenne. En conséquence, les recours thérapeutiques en deuxième ligne des adénocarcinomes œso-gastriques demeurent, pour le moment, fatalement en dehors du cadre de l'AMM.

## Perspectives

Le développement du ramucirumab est toujours en cours avec plusieurs études d'association. Une étude de phase III (RAINFALL) a pour objectif de démontrer l'utilité du ramucirumab en première ligne de traitement des adénocarcinomes œso-gastriques localement avancés ou métastatiques. Le ramucirumab est administré dans cette étude à la dose de 8 mg/kg à J1 et J8, associé au cisplatine (80 mg/kg) tous les 21 jours et à la capécitabine (1 000 mg/kg) en deux prises par jour pendant 2 semaines sur 3 (NCT02314117). Le ramucirumab est également testé dans des phases plus précoces en association à des composés innovants comme d'autres anti-angiogéniques (NCT02597036) ou des immunothérapies (NCT02572687). La tolérance et l'efficacité intéressantes du ramucirumab en association à la chimiothérapie constituent une piste prometteuse pour ces nouvelles études.

## Références

- [1](#) Rahimi N. VEGFR-1 and VEGFR-2: two non-identical twins with a unique physiognomy. *Front Biosci* 2006.
- [2](#) Spratlin JL, *et al.* Phase I pharmacologic and biologic study of ramucirumab (IMC-1121B), a fully human immunoglobulin G1 monoclonal antibody targeting the vascular endothelial growth factor receptor-2. *J Clin Oncol* 2010.
- [3](#) Wilke H, *et al.* Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo 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 ; 15 : 1224-35.
- [4](#) Al-Batran SE, *et al.* Quality-of-life and performance status results from the phase 3 RAINBOW study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2016.
- [5](#) Fuchs CS, *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 ; 383 : 31-9.
- [6](#) Tabernero J, *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 ; 16 : 499-508.
- [7](#) Garon EB, *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 ; 384 : 665-73.

[8](#) Zhu AX, *et al.* Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015 ; 16 : 859-70.

[9](#) Mackey JR, *et al.* Primary results of ROSE/TRIO-12, a randomized placebo-controlled phase III trial evaluating the addition of ramucirumab to first-line docetaxel chemotherapy in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2015 ; 33 : 141-8.

[10](#) Yoon, *et al.* Ramucirumab (RAM) plus FOLFOX as front-line therapy (Rx) for advanced gastric or esophageal adenocarcinoma (GE-AC): Randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial. ASCO 2014 ; Abst 4004.

[11](#) Doebele RC, *et al.* Phase 2, randomized, open-label study of ramucirumab in combination with first-line pemetrexed and platinum chemotherapy in patients with nonsquamous, advanced/metastatic non-small cell lung cancer. *Cancer* 2015 ; 121 : 883-92.

