

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cyramza 10 mg/mL, solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un mL de solution à diluer pour perfusion contient 10 mg de ramucirumab.

Chaque flacon de 10 mL contient 100 mg de ramucirumab.

Chaque flacon de 50 mL contient 500 mg de ramucirumab.

Le ramucirumab est un anticorps monoclonal IgG1 humain produit à partir d'une lignée de cellules murines (NS0) par la technologie de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire

Chaque flacon de 10 mL contient environ 17 mg de sodium et 1 mg de polysorbate 80.

Chaque flacon de 50 mL contient environ 85 mg de sodium et 5 mg de polysorbate 80.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (solution stérile à diluer).

La solution à diluer est limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune, pH 6.0.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cancer gastrique

Cyramza, 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).

Cyramza 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).

Cancer colorectal

Cyramza, en association avec la chimiothérapie FOLFIRI (irinotécan, acide folinique et 5-fluorouracile), est indiqué 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.

Cancer bronchique non à petites cellules

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) (voir rubrique 5.1).

Cyamza, 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

Cyamza 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.

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

Cancer gastrique et adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne (JGO)

Cyamza en association avec le paclitaxel

La dose recommandée de ramucirumab est de 8 mg/kg les jours 1 et 15 d'un cycle de 28 jours avant la perfusion de paclitaxel. 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. Avant chaque perfusion de paclitaxel, il convient d'effectuer une numération globulaire complète et une analyse biochimique du sang afin d'évaluer leur fonction hépatique. Les critères à remplir avant chaque perfusion de paclitaxel sont indiqués dans le tableau 1.

Tableau 1 : Critères à remplir avant chaque administration de paclitaxel

	Critères
Neutrophiles	Jour 1 : $\geq 1,5 \times 10^9/L$ Jours 8 et 15 : $\geq 1,0 \times 10^9/L$
Plaquettes	Jour 1 : $\geq 100 \times 10^9/L$ Jours 8 et 15 : $\geq 75 \times 10^9/L$
Bilirubine	$\leq 1,5 \times$ limite supérieure normale (LSN)
Aspartate aminotransférase (ASAT) / Alanine aminotransférase (ALAT)	Absence de métastases hépatiques : ALAT/ASAT $\leq 3 \times$ LSN Métastases hépatiques : ALAT/ASAT $\leq 5 \times$ LSN

Cyamza en monothérapie

La dose recommandée de ramucirumab en monothérapie est de 8 mg/kg toutes les 2 semaines.

Cancer colorectal

La dose recommandée de ramucirumab est de 8 mg/kg toutes les 2 semaines administrée en perfusion intraveineuse avant administration de FOLFIRI. Avant la chimiothérapie, les patients doivent avoir une numération globulaire complète. Les critères à remplir avant administration du FOLFIRI sont indiqués dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Critères à remplir avant administration de FOLFIRI

	Critères
Neutrophiles	$\geq 1,5 \times 10^9/L$
Plaquettes	$\geq 100 \times 10^9/L$
Toxicité gastro-intestinale liée à la chimiothérapie	\leq Grade 1 (selon les Critères Communs de Toxicité pour les Evénements Indésirables du National Cancer Institute [NCI CTCAE])

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

Cyamza 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.

Cyamza en association avec le docétaxel dans le traitement du CBNPC après une chimiothérapie à base de sels de platine

La dose recommandée de ramucirumab est de 10 mg/kg le jour 1 d'un cycle de 21 jours avant la perfusion de docétaxel. La dose recommandée de docétaxel est de 75 mg/m² administrée en perfusion intraveineuse d'environ 60 minutes le jour 1 d'un cycle de 21 jours. Pour les patients originaires de l'Asie de l'Est, une dose initiale de docétaxel réduite à 60 mg/m² le jour 1 d'un cycle de 21 jours devrait être considérée. Voir le résumé des caractéristiques du produit du docétaxel pour les indications spécifiques de posologie.

Carcinome hépatocellulaire (CHC)

La dose recommandée de ramucirumab en monothérapie est de 8 mg/kg toutes les 2 semaines.

Dosage de l'alpha-foetoprotéine (AFP) dans le CHC

Avant traitement par ramucirumab, les patients atteints d'un CHC doivent être sélectionnés sur la base d'une concentration sérique d'AFP ≥ 400 ng/mL avec un test d'AFP validé (voir rubrique 5.1).

Durée du traitement

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

Prémédication

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, 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, 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.

Se reporter aux résumés des caractéristiques du produit en vigueur du paclitaxel, des composants du FOLFIRI et du docétaxel pour connaître les prémédications requises et toute autre information complémentaire.

Adaptations posologiques du ramucirumab

Effets liés à la perfusion

Le débit du ramucirumab doit être réduit de moitié pour toute la durée de la perfusion et l'ensemble des perfusions ultérieures si le patient manifeste un effet lié à la perfusion de grade 1 ou 2. Le traitement par ramucirumab doit être arrêté immédiatement et définitivement en cas d'effet lié à la perfusion de grade 3 ou 4 (voir rubrique 4.4).

Hypertension

La tension artérielle des patients doit être surveillée avant chaque administration de ramucirumab et traitée selon le tableau clinique. 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 (voir rubrique 4.4).

Protéinurie

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. 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 (voir tableau 3). Une deuxième réduction de la posologie (voir tableau 3) 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.

Tableau 3 : Réductions posologiques de ramucirumab en cas de protéinurie

Dose initiale de ramucirumab	Première réduction de dose à	Deuxième réduction de dose à
8 mg/kg	6 mg/kg	5 mg/kg
10 mg/kg	8 mg/kg	6 mg/kg

Opération chirurgicale non urgente ou trouble de la cicatrisation

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 (voir rubrique 4.4).

Arrêt définitif

Le traitement par ramucirumab doit être arrêté définitivement dans les situations suivantes :

Événements thrombo-emboliques artériels sévères (voir rubrique 4.4).

Perforations gastro-intestinales (voir rubrique 4.4).

Saignement sévère : de grade 3 ou 4 selon les critères communs de toxicité (CTC) du National Cancer Institute (voir rubrique 4.4).

Apparition spontanée de fistules (voir rubrique 4.4).

Encéphalopathie hépatique ou syndrome hépatorénal (voir rubrique 4.4).

Ajustements de la dose de paclitaxel

La dose de paclitaxel peut être réduite en fonction du grade de toxicité apparu chez le patient. En cas de toxicité hématologique de grade 4 selon les CTC du National Cancer Institute ou de toxicité non hématologique de grade 3 liée au paclitaxel, il est recommandé de réduire la dose de paclitaxel de 10 mg/m² pour tous les cycles suivants. Une deuxième réduction de 10 mg/m² est recommandée si la toxicité persiste ou réapparaît.

Ajustements de la dose de FOLFIRI

Des réductions de dose pour les composants individuels de FOLFIRI peuvent être faites pour des toxicités spécifiques. Les modifications de dose de chaque composant de FOLFIRI doivent être faites de façon indépendante et sont indiquées dans le tableau 4. Le tableau 5 fournit des détails sur les reports ou les réductions de dose des composants de FOLFIRI au cycle suivant, en fonction du grade le plus sévère d'événements indésirables spécifiques.

Tableau 4 : Réductions de dose de FOLFIRI

Composant de FOLFIRI ^a	Niveau de dose			
	Dose initiale	-1	-2	-3
Irinotécan	180 mg/m ²	150 mg/m ²	120 mg/m ²	100 mg/m ²
5-FU bolus	400 mg/m ²	200 mg/m ²	0 mg/m ²	0 mg/m ²
5-FU en perfusion	2 400 mg/m ² sur 46-48 heures	2 000 mg/m ² sur 46-48 heures	1 600 mg/m ² sur 46-48 heures	1 200 mg/m ² sur 46-48 heures

^a 5-FU = 5-fluorouracile.

Tableau 5 : Modification de dose des composants de FOLFIRI due aux effets indésirables (EIs) spécifiques

EI	Grade NCI CTCAE	Modification de dose au jour 1 du cycle consécutif à l'EI	
Diarrhée	2	Si la diarrhée est revenue à un Grade ≤1, réduire le 5-FU d'un niveau de dose. Pour une diarrhée récurrente de Grade 2, réduire le 5-FU et l'irinotécan d'un niveau de dose.	
	3	Si la diarrhée est revenue à un Grade ≤1, réduire le 5-FU et l'irinotécan d'un niveau de dose.	
	4	Si la diarrhée est revenue à un Grade ≤1, réduire le 5-FU et l'irinotécan de 2 niveaux de dose. Si la diarrhée de Grade 4 ne revient pas à un Grade ≤1, interrompre le 5-FU et l'irinotécan pendant 28* jours maximum jusqu'au retour à un Grade ≤1.	
Neutropénie ou Thrombocytopénie		<u>Les critères hématologiques du tableau 2 sont remplis</u>	<u>Les critères hématologiques du tableau 2 ne sont pas remplis</u>
	2	Pas de modification de dose.	Réduire le 5-FU et l'irinotécan d'un niveau de dose.
	3	Réduire le 5-FU et l'irinotécan d'un niveau de dose.	Interrompre le 5-FU et l'irinotécan pendant 28* jours maximum jusqu'au retour à un Grade ≤1, puis réduire le 5-FU et l'irinotécan d'un niveau de dose.
	4	Réduire le 5-FU et l'irinotécan de 2 niveaux de dose.	Interrompre le 5-FU et l'irinotécan pendant 28* jours maximum jusqu'au retour à un Grade ≤1, puis réduire le 5-FU et l'irinotécan de 2 niveaux de dose.
Stomatite/Mucite	2	Si la stomatite/mucite est revenue à un Grade ≤1, réduire le 5-FU d'un niveau de dose. Pour une stomatite récurrente de Grade 2, réduire le 5-FU de 2 niveaux de dose.	
	3	Si la stomatite/mucite est revenue à un Grade ≤1, réduire le 5-FU d'un niveau de dose. Si la stomatite/mucite de Grade 3 ne revient pas à un Grade ≤1, interrompre le 5-FU pendant 28* jours maximum jusqu'au retour à un Grade ≤1, puis réduire le 5-FU de 2 niveaux de dose.	
	4	Interrompre le 5-FU pendant 28* jours maximum jusqu'au retour à un Grade ≤1, puis réduire le 5-FU de 2 niveaux de dose.	

Neutropénie fébrile		<u>Les critères hématologiques du tableau 2 sont remplis et disparition de la fièvre</u>	<u>Les critères hématologiques du tableau 2 ne sont pas remplis et disparition de la fièvre</u>
		Réduire le 5-FU et l'irinotécan de 2 niveaux de dose.	Interrompre le 5-FU et l'irinotécan pendant 28* jours maximum jusqu'au retour à un Grade ≤ 1 , puis réduire le 5-FU et l'irinotécan de 2 niveaux de dose. Envisager l'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétique avant le cycle suivant

* La période de 28 jours commence au jour 1 du cycle consécutif à l'EI.

Ajustements de la dose de docétaxel

Des réductions de dose du docétaxel peuvent être envisagées en fonction du grade de la toxicité chez le patient. Le traitement par docétaxel devra être interrompu jusqu'à résolution de la toxicité en cas de survenue d'une neutropénie fébrile, d'un taux de polynucléaires neutrophiles < 500 cellules/mm³ pendant plus d'une semaine, de réactions cutanées sévères ou répétées ou d'autres toxicités non-hématologiques de Grade 3 ou 4. Il est recommandé de réduire la posologie de docétaxel de 10 mg/m² pour tous les cycles suivants. Une deuxième réduction posologique de 15 mg/m² est recommandée si les toxicités persistent ou réapparaissent. Dans ce cas, le traitement par docétaxel doit être interrompu chez les patients originaires d'Asie de l'Est traités à une dose initiale de 60 mg/m² (voir Posologie).

Populations particulières

Personnes âgées

Dans les études pivots, il existe un niveau de preuve limité que les patients âgés de 65 ans et plus sont à risque accru d'effets indésirables comparativement aux patients âgés de moins de 65 ans. Aucune réduction de dose n'est recommandée (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Insuffisance rénale

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, modérée ou sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2). Aucune réduction de dose n'est recommandée.

Insuffisance hépatique

Aucune étude formelle n'a été effectuée avec Cyramza chez des patients atteints d'insuffisance hépatique. Selon les données cliniques, aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. On ne dispose d'aucune donnée concernant l'administration du ramucirumab à des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2). Aucune réduction de dose n'est recommandée.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Cyramza chez les enfants et les adolescents (moins de 18 ans) n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2. Compte tenu des données limitées, aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de ramucirumab dans la population pédiatrique dans les indications cancer gastrique avancé ou adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne avancé, adénocarcinome du côlon et du rectum, carcinome bronchique et carcinome hépatocellulaire.