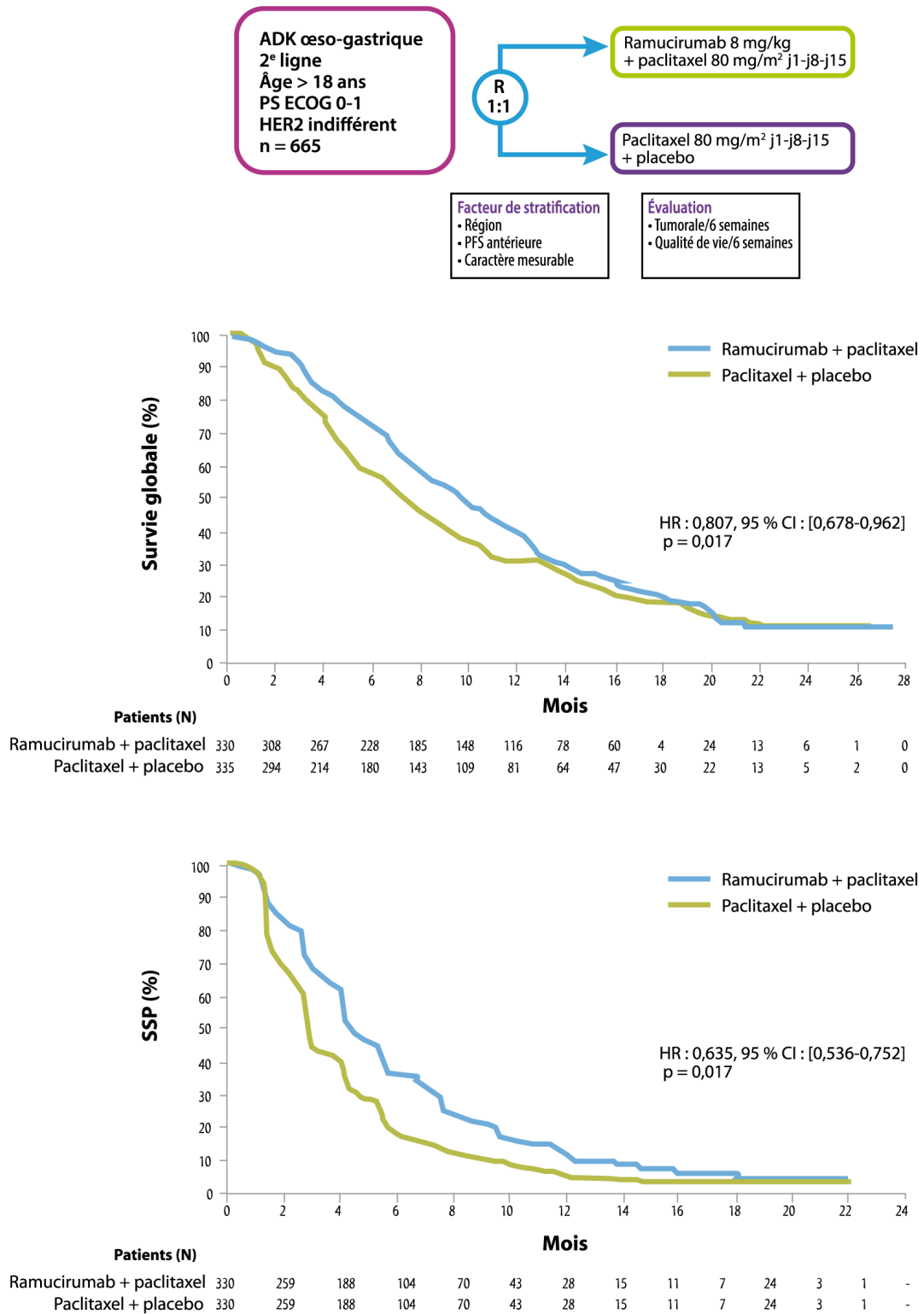
[12](#) Yardley, *et al.* Final results of a phase 2 study of ramucirumab (RAM) plus eribulin (E) versus E in advanced metastatic breast cancer (MBC). ASCO 2014 ; Abst 1035.

[13](#) Hussain M, *et al.* A randomised non-comparative phase II trial of cixutumumab (IMC-A12) or ramucirumab (IMC-1121B) plus mitoxantrone and prednisone in men with metastatic docetaxel-pretreated castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer* 2015 ; 51 : 1714-24.

[14](#) Wang K, *et al.* The impact of ramucirumab on survival in patients with advanced solid tumors: A systematic review and meta-analysis of randomized II/III controlled trials. *Clin Drug Investig* 2016.



# Illustrations



**Figure 1.** Schéma de l'étude et courbes de survie globale et survie sans progression de l'essai RAINBOW.

ADK œso-gastrique  
2<sup>e</sup> ligne  
Âge 24-87 ans  
PS ECOG 0-1  
HER2 indifférent  
n = 355

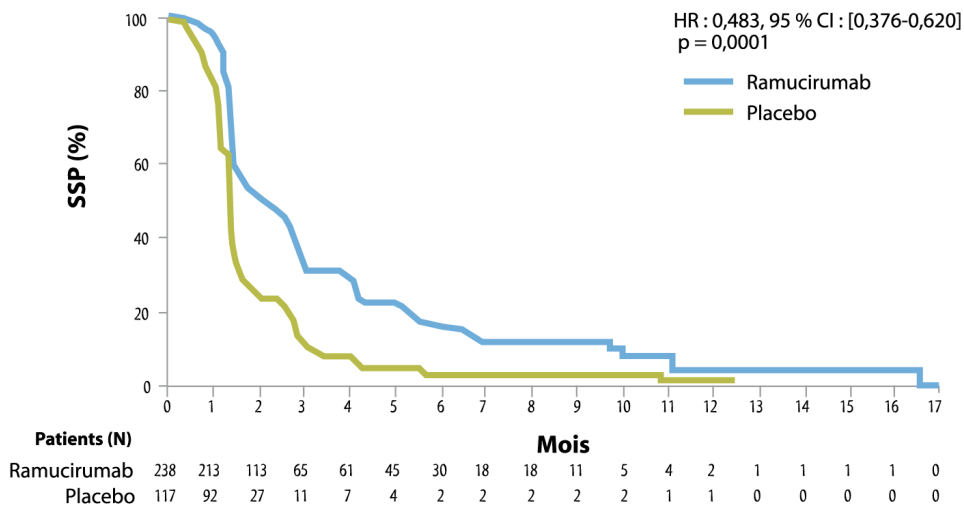
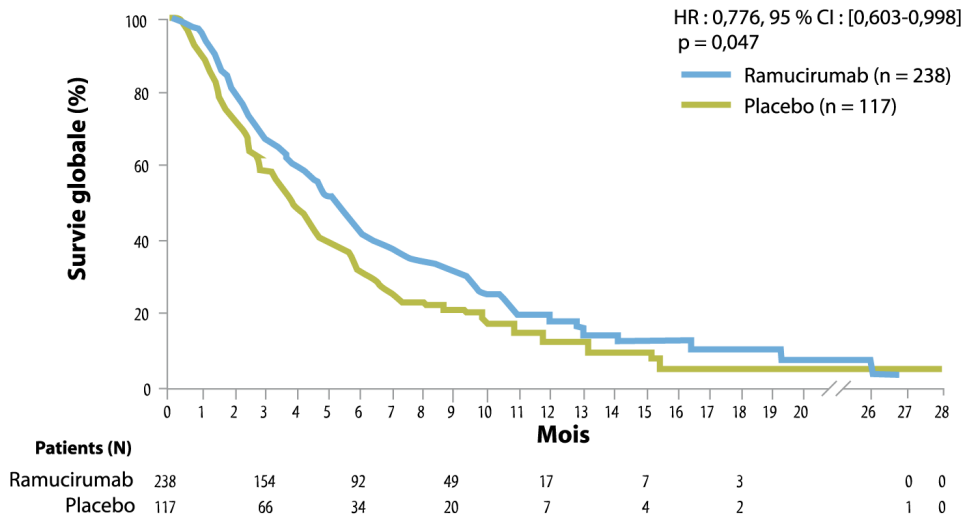
R  
2:1