Mode d'administration

Cyramza doit être utilisé par voie intraveineuse. 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. Pour obtenir la durée de perfusion requise d'environ 60 minutes, le débit de

perfusion maximum de 25 mg/minute ne doit pas être dépassé ; en revanche, la durée de perfusion doit être augmentée. Le patient doit être surveillé pendant la perfusion pour identifier tout signe de réaction liée à la perfusion (voir rubrique 4.4) ; la disponibilité d'un équipement de réanimation approprié doit être assurée.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Chez les patients atteints de CBNPC, le ramucirumab est contre-indiqué en cas de cavitation de la tumeur ou de l'englobement de vaisseaux majeurs par la tumeur (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Événements thrombo-emboliques artériels

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 traitement par ramucirumab doit être arrêté définitivement chez les patients manifestant un ETA sévère (voir rubrique 4.2).

Perforations gastro-intestinales

Le ramucirumab est un anti-angiogénique qui peut accroître le risque de perforation gastro-intestinale. Des cas de perforation gastro-intestinale ont été rapportés chez des patients traités par ramucirumab. Le traitement par ramucirumab doit être arrêté définitivement chez les patients présentant des perforations gastro-intestinales (voir rubrique 4.2).

Saignement sévère

Le ramucirumab est un anti-angiogénique qui peut accroître le risque de saignement sévère. Le traitement par ramucirumab doit être définitivement arrêté chez les patients manifestant un saignement de grade 3 ou 4 (voir rubrique 4.2). La numération globulaire et les paramètres de coagulation doivent être surveillés chez les patients atteints d'affections prédisposant aux saignements et chez ceux traités par anticoagulants ou tout autre médicament concomitant augmentant le risque de saignement. Pour les patients atteints de CHC présentant des signes d'hypertension portale ou un antécédent de saignement des varices œsophagiennes, un dépistage et un traitement des varices œsophagiennes doivent être réalisés conformément aux recommandations en vigueur avant d'initier le traitement par ramucirumab.

Des hémorragies gastro-intestinales sévères, parfois mortelles, ont été signalées chez des patients atteints d'un cancer gastrique traités par ramucirumab en association avec le paclitaxel, et chez des patients atteints d'un CCRM traités par ramucirumab en association avec FOLFIRI.

Hémorragies pulmonaires dans le CBNPC

Le risque de présenter des saignements pulmonaires sévères est plus élevé chez les patients atteints d'un CBNPC de type épidermoïde néanmoins, dans l'étude REVEL, aucune augmentation de l'incidence d'hémorragie pulmonaire de Grade 5 n'a été observée chez ces patients traités par ramucirumab. Les patients atteints d'un CBNPC qui avaient présenté un épisode récent de saignement pulmonaire (> 2,5 mL ou sang rouge vif), ou ceux pour lesquels la tumeur initiale quelle qu'en soit

L'histologie présentait des signes de cavitation, ou des signes d'invasion ou d'enveloppement par la tumeur des vaisseaux sanguins principaux, ont été exclus des études cliniques (voir rubrique 4.3). Les patients traités par anticoagulant quelle qu'en soit la nature ont été exclus de l'étude clinique REVEL dans le CBNPC et les patients traités avec un traitement chronique par des anti-inflammatoires non-stéroïdiens ou d'autres antiagrégants plaquettaires ont été exclus des études cliniques REVEL et RELAY dans le CBNPC. L'utilisation d'aspirine à des doses allant jusqu'à 325 mg/jour était permise (voir rubrique 5.1).

Effets liés à la perfusion

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. Le traitement par ramucirumab doit être arrêté immédiatement et définitivement chez les patients manifestant des effets liés à la perfusion de grade 3 ou 4 (voir rubrique 4.2).

Hypertension

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. Les patients traités par ramucirumab doivent faire surveiller leur tension artérielle. Le traitement par ramucirumab doit être interrompu temporairement en cas d'hypertension sévère jusqu'à son 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 par un traitement anti-hypertenseur (voir rubrique 4.2).

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible

Des cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR), comprenant des cas d'issue fatale, ont été rapportés de façon rare chez des patients traités par ramucirumab. Les symptômes de SEPR peuvent inclure convulsions, céphalées, nausées/vomissement, cécité ou altération de la conscience, avec ou sans hypertension associée. Le diagnostic de SEPR peut être confirmé par imagerie cérébrale (par exemple par imagerie par résonance magnétique). Cyramza doit être arrêté chez les patients présentant une SEPR. La sécurité lors de la ré-administration de ramucirumab chez les patients ayant développé un SEPR et ayant récupéré n'est pas connue.

Anévrismes et dissections artérielles

L'utilisation d'inhibiteurs des voies du VEGF chez les patients souffrant ou non d'hypertension peut favoriser la formation d'anévrismes et/ou de dissections artérielles. Avant l'instauration de Cyramza, ce risque doit être soigneusement pris en considération chez les patients présentant des facteurs de risque tels que de l'hypertension ou des antécédents d'anévrisme.

Trouble de la cicatrisation

L'impact du ramucirumab n'a pas été évalué chez les patients présentant des plaies sévères ou qui ne cicatrisent pas. Dans une étude réalisée sur des animaux, le ramucirumab n'a pas perturbé la cicatrisation. Néanmoins, le ramucirumab étant un anti-angiogénique pouvant potentiellement avoir un effet délétère sur la cicatrisation, le traitement par ramucirumab doit être interrompu pendant au moins 4 semaines avant une intervention chirurgicale programmée. La décision de reprendre le traitement par ramucirumab après une intervention chirurgicale doit être basée sur le jugement clinique de la cicatrisation adéquate de la plaie.

Si un patient développe des complications de la cicatrisation pendant le traitement, le traitement par ramucirumab doit être arrêté jusqu'à cicatrisation complète de la plaie (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

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 hépatorénal. Les données d'efficacité et de tolérance sont très limitées chez ces patients. Le ramucirumab ne doit être utilisé chez ces patients que si les effets bénéfiques potentiels du traitement sont supérieurs au risque potentiel d'évolution en insuffisance hépatique.

Pour les patients atteints de CHC, une encéphalopathie hépatique a été rapportée à un taux supérieur chez les patients traités par ramucirumab que chez ceux traités par le placebo (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour déceler les signes et symptômes cliniques d'encéphalopathie hépatique. Le ramucirumab doit être définitivement interrompu en cas d'encéphalopathie hépatique ou de syndrome hépatorénal (voir rubrique 4.2).

Insuffisance cardiaque

Dans les données groupées issues des essais cliniques sur le ramucirumab, l'insuffisance cardiaque a été rapportée avec une incidence numériquement plus élevée chez les patients recevant le ramucirumab en association avec divers protocoles de chimiothérapie, ou l'erlotinib, comparé à la chimiothérapie ou à l'erlotinib seul. Cette incidence accrue n'a pas été observée chez les patients recevant le ramucirumab par rapport au placebo dans le cadre d'essais cliniques en monothérapie. En post-commercialisation, des cas d'insuffisance cardiaque ont été observés avec le ramucirumab, principalement en association avec le paclitaxel. Les patients doivent être surveillés afin de rechercher tous signes et symptômes cliniques d'insuffisance cardiaque pendant le traitement, et l'interruption du traitement doit être envisagée si des signes et symptômes cliniques d'insuffisance cardiaque apparaissent. Voir rubrique 4.8.

Fistules

Les patients peuvent présenter un risque accru de formation de fistules pendant le traitement par Cymaza. Le traitement par ramucirumab doit être interrompu chez les patients développant des fistules (voir rubrique 4.2).

Protéinurie

Une augmentation de l'incidence des protéinuries a été rapportée chez les patients recevant du ramucirumab par rapport au placebo. 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. 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. Une deuxième réduction de la posologie est recommandée si la protéinurie est de nouveau ≥ 2 g/24 heures. Le traitement par ramucirumab doit être définitivement interrompu en cas de protéinurie > 3 g/24 heures ou en cas de syndrome néphrotique (voir rubrique 4.2).

Stomatite

Une augmentation de l'incidence des stomatites a été rapportée chez les patients traités par ramucirumab en association avec la chimiothérapie en comparaison avec ceux traités par placebo plus la chimiothérapie. Un traitement symptomatique doit rapidement être instauré en cas de stomatite.

Insuffisance rénale

Les données de sécurité concernant les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine comprise entre 15 et 29 mL/min) traités par ramucirumab sont limitées (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Patients âgés atteints de CBNPC

Une diminution de l'efficacité avec l'augmentation de l'âge a été observée chez les patients traités par ramucirumab plus docétaxel dans le traitement du CBNPC avancé dont la maladie a progressé après une chimiothérapie à base de sels de platine (voir rubrique 5.1). Une évaluation précise des comorbidités liées à l'âge, à l'indice de performance et de la tolérance probable à la chimiothérapie doit être effectuée avant initiation d'un traitement chez les patients âgés (voir rubriques 4.2 et 5.1).

Concernant l'utilisation de l'association du ramucirumab avec l'erlotinib dans le traitement de première ligne du CBNPC avec mutations activatrices de l'EGFR, les patients âgés de 70 ans et plus ont présenté un taux d'incidence plus élevé d'effets indésirables de grade ≥ 3 et d'effets indésirables graves de tous grades que les patients de moins de 70 ans.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium dans chaque flacon de 10 mL, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament contient environ 85 mg de sodium dans chaque flacon de 50 mL. Cela équivaut à 4 % environ de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Polysorbate

Ce médicament contient environ 1 mg de polysorbate 80 dans chaque flacon de 10 mL, et 5 mg de polysorbate 80 dans chaque flacon de 50 mL.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune interaction médicamenteuse n'a été observée entre le ramucirumab et le paclitaxel. Les propriétés pharmacocinétiques du paclitaxel n'ont pas été affectées par l'administration concomitante du ramucirumab ; les propriétés pharmacocinétiques du ramucirumab n'ont pas été affectées par l'administration concomitante du paclitaxel. Les propriétés pharmacocinétiques de l'irinotécan et de son métabolite actif SN-38 n'ont pas été affectées par l'administration concomitante du ramucirumab. Les propriétés pharmacocinétiques du docétaxel ou de l'erlotinib n'ont pas été affectées par l'administration concomitante du ramucirumab.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception féminine

Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer d'éviter toute grossesse pendant un traitement par Cyramza et les avertir du risque potentiel pour la grossesse et le fœtus. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par ramucirumab et jusqu'à 3 mois après la dernière dose de traitement par ramucirumab.

Grossesse

Il n'existe pas de donnée sur l'utilisation du ramucirumab chez la femme enceinte. Les études effectuées sur l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). L'angiogenèse étant essentielle à l'évolution de la grossesse et au développement du fœtus, son inhibition qui fait suite à l'administration du ramucirumab peut avoir des événements indésirables sur la grossesse et sur le fœtus. Cyramza ne doit être utilisé que si les effets bénéfiques

potentiels pour la mère justifient le risque potentiel pour la grossesse. Si la patiente tombe enceinte pendant le traitement par ramucirumab, elle doit être informée du risque potentiel pour l'évolution de la grossesse et du risque pour le fœtus. Cyramza n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

On ne sait pas si le ramucirumab est excrété dans le lait maternel. L'excrétion dans le lait et l'absorption orale devraient être faibles. Comme un risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut être exclu, l'allaitement doit être interrompu au cours du traitement par Cyramza et au moins 3 mois après la dernière dose.

Fertilité

Il n'existe pas de donnée sur l'effet du ramucirumab sur la fertilité chez l'Homme. La fertilité chez la femme est susceptible d'être compromise pendant le traitement par ramucirumab, selon les résultats des études effectuées sur l'animal (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Cyramza n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il est recommandé aux patients manifestant des symptômes affectant leur capacité à se concentrer et à réagir, de ne pas conduire de véhicule ou utiliser des machines jusqu'à disparition de ces effets.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus graves associés au traitement par ramucirumab (en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie cytotoxique) ont été :

- Perforation gastro-intestinale (voir rubrique 4.4)
- Hémorragie gastro-intestinale sévère (voir rubrique 4.4)
- Événements thrombo-emboliques artériels (voir rubrique 4.4)
- Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (voir rubrique 4.4)

Les effets indésirables les plus fréquents observés chez les patients traités avec le ramucirumab en monothérapie sont : œdème périphérique, hypertension, diarrhée, douleur abdominale, céphalée, protéinurie et thrombocytopénie.

Les effets indésirables les plus fréquents observés chez les patients traités avec le ramucirumab en association avec une chimiothérapie sont : fatigue/asthénie, neutropénie, diarrhée, épistaxis et stomatite.