Ramucirumab 8 mg/kg

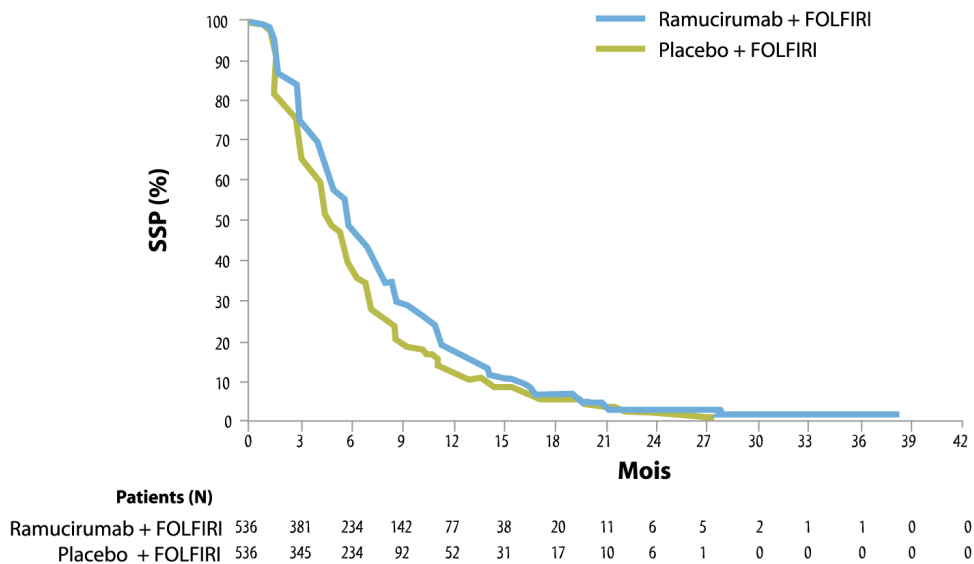
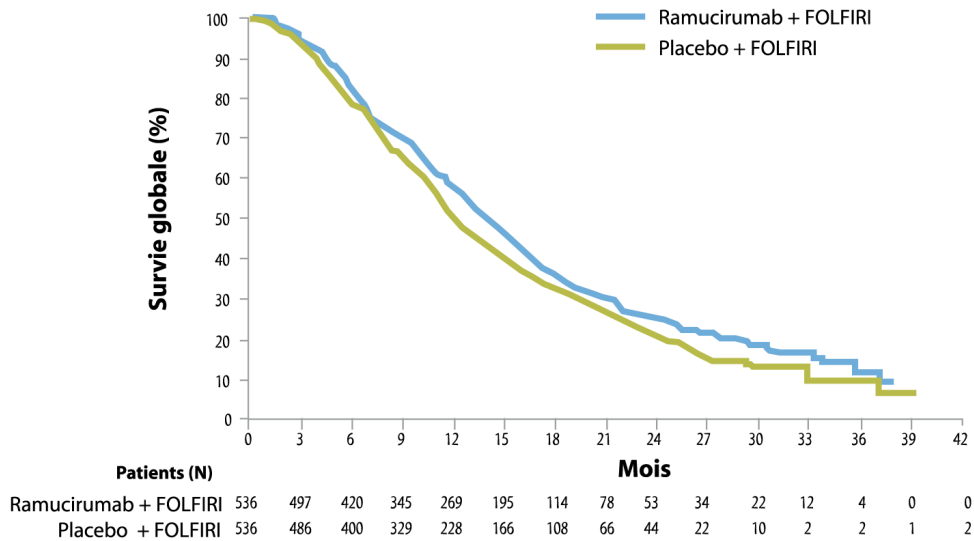
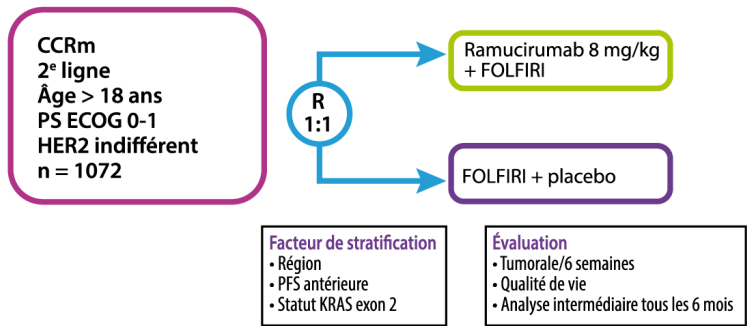
Placebo

Évaluation

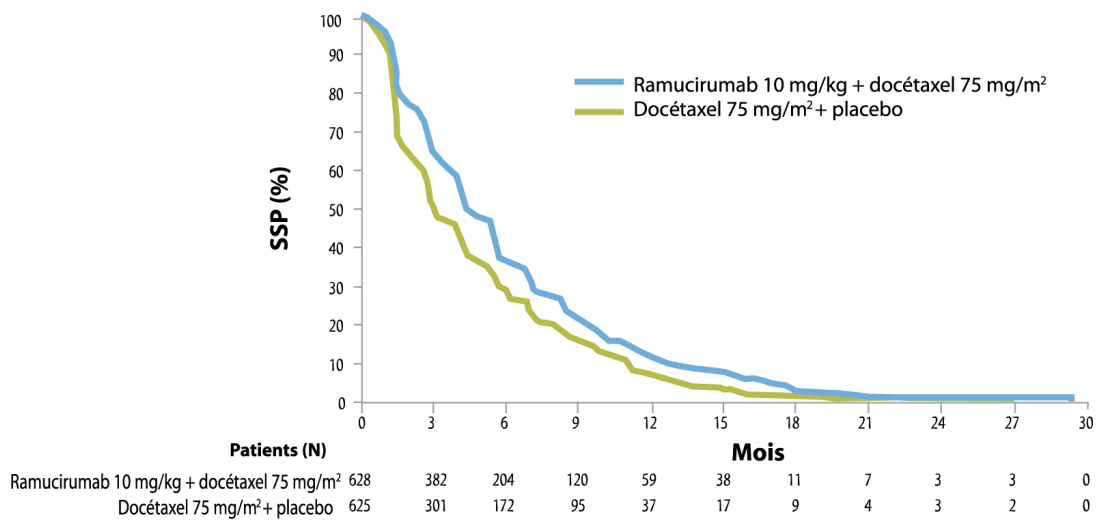
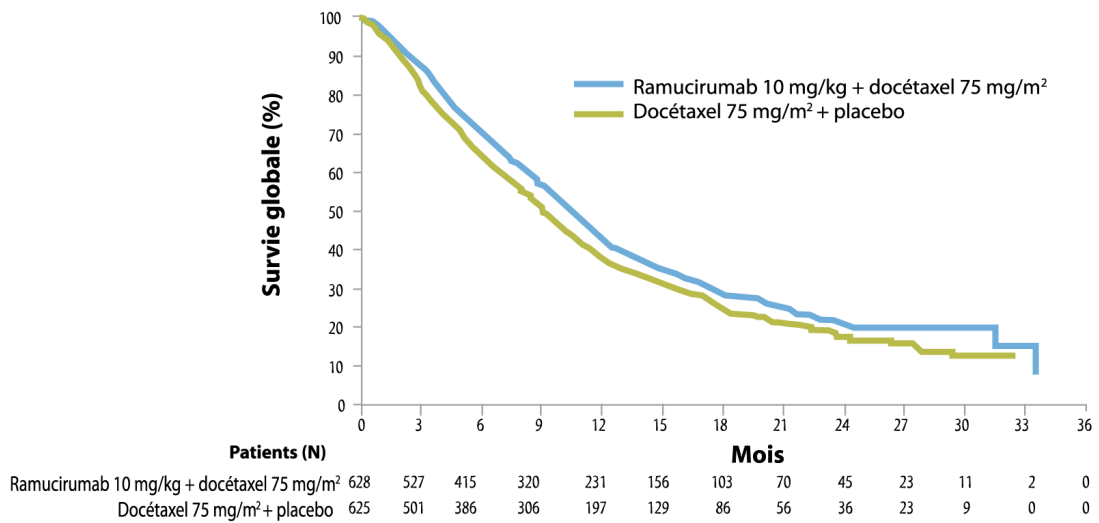
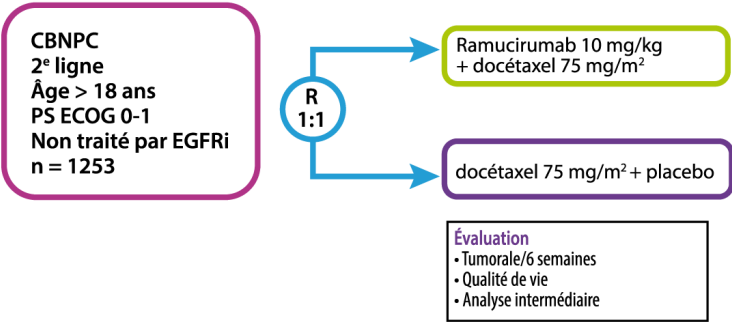
- Tumorale/6 semaines
- Qualité de vie/6 semaines
- Analyse intérimaire de futilité