Les effets indésirables les plus fréquents observés chez les patients traités avec le ramucirumab en association avec l'erlotinib sont : infections, diarrhée, hypertension, stomatite, protéinurie, alopecie et épistaxis.

Liste tabulée des effets indésirables

Les tableaux 6 et 7 ci-dessous énumèrent les effets indésirables (EIs) rapportés dans les études cliniques de phase III contrôlées versus placebo, associés au ramucirumab, utilisé soit en monothérapie dans le traitement du cancer gastrique et du carcinome hépatocellulaire, soit en association avec différents protocoles de chimiothérapie ou avec l'erlotinib dans le traitement du cancer gastrique, du CCRM et du CBNPC. Ces EIs sont listés ci-dessous selon la classification par système d'organe MedDRA.

La convention suivante a été utilisée pour le classement de la fréquence pour les tableaux d'EIs :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Très rare ($< 1/10\ 000$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Pour chaque groupe de fréquence, les EIs sont classés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 6 : EIs rapportés chez les patients traités par ramucirumab en monothérapie dans les études cliniques de phase III (REGARD, REACH-2 et chez les patients avec une alpha-fœtoprotéine ≥ 400 ng/mL dans REACH)

Classe de système d'organe (MedDRA)	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombocytopénie ^a	Neutropénie ^a	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hypokaliémie ^{a,b} Hyponatrémie ^a Hypoalbuminémie ^a	
Affections du système nerveux	Céphalée	Encéphalopathie hépatique ^c	
Affections vasculaires	Hypertension ^{a,d}	Evénements thromboemboliques artériels ^a	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Epistaxis	
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale ^{a,e} Diarrhée	Occlusion intestinale ^a	Perforation gastro-intestinale ^a
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash ^a	
Affections du rein et des voies urinaires	Protéinurie ^{a,f}		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème périphérique	Réactions liées à la perfusion ^a	

^a Termes représentant un groupe d'événements qui décrivent un concept médical plutôt qu'un événement isolé ou un terme préférentiel.

^b Inclut : hypokaliémie et diminution du potassium sérique.

^c Fondé sur les études REACH-2 et REACH (ramucirumab en monothérapie dans le CHC). Inclut encéphalopathie hépatique et coma hépatique.

^d Inclut : augmentation de la tension artérielle et hypertension.

^e Inclut : douleur abdominale, douleur du bas de l'abdomen, douleur du haut de l'abdomen et douleur hépatique.

^f Inclut un cas de syndrome néphrotique.

Tableau 7 : EI rapportés 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)

Classe de système d'organe (MedDRA)	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations	Infections ^{j,k}	Sepsis ^{a,b}	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie ^a Leucopénie ^{a,c} Thrombocytopénie ^a Anémie ^j	Neutropénie fébrile ^d	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hypoalbuminémie ^a Hyponatrémie ^a	
Affections du système nerveux	Céphalée ^j		
Affections cardiaques			Insuffisance cardiaque
Affections vasculaires	Hypertension ^{a,c}	Evènements thromboemboliques artériels ^a	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Epistaxis	Hémorragie pulmonaire ^{j,l}	
Affections gastro-intestinales	Stomatite Diarrhée	Evènements hémorragiques gastro-intestinaux ^{a,f} Perforation gastro-intestinale ^a Saignement gingival ^j	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie ^j	Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire ^g	
Affections du rein et des voies urinaires	Protéinurie ^{a,h}		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue ^{a,i} Inflammation des muqueuses ^d Œdème périphérique		

^a Termes représentant un groupe d'événements qui décrivent un concept médical plutôt qu'un événement isolé ou un terme préférentiel.

^b Fondé sur l'étude RAINBOW (ramucirumab en association au paclitaxel).

^c Fondé sur l'étude RAINBOW (ramucirumab en association au paclitaxel). Inclut : leucopénie et diminution du nombre de globules blancs dans le sang.

^d Fondé sur l'étude REVEL (ramucirumab en association au docétaxel).

^e Inclut : augmentation de la pression artérielle, hypertension et cardiomyopathie hypertensive.

^f Fondé sur les études RAINBOW (ramucirumab en association au paclitaxel), REVEL (ramucirumab en association au docétaxel) et RAISE (ramucirumab en association à FOLFIRI). Inclut : hémorragie anale, diarrhée hémorragique, hémorragie gastrique, hémorragie gastro-intestinale, hématémèse, hématochézie, hémorragie hémorroïdaire, syndrome de Mallory-Weiss, méléna, hémorragie œsophagienne, hémorragie rectale et hémorragie digestive haute.

^g Fondé sur l'étude RAISE (ramucirumab en association à FOLFIRI).

^h Inclut des cas de syndrome néphrotique.

ⁱ Fondé sur les études RAINBOW (ramucirumab en association au paclitaxel) et REVEL (ramucirumab en association au docétaxel). Inclut : fatigue et asthénie.

^j Fondé sur l'étude RELAY (ramucirumab en association avec l'erlotinib).

- ^k Les infections comprennent tous les termes préférentiels faisant partie de la classe de système d'organe Infections et infestations. Les infections de grade ≥ 3 les plus fréquentes (≥ 1 %) comprennent pneumonie, cellulite, périonyxis, infection cutanée, et infection des voies urinaires.
- ^l Inclut hémoptysie, hémorragie laryngée, hémothorax (survenue d'un événement fatal) et hémorragie pulmonaire.

Les réactions cliniquement graves (y compris de grade ≥ 3) associées au traitement anti-angiogénique observées chez les patients traités par ramucirumab dans les différentes études cliniques ont été : perforations gastro-intestinales, réactions liées à la perfusion et protéinurie (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Cancer colorectal

Ramucirumab en association à FOLFIRI

Dans l'étude RAISE, l'EI ayant entraîné le plus fréquemment (≥ 1 %) l'arrêt du traitement par ramucirumab chez les patients atteints de CCRM traités par ramucirumab plus FOLFIRI, a été la protéinurie (1,5 %). Les EIs ayant entraîné le plus fréquemment (≥ 1 %) l'arrêt d'un ou plusieurs composants de FOLFIRI ont été : neutropénie (12,5 %), thrombocytopénie (4,2 %), diarrhée (2,3 %) et stomatite (2,3 %). Le composant de FOLFIRI le plus fréquemment interrompu a été le 5-FU en bolus.

Effets indésirables issus d'autres sources

Tableau 8 : EIs associés au ramucirumab, rapportés dans les études cliniques et lors de la notification spontanée post-commercialisation

Classe de système d'organe (MedDRA)	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	Hémangiome			
Affections hématologiques et du système lymphatique			Microangiopathie thrombotique	
Affections endocriniennes	Hypothyroïdie			
Affections du système nerveux			Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible	
Affections cardiaques				Insuffisance cardiaque ^a
Affections vasculaires				Anévrismes et dissections artérielles
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dysphonie			

^a En post-commercialisation, des cas d'insuffisance cardiaque ont été observés avec le ramucirumab principalement en association avec le paclitaxel. Voir rubrique 4.4.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

Population pédiatrique

Sur la base d'un nombre limité de patients pédiatriques traités avec ramucirumab en monothérapie dans l'étude I4T-MC-JVDA (voir rubrique 5.1), aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié. Un patient de l'étude a eu un élargissement progressif du cartilage de croissance fémoral distal. L'impact de cette découverte sur la croissance n'est pas connu. Aucun nouveau problème de sécurité n'a été rapporté dans le nombre limité de patients pédiatriques traités par ramucirumab en association dans l'étude J1S-MC-JV02 (voir rubrique 5.1).

4.9 Surdosage

Il n'existe aucune donnée sur le surdosage chez l'Homme. Cyramza a été administré dans le cadre d'une étude de phase 1 jusqu'à une dose de 10 mg/kg toutes les deux semaines sans que la dose maximale tolérée ne soit atteinte. En cas de surdosage, une thérapie de soutien doit être mise en place.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents anti-néoplasiques, inhibiteurs de VEGF/VEGFR (Facteur de croissance endothélial vasculaire), Code ATC : L01FG02.

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.

Efficacité et sécurité cliniques

Cancer gastrique

RAINBOW

RAINBOW, une étude internationale, randomisée, en double-aveugle de Cyramza plus paclitaxel contre placebo plus paclitaxel, a été menée sur 665 patients atteints d'un cancer gastrique localement récurrent et non résécable ou métastatique (y compris un adénocarcinome de la JGO) après une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, avec ou sans anthracycline. Le critère d'évaluation principal était la survie globale (SG) et les critères d'évaluation secondaires étaient la survie sans progression (SSP) et le taux de réponse global (TRG). Les patients devaient avoir présenté une progression de la maladie pendant le traitement de première ligne ou dans les 4 mois suivant la dernière dose de ce traitement et un Performance Status ECOG de 0 ou 1. Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 dans le groupe Cyramza plus paclitaxel (n = 330) ou placebo plus paclitaxel (n = 335). La randomisation a été stratifiée par région géographique, temps jusqu'à la progression depuis le début du traitement de première ligne (moins de 6 mois contre au moins 6 mois) et mesurabilité de la maladie. Cyramza à 8 mg/kg ou le placebo ont été administrés par perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines (aux jours 1 et 15) d'un cycle de 28 jours. Le paclitaxel à la dose de 80 mg/m² a été administré par perfusion intraveineuse aux jours 1, 8 et 15 de chaque cycle de 28 jours.

Une majorité (75 %) de patients randomisés dans l'étude avaient déjà été traités par une polythérapie associant les sels de platine et la fluoropyrimidine sans anthracycline. Les 25 % restants avaient précédemment été traités par polythérapie associant les sels de platine et la fluoropyrimidine avec anthracycline. Les deux-tiers des patients ont présenté une progression de la maladie pendant le traitement de première ligne (66,8 %). Les caractéristiques démographiques des patients et les caractéristiques pathologiques à l'inclusion étaient globalement équilibrées entre les groupes : l'âge médian était de 61 ans ; 71 % des patients étaient de sexe masculin ; 61 % étaient d'origine caucasienne ; 35 % étaient d'origine asiatique ; le Performance Status ECOG était de 0 pour 39 % des patients et de 1 pour 61 % des patients ; 81 % des patients avaient une maladie mesurable et 79 % un cancer gastrique ; 21 % avaient un adénocarcinome de la JGO. La majorité des patients (76 %) ont présenté une progression de la maladie dans les 6 mois suivant le début du traitement de première ligne. Pour les patients traités par Cyramza plus paclitaxel, la durée médiane du traitement a été de 19 semaines ; pour les patients traités par placebo plus paclitaxel, la durée médiane du traitement a été de 12 semaines. La dose-intensité relative médiane de Cyramza a été de 98,6 % et pour le placebo de 99,6 %. La dose-intensité relative médiane du paclitaxel a été de 87,7 % dans le bras Cyramza plus paclitaxel et de 93,2 % dans le bras placebo plus paclitaxel. Le pourcentage de patients arrêtant le traitement pour cause d'effets indésirables a été similaire dans les deux groupes : 12 % des patients traités par Cyramza plus paclitaxel contre 11 % des patients traités par placebo plus paclitaxel. Après l'arrêt du traitement, un traitement anticancéreux systémique a été administré à 47,9 % des patients recevant Cyramza plus paclitaxel et à 46,0 % des patients recevant le placebo plus paclitaxel.