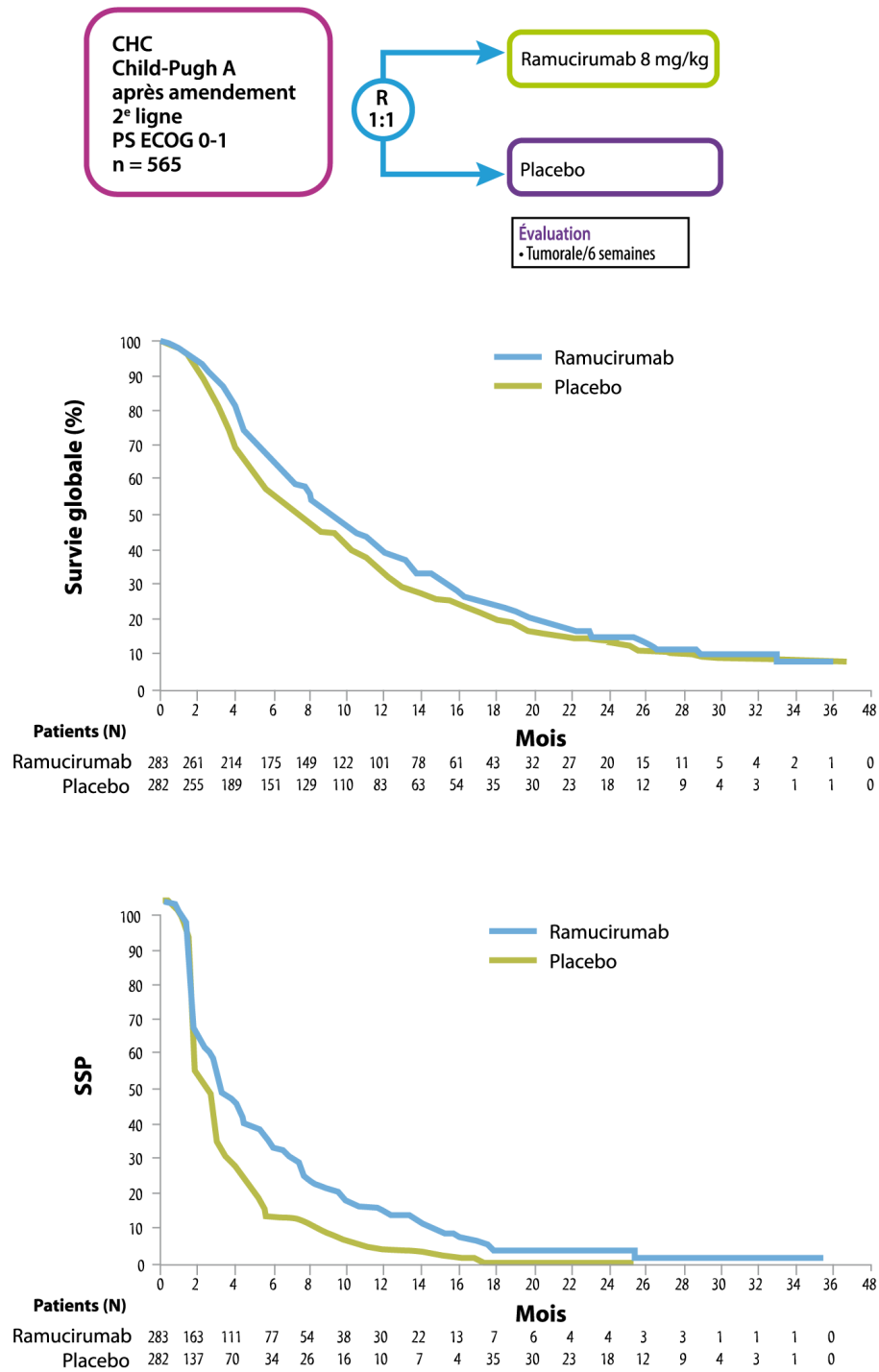
**Figure 2.** Schéma de l'étude et courbes de survie globale et survie sans progression de l'essai REGARD.



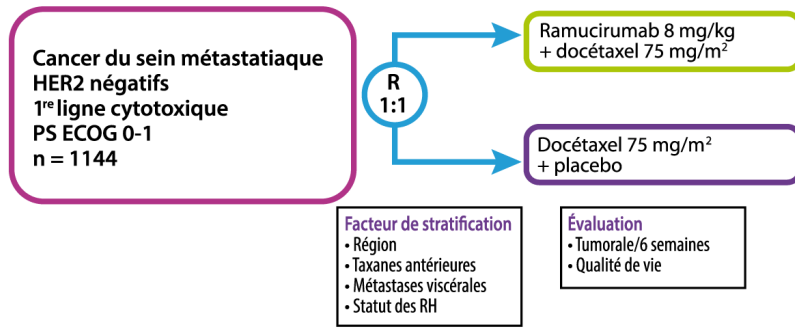
**Figure 3.** Schéma de l'étude et courbes de survie globale et survie sans progression de l'essai RAISE (FOLFIRI : 180 mg/m<sup>2</sup> irinotecan + 400 mg/m<sup>2</sup> leucovorin + 400 mg/m<sup>2</sup> fluorouracil puis 2 400 mg/m<sup>2</sup> sur 48 h).



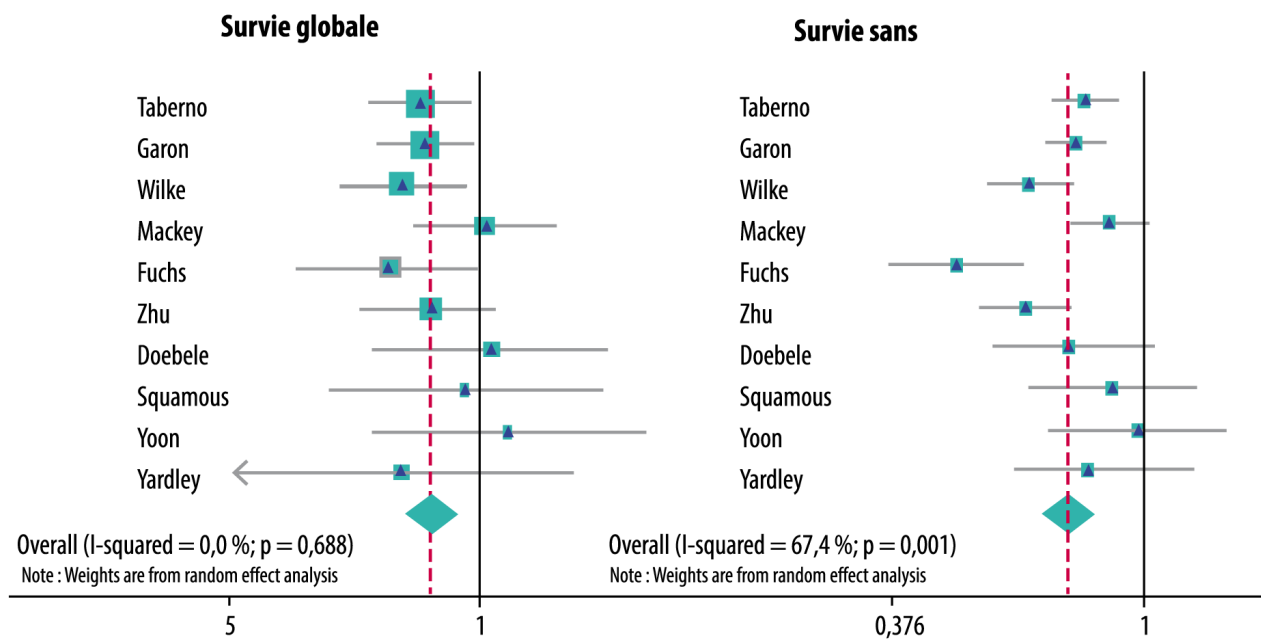
**Figure 4.** Schéma de l'étude et courbes de survie globale et survie sans progression de l'essai REVEL.