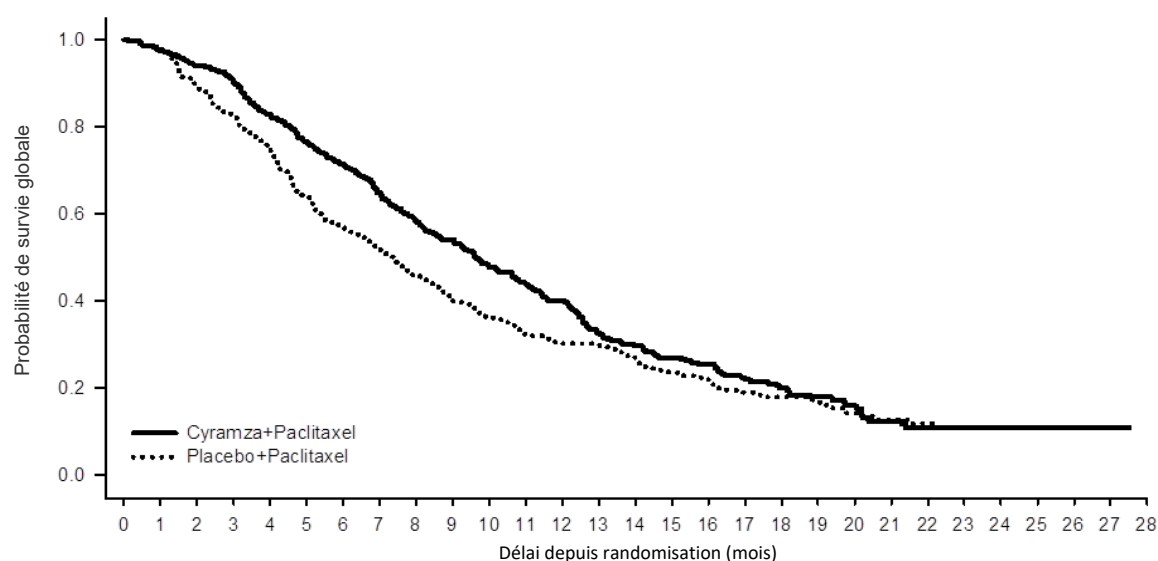
La survie globale était statistiquement et significativement améliorée chez les patients traités par Cyramza plus paclitaxel par rapport à ceux traités par placebo plus paclitaxel (HR 0,807 ; IC 95 % : 0,678 à 0,962 ; $p = 0,0169$). Une augmentation de la médiane de la survie de 2,3 mois a été observée dans le groupe Cyramza plus paclitaxel : 9,63 mois dans le groupe Cyramza plus paclitaxel et 7,36 mois dans le groupe placebo plus paclitaxel. La survie sans progression était statistiquement et significativement améliorée chez les patients traités par Cyramza plus paclitaxel par rapport à ceux traités par placebo plus paclitaxel (HR 0,635 ; IC 95 % : 0,536 à 0,752 ; $p < 0,0001$). Une augmentation de la médiane de la SSP de 1,5 mois a été observée dans le groupe Cyramza plus paclitaxel : 4,4 mois dans le groupe Cyramza plus paclitaxel et 2,9 mois dans le groupe placebo plus paclitaxel. Le taux de réponse objective (réponse complète [RC] + réponse partielle [RP]) était augmenté de manière statistiquement significative chez les patients recevant Cyramza plus paclitaxel par rapport aux patients recevant le placebo plus paclitaxel (rapport des cotes 2,140 ; IC 95 % : 1,499 à 3,160 ; $p = 0,0001$). Le taux de réponse objective dans le groupe Cyramza plus paclitaxel était de 27,9 % et dans le groupe placebo plus paclitaxel de 16,1 %. Des améliorations de la survie globale et de la SSP ont été systématiquement observées dans les sous-groupes prédéfinis en fonction de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique et dans la plupart des autres sous-groupes prédéfinis. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 9.

Tableau 9 : Synthèse des données d'efficacité - population en intention de traiter (ITT)

	Cyramza plus paclitaxel N = 330	Placebo plus paclitaxel N = 335
Survie globale, mois		
Médiane (IC 95 %)	9,6 (8,5 ; 10,8)	7,4 (6,3 ; 8,4)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,807 (0,678 ; 0,962)	
Valeur p stratifiée selon le test log-rank	0,0169	
Survie sans progression, mois		
Médiane (IC 95 %)	4,4 (4,2 ; 5,3)	2,9 (2,8 ; 3,0)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,635 (0,536 ; 0,752)	
Valeur p stratifiée selon le test log-rank	< 0,0001	
Taux de réponse objective (RC+RP)		
Pourcentage (IC 95 %)	27,9 (23,3 ; 33,0)	16,1 (12,6 ; 20,4)
Odd ratio	2,140 (1,449 ; 3,160)	
Valeur p stratifiée selon le test CMH	0,0001	

Abréviations : IC = intervalle de confiance, RC= réponse complète, RP = réponse partielle, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

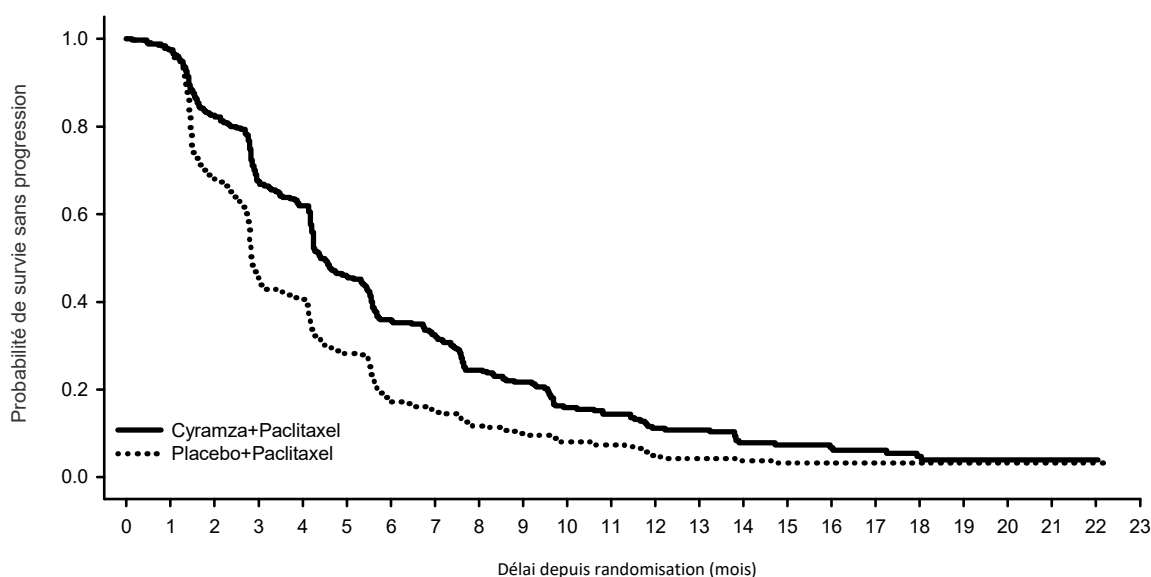
Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale de Cyramza plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel dans l'étude RAINBOW



Nombre de patients à risque

Cyramza+Paclitaxel	330	308	267	228	185	148	116	78	60	41	24	13	6	1	0
Placebo+Paclitaxel	335	294	241	180	143	109	81	64	47	30	22	13	5	2	0

Figure 2 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression de Cyramza plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel dans l'étude RAINBOW



Nombre de patients à risque

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Cyramza+Paclitaxel	330	259	188	104	70	43	28	15	11	7	3	1												
Placebo+Paclitaxel	335	214	124	50	34	21	12	8	5	3	3	3												

REGARD

REGARD, une étude internationale randomisée, en double-aveugle, comparant Cyramza associé au meilleur traitement symptomatique (Best Supportive Care, BSC) à un placebo associé au BSC, a été réalisée chez 355 patients présentant un cancer gastrique localement récurrent et non résécable ou métastatique (y compris un adénocarcinome de la JGO) après une chimiothérapie à base de sels de platine ou fluoropyrimidine. Le critère d'évaluation principal était la SG et les critères d'évaluation secondaires incluaient la SSP. Les patients devaient avoir présenté une progression de la maladie pendant la première ligne de traitement pour une maladie métastatique ou dans les 4 mois suivant la dernière dose de ce traitement ou pendant le traitement adjuvant ou dans les 6 mois suivant la dernière dose du traitement adjuvant et avoir un Performance Status ECOG de 0 ou 1. Pour participer à l'étude, les patients devaient avoir un taux de bilirubine sanguine totale $\leq 1,5$ mg/dL et des taux d'ASAT et d'ALAT ≤ 3 fois la LSN ou ≤ 5 fois la LSN en cas de métastases hépatiques.

Les patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 dans un groupe recevant une perfusion intraveineuse de Cyramza de 8 mg/kg (n = 238) ou dans un groupe placebo (n = 117) toutes les 2 semaines. La randomisation a été stratifiée sur les critères suivants : par perte de poids au cours des 3 mois précédents (≥ 10 % contre < 10 %), la zone géographique d'inclusion et la localisation de la tumeur primaire (estomac versus JGO).

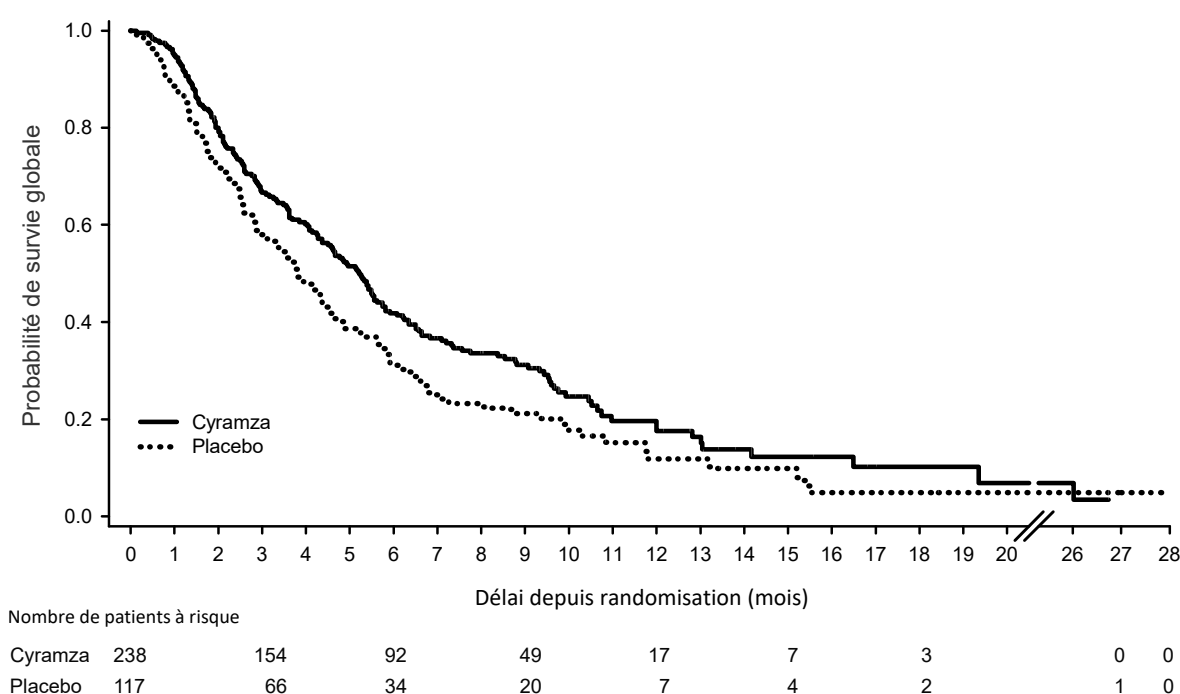
Les caractéristiques démographiques et de la pathologie étaient comparables à l'inclusion. Le Performance Status ECOG était de 1 pour 72 % des patients. Aucun patient ayant un score de cirrhose Child-Pugh B ou C n'a été inclus dans l'étude REGARD. Onze pour cent des patients traités par Cyramza et 6 % des patients sous placebo ont arrêté le traitement pour cause d'événements indésirables. Une amélioration statistiquement significative de la survie globale a été observée chez les patients traités par Cyramza par rapport aux patients sous placebo (hazard ratio [HR] 0,776 ; IC 95 % : 0,603 à 0,998 ; p = 0,0473), correspondant à une diminution de 22 % du risque de décès et à une augmentation de la survie médiane de 5,2 mois pour Cyramza par rapport à 3,8 mois pour le placebo. Une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression a été observée chez les patients traités par Cyramza par rapport aux patients sous placebo (HR 0,483 ; IC 95 % : 0,376 à 0,620 ; p < 0,0001), correspondant à une diminution de 52 % du risque de progression ou de décès et à une augmentation de la SSP médiane à 2,1 mois pour Cyramza contre 1,3 mois pour le placebo. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 10.

Tableau 10 : Résumé des données d'efficacité - Population en ITT

	Cyramza N=238	Placebo N=117
Survie globale, en mois		
Médiane (IC 95 %)	5,2 (4,4 ; 5,7)	3,8 (2,8 ; 4,7)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,776 (0,603 ; 0,998)	
Valeur p du test log-rank stratifié	0,0473	
Survie sans progression, en mois		
Médiane (IC 95 %)	2,1 (1,5 ; 2,7)	1,3 (1,3 ; 1,4)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,483 (0,376 ; 0,620)	
Valeur p du test log-rank stratifié	< 0,0001	
Taux de SSP à 12 semaines % (IC 95 %)	40,1 (33,6 ; 46,4)	15,8 (9,7 ; 23,3)

Abréviations : IC = intervalle de confiance

Figure 3 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale de Cyramza versus placebo dans l'étude REGARD



A partir d'un nombre limité de patients inclus dans l'étude REGARD et présentant un adénocarcinome gastrique ou de la JGO HER-2 positif et ceux précédemment traités par du trastuzumab (dans l'étude RAINBOW), il a été considéré qu'il était peu probable que Cyramza ait un effet néfaste ou une absence d'effet chez les patients présentant un cancer gastrique HER-2 positif. Des analyses *post hoc* en sous-groupes non stratifiés provenant des patients de l'étude RAINBOW précédemment traités avec du trastuzumab (n = 39) suggèrent un bénéfice en terme de survie chez ces patients (HR 0,679, 95 % IC 0,327 ; 1,419) et ont démontré un bénéfice en terme de survie sans progression (SSP) (HR 0,399, 95 % IC 0,194 ; 0,822).

Cancer colorectal

RAISE

RAISE est une étude internationale, randomisée, en double-aveugle comparant l'association Cyramza plus FOLFIRI à l'association placebo plus FOLFIRI chez des patients atteints d'un CCRM, dont la maladie a progressé pendant ou après un traitement de première ligne par bévaccizumab, oxaliplatine et une fluoropyrimidine. Les patients devaient avoir un Performance Status ECOG de 0 ou 1 et avoir

présenté une progression de la maladie dans les 6 mois suivant la dernière dose du traitement de première ligne. Les patients devaient présenter des fonctions hépatique, rénale et de coagulation adéquates. Les patients ayant des antécédents de troubles hémorragiques ou thrombotiques héréditaires ou acquis non contrôlés, ayant eu récemment un incident hémorragique sévère (Grade ≥ 3) ou ayant eu un événement thrombotique artériel (ETA) au cours des 12 mois précédant la randomisation ont été exclus. Les patients ayant présenté l'un des incidents suivants pendant le traitement de première intention par bévacizumab ont également été exclus : ETA, hypertension de Grade 4, protéinurie de Grade 3, événement hémorragique de Grade 3-4 ou perforation intestinale.

Au total, 1 072 patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir Cyramza (n = 536) à la dose de 8 mg/kg ou le placebo (n = 536), en association avec FOLFIRI. Tous les médicaments ont été administrés par voie intraveineuse. La posologie de FOLFIRI était la suivante : irinotécan 180 mg/m² administré en 90 minutes et acide folinique 400 mg/m² administré simultanément en 120 minutes, suivi de 5-fluorouracile (5-FU) en bolus de 400 mg/m² en 2 à 4 minutes, puis de 5-FU 2 400 mg/m² administré par perfusion continue sur 46 à 48 heures. Les cycles de traitement des deux bras ont été répétés toutes les 2 semaines. Les patients ayant arrêté un ou plusieurs composants du traitement pour cause d'effet indésirable ont été autorisés à poursuivre le traitement avec les autres composants du traitement jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Le critère d'évaluation principal était la Survie Globale (SG) et les critères d'évaluation secondaires étaient la Survie Sans Progression (SSP), le Taux de Réponse Objective (TRO) et la qualité de vie (QdV) évaluée au moyen du questionnaire QLQ-C30 de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). La randomisation a été stratifiée par région géographique, par statut KRAS de la tumeur (type muté ou sauvage) et par le Délai Avant Progression de la maladie (DAP) après l'instauration du traitement de première intention (< 6 mois versus ≥ 6 mois).

Les caractéristiques initiales et démographiques de la population en ITT étaient similaires dans les deux bras de traitement. L'âge médian était de 62 ans et 40 % des patients avaient au moins 65 ans ; 57 % des patients étaient des hommes ; 76 % étaient d'origine caucasienne et 20 % d'origine asiatique ; 49 % avaient un PS ECOG de 0 ; 49 % des patients présentaient des tumeurs exprimant le gène KRAS muté ; et 24 % des patients avaient un DAP < 6 mois après le début du traitement de première intention. Après l'arrêt du traitement, un traitement anticancéreux systémique a été administré à 54 % des patients traités par Cyramza plus FOLFIRI et à 56 % des patients traités par placebo plus FOLFIRI.

Une amélioration statistiquement significative de la survie globale a été observée chez les patients traités par Cyramza plus FOLFIRI par rapport aux patients sous placebo plus FOLFIRI (Hazard Ratio [HR] 0,844 ; IC 95 % : 0,730 à 0,976 ; p = 0,0219). Il y avait une augmentation de la survie médiane de 1,6 mois en faveur du bras Cyramza plus FOLFIRI : 13,3 mois dans le bras Cyramza plus FOLFIRI et 11,7 mois dans le bras placebo plus FOLFIRI. Une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression a été observée chez les patients traités par Cyramza plus FOLFIRI par rapport aux patients sous placebo plus FOLFIRI (HR 0,793 ; IC 95 % : 0,697 à 0,903 ; p = 0,0005). Il y avait une augmentation de la médiane de la Survie Sans Progression (SSP) de 1,2 mois en faveur du bras Cyramza plus FOLFIRI : 5,7 mois dans le bras Cyramza plus FOLFIRI et 4,5 mois dans le bras placebo plus FOLFIRI. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 11 et les figures 4 et 5.

Des analyses prédéfinies de la SG et de la SSP par facteurs de stratification ont été réalisées. Le HR de la SG était de 0,82 (IC 95 % : 0,67 à 1,0) chez les patients présentant une tumeur KRAS sauvage et de 0,89 (IC 95 % : 0,73 à 1,09) chez les patients présentant une tumeur KRAS muté. Pour les patients ayant un DAP ≥ 6 mois après l'instauration du traitement de première intention, le HR de la SG était de 0,86 (IC 95 % : 0,73 à 1,01) et de 0,86 (IC 95 % : 0,64 à 1,13) chez les patients ayant un DAP < 6 mois après l'instauration du traitement de première intention. Les analyses en sous-groupes prédéfinis pour la SSP et la SG en fonction de l'âge (< 65 et ≥ 65 ans), du sexe, de l'origine ethnique, du PS ECOG (0 ou ≥ 1), du nombre d'organes atteints, de la présence de métastases exclusivement hépatiques, du site de la tumeur primitive (côlon ou rectum), des taux d'antigène carcino-embryonnaire (< 200 µg/L, ≥ 200 µg/L), ont toutes démontré un effet du traitement en faveur de Cyramza plus FOLFIRI par rapport au placebo plus FOLFIRI. Pour 32 des 33 analyses en sous-groupes prédéfinis de la SG, le HR était < 1,0. Le seul sous-groupe ayant un HR > 1 comprenait les

patients ayant présenté une progression de la maladie depuis le début du traitement de première ligne par bévaccizumab < 3 mois (HR 1,02 [IC 95 % : 0,68 à 1,55]). Ce sous-groupe peut être considéré comme un groupe atteint d’une maladie agressive relativement réfractaire au traitement de première ligne. Dans les deux bras de traitement, les patients ayant présenté une neutropénie ont eu une médiane de Survie Globale plus longue par rapport à ceux qui n’en ont pas présenté. La SG médiane chez les patients ayant présenté tout grade de neutropénie était supérieure dans le bras ramucirumab (16,1 mois) que dans le bras placebo (12,6 mois). La SG médiane chez les patients n’ayant pas présenté une neutropénie était de 10,7 mois dans chaque bras.

Tableau 11 : Synthèse des données d'efficacité - Population en ITT

	Cyramza plus FOLFIRI N = 536	Placebo plus FOLFIRI N = 536
Survie globale, mois		
Médiane (IC 95 %)	13,3 (12,4 ; 14,5)	11,7 (10,8 ; 12,7)
Hazard Ratio (IC 95 %)	0,84 (0,73 ; 0,98)	
Valeur p stratifiée selon le test log-rank	0,022	
Survie sans progression, mois		
Médiane (IC 95 %)	5,7 (5,5 ; 6,2)	4,5 (4,2 ; 5,4)
Hazard Ratio (IC 95 %)	0,79 (0,70 ; 0,90)	
Valeur p stratifiée selon le test log-rank	< 0,001	

Abréviations : IC = intervalle de confiance

Figure 4 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale avec Cyramza plus FOLFIRI versus placebo plus FOLFIRI dans l'étude RAISE

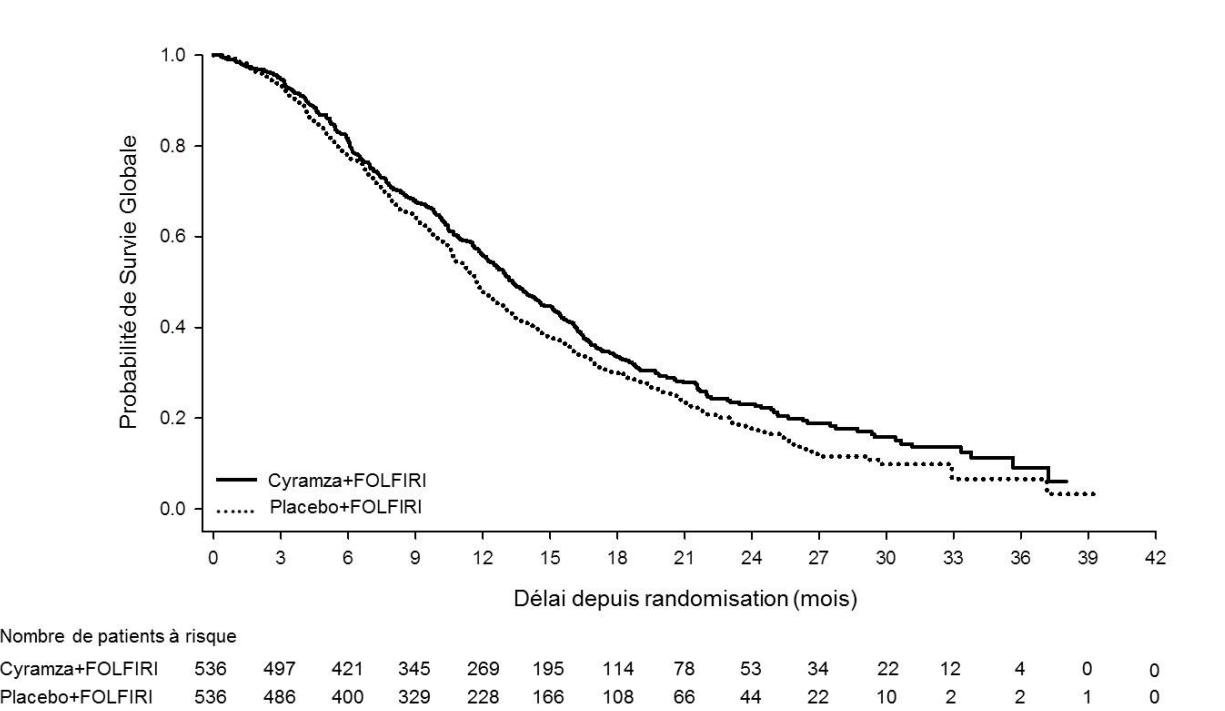
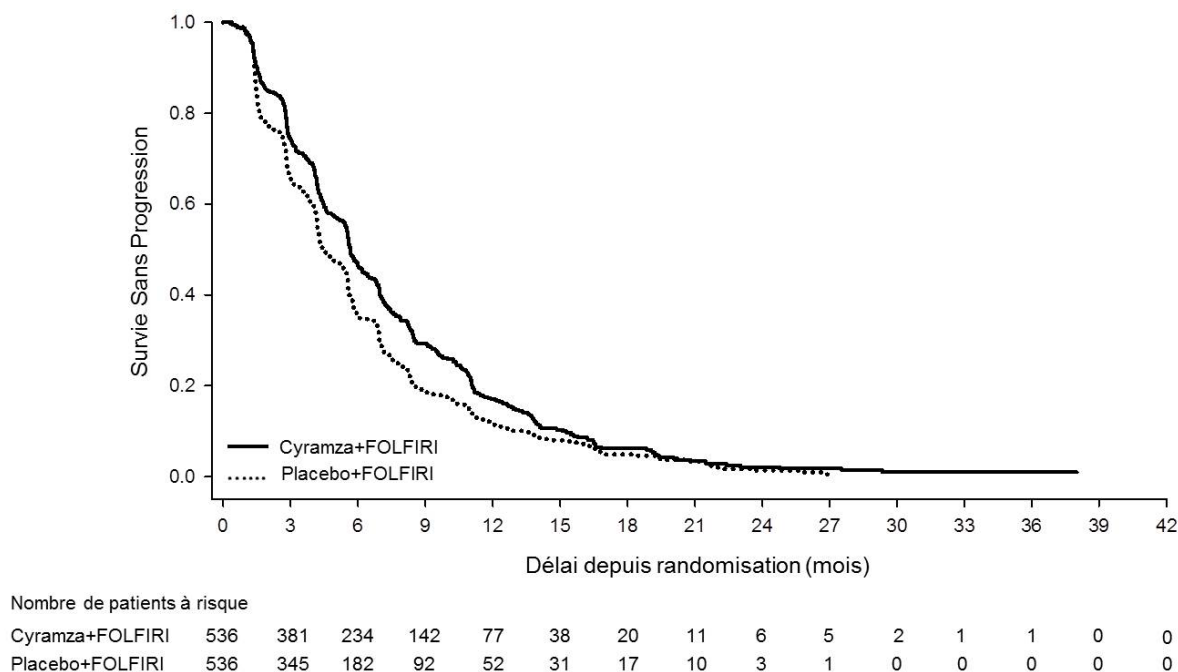


Figure 5 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression avec Cyramza plus FOLFIRI versus placebo plus FOLFIRI dans l'étude RAISE



Le taux de réponse objective était similaire dans les deux bras de traitement (13,4 % versus 12,5 %, respectivement pour ramucirumab plus FOLFIRI versus placebo plus FOLFIRI). Le taux de contrôle de la maladie (réponse complète plus réponse partielle plus maladie stable) était numériquement supérieur chez les patients du bras ramucirumab plus FOLFIRI par rapport à celui du bras placebo plus FOLFIRI (74,1 % versus 68,8 %, respectivement). En ce qui concerne le questionnaire EORTC QLQ-C30, les patients du bras de traitement ramucirumab plus FOLFIRI ont rapporté une baisse transitoire de la qualité de vie par rapport aux patients du bras placebo plus FOLFIRI sur la plupart des échelles d'évaluation. Peu de différences entre les bras ont été rapportées après le premier mois de traitement.