**Figure 5.** Schéma de l'étude et courbes de survie globale et survie sans progression de l'essai REACH.



**Figure 6.** Schéma de l'étude de l'essai ROSE/TRIO-12.



**Figure 7.** Survie globale et survie sans progression dans la méta-analyse.

**Tableau 1. Principales études comparatives du ramucirumab**

Essai Auteurs	Histologie	Phase/ Double aveugle	Schema Posologie	Comparateur	N	Survie globale médiane HR (IC95)	Survie sans progression médiane HR (IC95)
RAINBOW <sup>3</sup> Wilke <i>et al.</i>	Adénocarcinome gastrique	3 Oui	Paclitaxel + Ramu (8 mg/kg)	Placebo	330 + 335	9,6 vs 7,4 mois [0,81 (0,68 ; 0,96)]	4,4 vs 2,9 mois [0,63 (0,54 ; 0,75)]
REGARD5 Fuchs <i>et al.</i>	Adénocarcinome gastrique	3 Oui	BSC + Ramu (8 mg/kg)	Placebo	238 + 117	5,2 vs 3,8 mois 0,78 (0,60 ; 1,00)	2,1 vs 1,3 mois [0,48 (0,38 ; 0,62)]
Yoon <i>et al.</i> <sup>10</sup>	Adénocarcinome gastrique, oesophagien	2 Oui	mFOLFOX6 + Ramu (8 mg/kg)	Placebo	84 + 84	11,7 vs 11,5 mois 1,08 (0,73 ; 1,58)	6,7 vs 6,4 mois [0,98 (0,69 ; 1,37)]
RAISE <sup>6</sup> Tabernero <i>et al.</i>	Cancer colorectal	3 Oui	FOLFIRI + Ramu (8 mg/kg)	Placebo	536 + 536	13,3 vs 11,7 mois [0,84 (0,73 ; 0,98)]	5,7 vs 4,5 mois [0,79 (0,70 ; 0,90)]
REVEL <sup>7</sup> Garon <i>et al.</i>	CBNPC	3 Oui	Docetaxel + Ramu (10 mg/kg)	Placebo	628 + 625	10,5 vs 9,1 mois [0,86 (0,75 ; 0,98)]	4,5 vs. 3 mois [0,76 (0,68 ; 0,86)]
Doebele <i>et al.</i> <sup>11</sup>	CBNPC	2 Non	Ramu (10 mg/kg) + Pem + Carb ou Cis	NA	69 + 71	10,4 vs 13,9 mois [1,03 (0,74 ; 1,42)]	7,2 vs 4,6 mois [0,75 (0,55 ; 1,03)]
ROSE/TRIO-12 <sup>9</sup> Mackey <i>et al.</i>	Cancer du sein	3 Oui	Docetaxel + Ramu (10 mg/kg)	Placebo	759 + 385	27,3 vs 27,2 mois [1,01 (0,83 ; 1,23)]	9,5 vs 8,2 mois [0,88 (0,75 ; 1,01)]
Yardley <i>et al.</i> <sup>12</sup>	Cancer du sein	2 Non	Eribulin + Ramu 10 mg/kg)	NA	71 + 70	13,5 vs 11,5 mois [0,80 (0,50 ; 1,30)]	4,4 vs 4,1 mois [0,80 (0,60 ; 0,82)]
REACH <sup>8</sup> Zhu <i>et al.</i>	CHC	3 Oui	BSC + Ramu (8 mg/kg)	Placebo	283 + 282	9,2 vs 7,6 mois [0,87 (0,72 ; 1,05)]	2,8 vs 2,1 mois [0,63 (0,52 ; 0,75)]
Hussain <i>et al.</i> <sup>13</sup>	Cancer de la prostate	2 Non	Ramu (6 mg/kg) + Mitoxantrone	Cixutumumab	66 + 66	13 vs 0,8 mois	6,7 vs 4,1 mois

**Tableau 1. Principales études comparatives du ramucirumab.**