CBNPC

RELAY

RELAY est une étude de phase III internationale, randomisée, en double-aveugle, comparant l'association Cyramza plus erlotinib versus l'association placebo plus erlotinib, qui a randomisé (1:1) 449 patients n'ayant pas été antérieurement traités et ayant un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique avec délétion de l'exon 19 du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) ou mutations activatrices de l'exon 21 (L858R) à l'entrée dans l'étude. Les patients éligibles avaient un Performance Status ECOG de 0 ou 1. Les patients ayant des métastases au niveau du SNC ou des mutations EGFR T790M connues à l'inclusion ont été exclus de l'étude. Ont également été exclus de l'étude les patients à haut risque de saignement, d'événements cardiovasculaires, dont ceux qui ont présenté un événement thrombotique artériel dans les 6 mois précédant le recrutement.

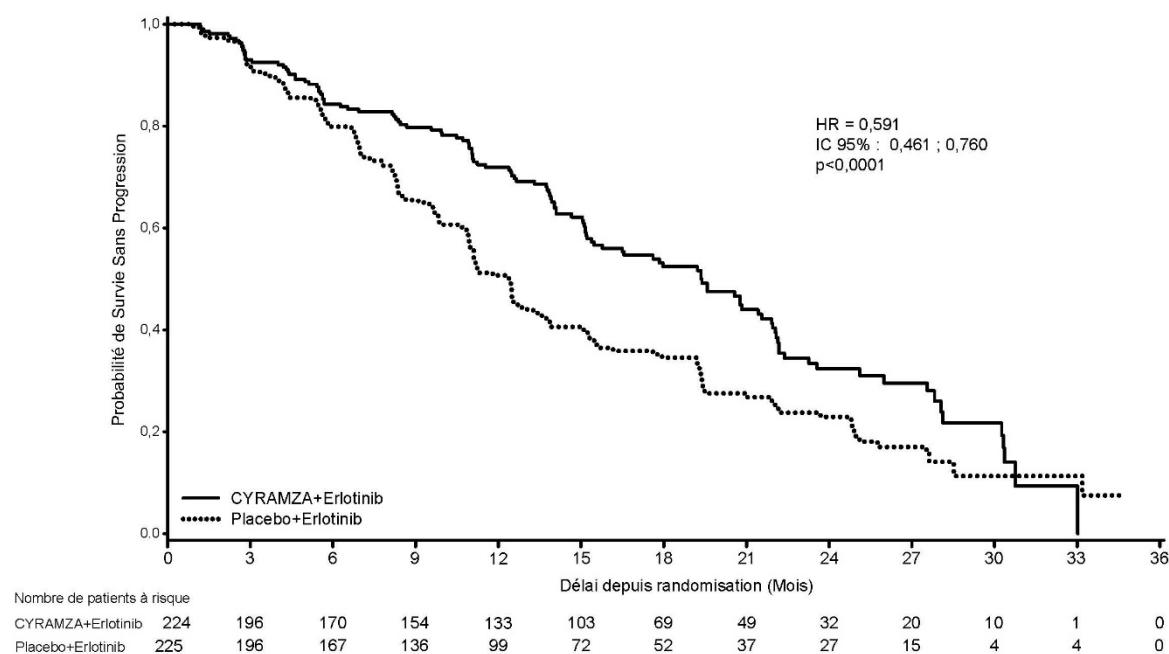
Les caractéristiques démographiques et à l'inclusion étaient équilibrées entre les groupes. 77 % des patients étaient asiatiques et 22 % étaient caucasiens. Les patients traités par l'association de Cyramza avec l'erlotinib ont présenté une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression (SSP) par rapport à ceux traités par l'association du placebo avec l'erlotinib (tableau 12). Des résultats homogènes ont été observés à travers les sous-groupes y compris pour les délétions de l'exon 19 et la substitution de l'exon 21 (L858R), l'âge, l'origine ethnique (chez les caucasiens, HR : 0,618 ; chez les asiatiques : HR : 0,638), les fumeurs et ceux n'ayant jamais fumé. Les données de survie globale étaient immatures au moment de l'analyse primaire de la SSP (17,6 % de maturité). Les résultats d'efficacité de l'étude clinique RELAY sont présentés dans le tableau 12 et la figure 6.

Tableau 12 : Résumé des résultats d'efficacité dans l'étude RELAY – Population en intention de traiter (ITT)

	Cyramza plus erlotinib N = 224	Placebo plus erlotinib N = 225
Survie sans progression		
Nombre d'événements (%)	122 (54,5)	158 (70,2)
Médiane – mois (IC 95 %)	19,4 (15,38 ; 21,55)	12,4 (10,97 ; 13,50)
Hazard Ratio (IC 95 %)	0,591 (0,461 ; 0,760)	
Valeur p stratifiée selon le test log-rank	< 0,0001	
Taux de réponse objective (Réponse Complète + Réponse Partielle)		
Taux – pourcentage (IC 95 %)	76 (70,8 ; 81,9)	75 (69,0 ; 80,3)
RC, n (%)	3 (1,3)	2 (0,9)
RP, n (%)	168 (75,0)	166 (73,8)
Durée de la réponse	N = 171	N = 168
Nombre d'événements (%)	101 (59,1)	128 (76,2)
Médiane – mois (IC 95 %)	18,0 (13,86 ; 19,78)	11,1 (9,69 ; 12,29)
Hazard Ratio (IC 95 %)	0,619 (0,477 ; 0,805)	
Valeur p non stratifiée selon le test log-rank	0,0003	

Abréviations : IC = intervalle de confiance, NA= non atteint, RC = réponse complète, RP = réponse partielle. Les critères étaient protégés par le risque alpha.

Figure 6 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression de Cyramza plus erlotinib versus le placebo plus erlotinib dans l'étude RELAY



Une analyse finale de la SG, pour laquelle l'étude n'avait pas de puissance, a été réalisée à 297 événements (maturité 66,1 %). Le HR de la SG stratifiée était de 0,98 [IC à 95% 0,78 - 1,24 ; p = 0,864] avec une SG médiane de 51,1 mois [IC à 95 % 44,85 - 57,26] pour Cyramza plus erlotinib versus 46,0 mois [IC à 95 % 43,56 - 53,03] pour placebo plus erlotinib.

REVEL

REVEL est une étude randomisée en double-aveugle comparant l'association Cyramza plus docétaxel à l'association placebo plus docétaxel, chez 1 253 patients atteints d'un CBNPC épidermoïde ou non-épidermoïde localement avancé ou métastatique en progression de la maladie pendant ou après un

traitement à base de sels de platine. Le critère d'évaluation principal était la survie globale (SG). Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir Cyramza plus docétaxel (n = 628) ou placebo plus docétaxel (n = 625). La randomisation a été stratifiée par zone géographique, par sexe, par traitement de maintenance antérieur et par PS ECOG. Cyramza à la dose de 10 mg/kg ou le placebo et le docétaxel à la dose de 75 mg/m² ont été administrés par perfusion intraveineuse au jour 1 d'un cycle de 21 jours. Dans les centres d'Asie de l'Est, une dose réduite de docétaxel de 60 mg/m² tous les 21 jours a été administrée. Ont été exclus les patients ayant récemment présenté de graves saignements pulmonaires, gastro-intestinaux ou post-opératoires, présentant des signes d'hémorragie cérébrale, une atteinte tumorale des voies respiratoires majeures ou des vaisseaux sanguins, une cavitation intra-tumorale et ayant des antécédents de saignements importants ou de troubles thrombotiques non contrôlés. Ont également été exclus les patients traités par anticoagulant quelle qu'en soit la nature et/ou un traitement chronique par des anti-inflammatoires non-stéroïdiens ou d'autres antiagrégants plaquettaires ou ceux qui présentaient des métastases cérébrales non traitées, cliniquement instables. L'utilisation d'aspirine à des doses allant jusqu'à 325 mg/jour était permise (voir rubrique 4.4). Un nombre limité de patients non caucasiens, en particulier des patients noirs (2,6 %) ont été traités dans le cadre de cet essai REVEL. Par conséquent les données relatives à l'utilisation du ramucirumab associé au docétaxel sont limitées chez les patients atteints d'un CBNPC avancé, ainsi que chez les patients qui présentent une insuffisance rénale, une maladie cardiovasculaire et une obésité.

Les caractéristiques initiales démographiques et de la maladie étaient globalement équilibrées entre les différents bras : l'âge médian était de 62 ans ; 67% des patients étaient de sexe masculin ; 82 % étaient d'origine caucasienne, 13 % d'origine asiatique ; le PS ECOG était de 0 pour 32 % des patients et de 1 pour 67 % des patients ; 73 % des patients présentaient une histologie non-épidermoïde et 26 %, une histologie épidermoïde. Les traitements antérieurs les plus utilisés étaient le pémétréxed (38 %), la gemcitabine (25 %), les taxanes (24 %) et le bévacicumab (14 %) ; 22 % des patients avaient reçu au préalable un traitement de maintenance. La durée médiane du traitement par docétaxel était de 14,1 semaines dans le bras ramucirumab plus docétaxel (avec une médiane de 4,0 perfusions administrées) et de 12,0 semaines dans le bras placebo plus docétaxel (avec une médiane de 4,0 perfusions administrées).

Une amélioration statistiquement significative de la SG a été observée chez les patients traités par Cyramza plus docétaxel par rapport aux patients ayant reçu placebo plus docétaxel (Hazard Ratio [HR] 0,857 ; IC 95 % : 0,751 à 0,979 ; p = 0,024). La médiane de survie a été prolongée de 1,4 mois dans le bras Cyramza plus docétaxel : 10,5 mois dans le bras Cyramza plus docétaxel et 9,1 mois dans le bras placebo plus docétaxel. Une amélioration statistiquement significative de la SSP a été observée chez les patients traités par Cyramza plus docétaxel par rapport aux patients ayant reçu placebo plus docétaxel (HR 0,762 ; IC 95 % : 0,677 à 0,859 ; p < 0,001). La SSP médiane a été prolongée de 1,5 mois dans le bras Cyramza plus docétaxel : 4,5 mois dans le bras Cyramza plus docétaxel et 3 mois dans le bras placebo plus docétaxel. Une amélioration significative du taux de réponse objective a été observée chez les patients traités par Cyramza plus docétaxel par rapport à ceux ayant reçu placebo plus docétaxel (22,9% versus 13,6 %, p < 0,001). L'analyse initiale de la Qualité de vie (QdV) n'a pas montré de différence entre les bras de traitement en ce qui concerne le délai avant détérioration de tous les scores sur l'échelle des symptômes du cancer du poumon LCSS (Lung Cancer Symptom Scale).

Une amélioration de la SSP et de la SG (ramucirumab plus docétaxel versus placebo plus docétaxel) a été observée dans d'importants sous-groupes. Les résultats par sous-groupe pour la SG étaient les suivants : histologie non épidermoïde (HR 0,83 ; IC 95 % : 0,71 à 0,97 ; SG médiane [SGm] : 11,1 versus 9,7 mois) et histologie épidermoïde (HR 0,88 ; IC 95 % : 0,69 à 1,13 ; SGm : 9,5 versus 8,2 mois) ; patients ayant bénéficié d'un traitement de maintenance antérieur (HR 0,69 ; IC 95 % : 0,51 à 0,93 ; SGm : 14,4 versus 10,4 mois) ; délai depuis le début du traitement antérieur < 9 mois (HR 0,75 ; IC 95 % : 0,64 à 0,88 ; SGm : 9,3 versus 7,0 mois) ; patients de moins de 65 ans (HR 0,74 ; IC 95 % : 0,62 à 0,87 ; SGm : 11,3 versus 8,9 mois). Une tendance à la baisse d'efficacité liée à l'âge avancé a été observée chez les patients traités par ramucirumab plus docétaxel dans le traitement du CBNPC avancé dont la maladie a progressé après une chimiothérapie à base de sels de platine (voir rubrique 5.1). Aucune différence n'a été observée entre les bras de traitement en termes d'efficacité dans le sous-groupe des patients de 65 ans et plus (SG HR 1,10 ; IC 95 % : 0,89 à 1,36 ; SGm : 9,2

versus 9,3 mois, voir rubrique 4.4), dans celui des patients pré-traités par des taxanes (HR 0,81 ; IC 95 % : 0,62 à 1,07 ; SGm : 10,8 versus 10,4 mois) et dans celui des patients pour lesquels le délai écoulé depuis le début du traitement précédent ≥ 9 mois (HR 0,95 ; IC 95 % : 0,75 à 1,2 ; SGm : 13,7 versus 13,3 mois). Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 13.

Tableau 13 : Synthèse des données d'efficacité - Population en ITT

	Cyramza plus docétaxel N = 628	Placebo plus docétaxel N = 625
Survie globale, mois		
Médiane - mois (IC 95 %)	10,5 (9,5 ; 11,2)	9,1 (8,4 ; 10,0)
Hazard Ratio (IC 95 %)	0,857 (0,751 ; 0,979)	
Valeur p stratifiée du test log-rank	0,024	
Survie sans progression, mois		
Médiane (IC 95 %)	4,5 (4,2 ; 5,4)	3,0 (2,8 ; 3,9)
Hazard Ratio (IC 95 %)	0,762 (0,677 ; 0,859)	
Valeur p stratifiée du test log-rank	< 0,001	
Taux de réponse objective (RC + RP)		
Taux - pourcentage (IC 95 %)	22,9 (19,7 ; 26,4)	13,6 (11,0 ; 16,5)
Valeur p stratifiée du CMH	< 0,001	

Abréviations : IC = intervalle de confiance, RC= réponse complète, RP= réponse partielle, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

Figure 7 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale de Cyramza plus docétaxel versus le placebo plus docétaxel dans l'étude REVEL

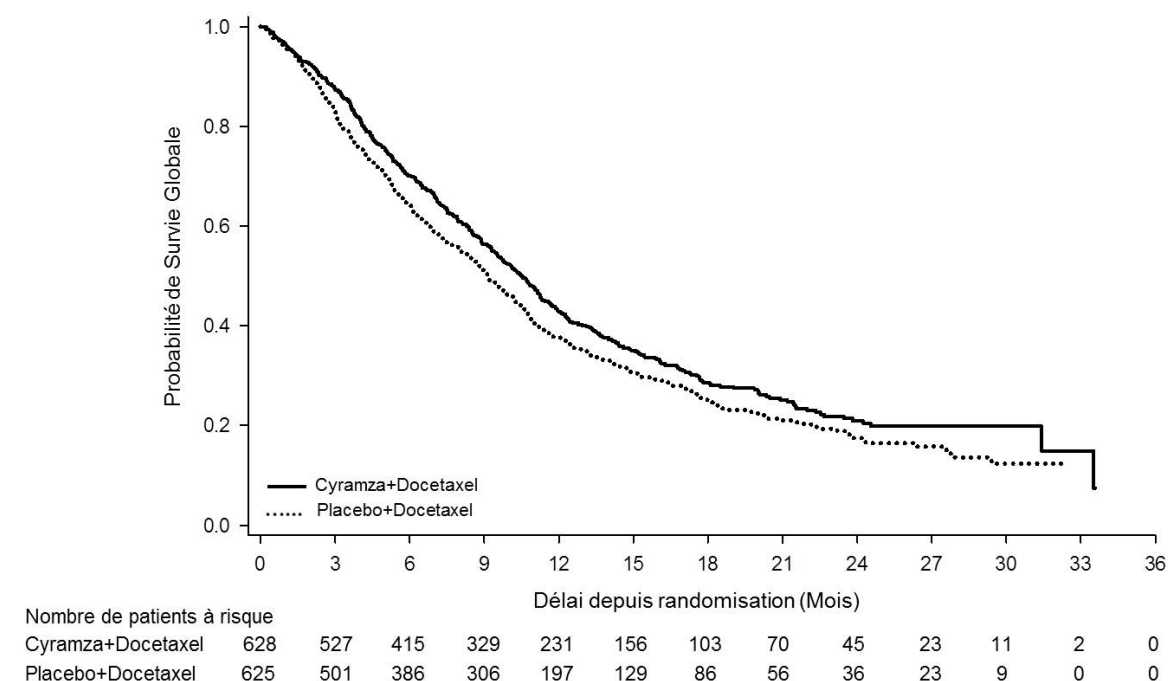
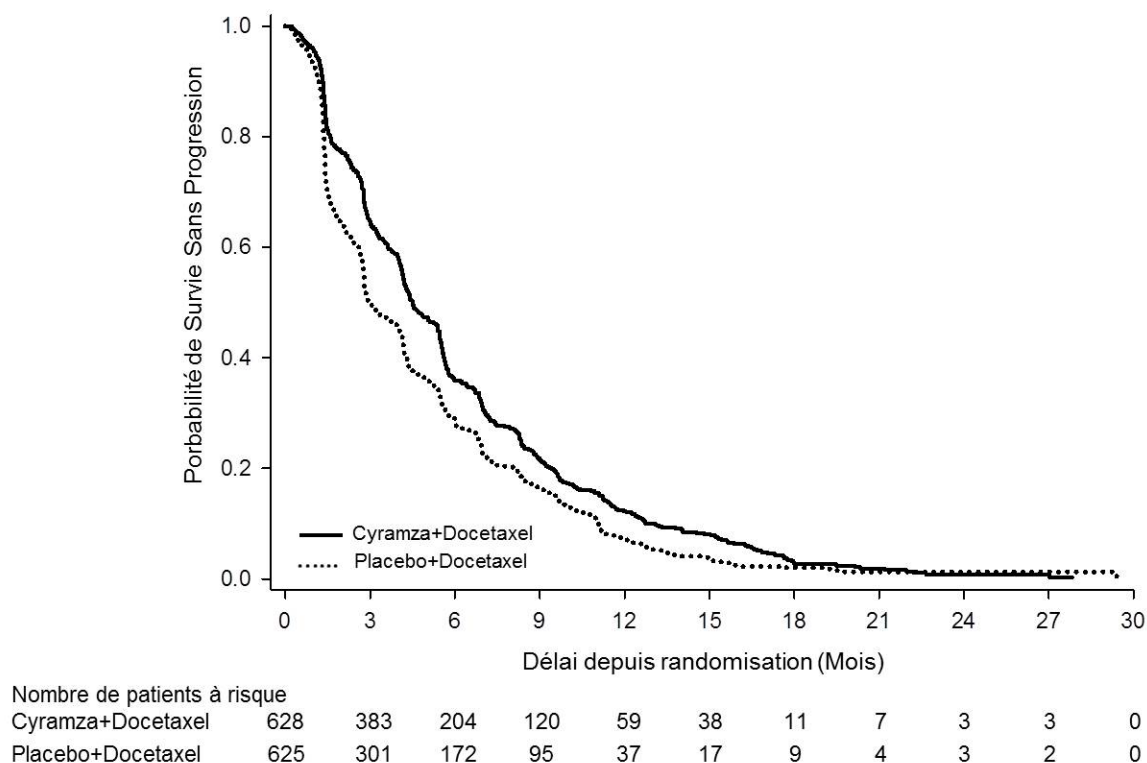


Figure 8 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression de Cyramza plus docétaxel versus placebo plus docétaxel dans l'étude REVEL



Carcinome hépatocellulaire

REACH-2

REACH-2 était une étude internationale, randomisée, en double-aveugle, comparant l'association de Cyramza avec un BSC versus l'association du placebo avec un BSC, dans laquelle 292 patients atteints d'un CHC avec une AFP sérique ≥ 400 ng/mL à l'entrée dans l'étude ont été randomisés (2:1). Les patients inclus dans l'étude avaient une progression de leur maladie sous ou après traitement par sorafénib ou étaient intolérants au sorafénib. Les patients éligibles avaient un Child Pugh A (score < 7), une clairance de la créatinine ≥ 60 mL/min et un PS ECOG de 0 ou 1. De plus, les patients étaient soit à un stade B selon la classification de Barcelone (Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC) et n'étaient plus éligibles à un traitement loco-régional, soit à un stade C selon la classification BCLC. Les patients présentant des métastases cérébrales, des atteintes leptoméningées, une compression médullaire non contrôlée, un antécédent ou un épisode en cours d'encéphalopathie hépatique ou d'ascite cliniquement significative, un saignement de varices grave dans les 3 mois précédant le traitement, ou des varices gastriques ou œsophagiennes à haut risque de saignement, ont été exclus des études cliniques. Le critère principal était la survie globale. La valeur seuil requise d'élévation de l'AFP pour l'inclusion dans l'étude de REACH-2 a été déterminé sur la base des résultats de survie d'un sous-groupe pré-spécifié, d'une analyse exploratoire de l'étude REACH, étude de phase III précédemment terminée qui avait apporté des données supplémentaires chez 565 patients atteints de CHC, randomisés (1:1) traités soit par Cyramza et un BSC soit par le placebo et un BSC, qui avaient une progression de la maladie sous ou après traitement par sorafénib.

Dans REACH-2, les caractéristiques démographiques et celles de la maladie des patients à l'inclusion étaient généralement équilibrées entre les deux bras, excepté pour l'AFP, dont le taux était plus bas dans le bras placebo. Les patients traités par Cyramza ont présenté une amélioration statistiquement significative de la SG par rapport à ceux traités par placebo (tableau 14). Dans REACH-2, le principal résultat d'efficacité s'appuyait sur une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression chez les patients traités par Cyramza par rapport à ceux traités par placebo. L'effet relatif du traitement (évalué par le HR) par Cyramza par rapport au placebo était globalement homogène à

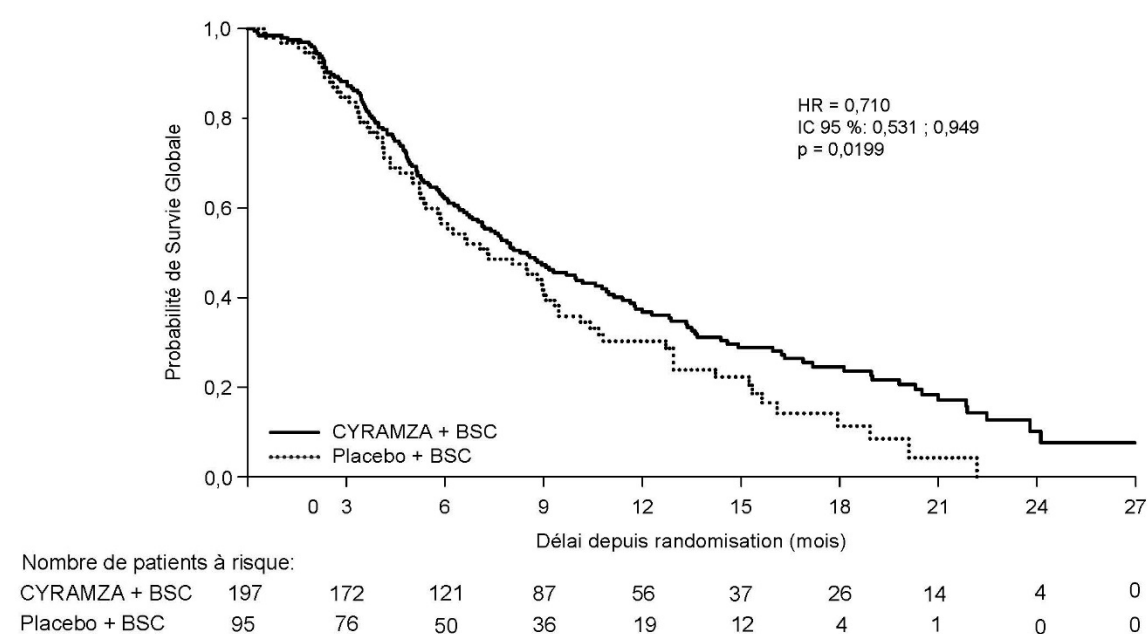
travers les sous-groupes, y compris pour l'âge, l'origine ethnique, l'étiologie de la maladie et la raison de l'arrêt du sorafénib (maladie progressant versus intolérance). Une relation exposition/efficacité pertinente a été observée pour le ramucirumab dans REACH-2 (voir rubrique 5.2). Les résultats d'efficacité de REACH-2 sont présentés dans le tableau 14 et la figure 9.

Tableau 14 : Résumé des données d'efficacité dans REACH-2 – Population en intention de traiter (ITT)

	Cyramza N = 197	Placebo N = 95
Survie globale, mois		
Médiane (IC 95 %)	8,51 (7,00 ; 10,58)	7,29 (5,42 ; 9,07)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,710 (0,531 ; 0,949)	
Valeur de p stratifiée selon le test log-rank	0,0199	
Survie sans progression, mois		
Médiane (IC 95 %)	2,83 (2,76 ; 4,11)	1,61 (1,45 ; 2,69)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,452 (0,339 ; 0,603)	
Valeur de p stratifiée selon le test log-rank	< 0,0001	
Taux de réponse objective (RC + RP)		
TRO % (IC 95 %)	4,6 (1,7 ; 7,5)	1,1 (0,0 ; 3,1)
Valeur de p	0,1697	

Abréviations : IC = intervalle de confiance, RC= réponse complète, TRO = taux de réponse objective et RP = réponse partielle

Figure 9 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale de Cyramza versus placebo dans l'étude REACH-2



Patients avec indice de performance (PS) ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≥ 2
Les patients avec un indice ECOG ≥ 2 ayant été exclus des études pivots dans toutes les indications, la sécurité et l'efficacité de Cyramza dans cette population de patients n'est pas connue.

Immunogénicité

Des recherches d'anticorps anti-médicament (AAMs) ont été effectuées à différents moments sur les patients des deux études de phase 3, RAINBOW et REGARD. Des échantillons de 956 patients ont été testés : 527 patients du groupe ramucirumab et 429 patients traités par le bras contrôle. Onze patients traités par ramucirumab (2,2 %) et deux patients du groupe contrôle (0,5 %) ont développé des AAMs. Aucun des patients avec AAMs n'a développé de réaction liée à la perfusion. Aucun

patient n'avait d'anticorps neutralisants anti-ramucirumab. Les données sont insuffisantes pour évaluer les effets des AAMs sur l'efficacité ou la sécurité du ramucirumab.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Cyramza dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'adénocarcinome gastrique, l'adénocarcinome du côlon et du rectum, le carcinome bronchique et le cancer du foie (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

La sécurité et la pharmacocinétique (PK) du ramucirumab, en monothérapie, ont été évaluées dans l'étude I4T-MC-JVDA, une étude de phase I, multicentrique, en ouvert, chez des patients pédiatriques et jeunes adultes âgés de 1 à 21 ans pour déterminer la dose recommandée pour la phase II (RP2D). L'étude comprenait deux parties. Dans la Partie A, le ramucirumab était administré à la dose de 8 mg/kg ou 12 mg/kg par voie intraveineuse de 60 minutes toutes les 2 semaines à 23 patients ayant des tumeurs récidivantes ou réfractaires hors SNC. La dose maximale tolérée n'a pas été atteinte. Il a été déterminé que la RP2D était de 12 mg/kg lorsque le ramucirumab est administré toutes les 2 semaines. Dans la Partie B, le ramucirumab était administré à la RP2D à 6 patients avec des tumeurs récidivantes ou réfractaires du SNC pour l'évaluation de la tolérance dans cette population. Aucune réponse tumorale n'a été observée dans la Partie A ou B.

L'efficacité et la sécurité du ramucirumab en association avec la gemcitabine et le docétaxel comparé à la gemcitabine et au docétaxel seuls ont été évaluées dans l'étude J1S-MC-JV02 (JV02), une étude de phase 2 randomisée, multicentrique, internationale menée auprès de 23 patients pédiatriques et jeunes adultes âgés de 36 mois à 29 ans ayant un sarcome synovial (SS) récurrent, récidivant ou progressif. La randomisation (2:1) a été stratifiée en fonction de la stadification au moment de la rechute (maladie métastatique ou localement avancée). L'étude a été interrompue sans évaluation formelle du critère d'évaluation primaire de la SSP, car lors de l'analyse intermédiaire de futilité, JV02 n'a pas atteint le niveau de confiance pré-spécifié de 60 % dans la supériorité du traitement (HR de la SSP de moins de 1 pour le SS). Une réponse partielle et aucune réponse complète ont été observées dans le bras expérimental. Aucune réponse, complète ou partielle, n'a été observée dans le bras contrôle.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

En suivant le schéma posologique de 8 mg/kg toutes les 2 semaines, les moyennes géométriques de la C_{min} du ramucirumab avant l'administration de la quatrième et de la septième dose de ramucirumab en monothérapie dans le sérum de patients atteints d'un cancer gastrique avancé étaient respectivement de 49,5 µg/mL (entre 6,3 et 228 µg/mL) et de 74,4 µg/mL (entre 13,8 et 234 µg/mL). Dans le sérum de patients atteints d'un CHC, les moyennes géométriques de la C_{min} du ramucirumab avant la deuxième, la quatrième et la septième dose de ramucirumab étaient respectivement de 23,5 µg/mL (entre 2,9 et 76,5 µg/mL), 44,1 µg/mL (entre 4,2 et 137 µg/mL) et 60,2 µg/mL (entre 18,3 et 123 µg/mL).

En suivant le schéma posologique de 8 mg/kg de ramucirumab toutes les 2 semaines en association avec FOLFIRI, les moyennes géométriques de la C_{min} de ramucirumab étaient de 46,3 µg/mL (entre 7,7 et 119 µg/mL) et de 65,1 µg/mL (entre 14,5 et 205 µg/mL) avant l'administration de la troisième et de la cinquième dose respectivement, dans le sérum de patients atteints d'un CCRM.

En suivant le schéma posologique de 10 mg/kg toutes les 3 semaines, les moyennes géométriques de la C_{min} du ramucirumab étaient de 28,3 µg/mL (entre 2,5 et 108 µg/mL) et de 38,4 µg/mL (entre 3,1 et 128 µg/mL) avant l'administration de la troisième et de la cinquième dose respectivement du ramucirumab administré en association au docétaxel, dans le sérum de patients atteints d'un CBNPC.

En suivant le schéma posologique de 10 mg/kg toutes les 2 semaines, les moyennes géométriques de la C_{min} du ramucirumab étaient de 68,5 µg/mL (entre 20,3 et 142 µg/mL) et de 85,7 µg/mL (entre 36,0 et 197 µg/mL) avant l'administration de la quatrième et de la septième dose respectivement, du ramucirumab administré en association à l'erlotinib, dans le sérum de patients atteints d'un CBNPC.

Absorption

Cyamza est administré par perfusion intraveineuse. Aucune autre voie d'administration n'a été étudiée.

Distribution

Selon l'analyse pharmacocinétique de la population (PopPC), le volume moyen (% coefficient de variation [CV%]) de distribution du ramucirumab à l'état d'équilibre a été de 5,4 L (15 %).

Biotransformation

Le métabolisme du ramucirumab n'a pas été étudié. Les anticorps sont principalement éliminés par catabolisme.

Élimination

Selon l'analyse PopPC, la clairance moyenne (CV %) du ramucirumab a été de 0,015 L/heure (30 %) et la demi-vie moyenne était de 14 jours (20 %).

Temps-dépendance et dose-dépendance

Aucune déviation majeure de la proportionnalité à la dose n'a été observée dans la plage de doses comprise entre 6 mg/kg et 20 mg/kg. Un taux d'accumulation de 1,5 a été observé pour l'administration du ramucirumab toutes les 2 semaines. Selon les simulations utilisant le modèle PopPC, l'état d'équilibre serait atteint à la sixième dose.

Personnes âgées

L'analyse PopPC n'a permis d'identifier aucune différence d'exposition au ramucirumab entre les patients de 65 ans et plus et les patients de moins de 65 ans.

Insuffisance rénale

Aucune étude formelle n'a été réalisée pour évaluer l'effet de l'insuffisance rénale sur les paramètres pharmacocinétiques du ramucirumab. Selon l'analyse PopPC, l'exposition au ramucirumab a été similaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr] ≥ 60 et < 90 mL/min), modérée (ClCr ≥ 30 et < 60 mL/min) ou sévère (ClCr comprise entre 15 et 29 mL/min) comparée à celle des patients ayant une fonction rénale normale (ClCr ≥ 90 mL/min).

Insuffisance hépatique

Aucune étude formelle n'a été réalisée pour évaluer l'effet de l'insuffisance hépatique sur les paramètres pharmacocinétiques du ramucirumab. Selon l'analyse PopPC, l'exposition au ramucirumab chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (bilirubine totale supérieure à 1,0- 1,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) et quel que soit le taux d'ASAT ou bilirubine totale $\leq 1,0$ fois LSN et ASAT $>$ LSN) ou d'insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale $> 1,5$ - 3,0 fois la LSN et quel que soit le taux d'ASAT) a été similaire à celle des patients ayant une fonction hépatique normale (bilirubine totale et ASAT \leq LSN). Le ramucirumab n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (bilirubine totale $> 3,0$ fois la LSN et quel que soit le taux d'ASAT).

Population pédiatrique

L'exposition au ramucirumab chez les patients pédiatriques et les jeunes adultes (enfants > 12 mois et < 21 ans) avec des tumeurs solides réfractaires, y compris des tumeurs du SNC, après une dose unique ou plusieurs doses de 8 mg/kg ou 12 mg/kg était similaire à l'exposition obtenue chez les patients

adultes. De plus, l'exposition au ramucirumab après la dose de 12 mg/kg était similaire dans la tranche d'âge de > 12 mois à < 21 ans.

Autres populations particulières

Selon l'analyse PopPC, les covariables suivantes n'avaient pas d'impact sur l'élimination du ramucirumab : âge, sexe, origine ethnique, taux d'albumine. Ces facteurs, ainsi que d'autres ayant été étudiés, ont eu un effet < 20 % sur l'élimination du ramucirumab. Le poids corporel est considéré comme une covariable significative sur la pharmacocinétique du ramucirumab, soutenant la posologie basée sur le poids corporel.

Relation exposition-réponse

Efficacité

Les analyses d'exposition-réponse ont indiqué que l'efficacité était corrélée à l'exposition au ramucirumab dans l'ensemble des études pivots. L'efficacité, mesurée par l'amélioration de la SG, était associée à une augmentation du taux d'exposition au ramucirumab produit par 8 mg/kg de ramucirumab administré toutes les 2 semaines et par 10 mg/kg de ramucirumab administré toutes les 3 semaines. L'amélioration de la SSP a également été associée à une augmentation de l'exposition au ramucirumab dans le cancer gastrique avancé, le CBNPC dont la maladie a progressé après une chimiothérapie à base de sels de platine et le CCRM.

Dans l'étude clinique REACH-2 pour le CHC, une relation exposition/efficacité pertinente a été observée pour le ramucirumab qui a montré que seuls les patients ayant une exposition supérieure à la médiane ont présenté une amélioration de la SG, par rapport au placebo, et ces relations exposition/efficacité ont persisté après des tentatives d'ajustement sur d'autres facteurs pronostiques. Un effet du traitement sur la SSP a été observé pour tous les niveaux d'exposition produits par le ramucirumab à 8 mg/kg administré toutes les 2 semaines. Une telle relation n'a pas été observée dans l'étude clinique RELAY pour le CBNPC avec l'association de 10 mg/kg de ramucirumab avec l'erlotinib administrée toutes les 2 semaines.

Sécurité

Dans l'étude RAINBOW, une exposition prolongée au ramucirumab augmente l'incidence de l'hypertension, des neutropénies et des leucopénies de grade ≥ 3 .

Dans l'étude RAISE, une exposition prolongée au ramucirumab augmente l'incidence des neutropénies de grade ≥ 3 .

Dans l'étude RELAY, aucune relation entre l'exposition et la tolérance n'a été identifiée pour les événements d'intérêt sélectionnés, parmi lesquels l'hypertension, les diarrhées, la protéinurie et la dermatite acnéiforme, de grade ≥ 3 .

Dans l'étude REVEL, une exposition prolongée au ramucirumab augmente l'incidence des neutropénies fébriles et des hypertensions de grade ≥ 3 .

Dans les données groupées de REACH-2 et REACH (chez les patients ayant une AFP ≥ 400 ng/mL), l'incidence des hypertensions de grade ≥ 3 était augmentée avec une exposition plus élevée au ramucirumab.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune étude n'a été effectuée chez l'animal pour tester le potentiel carcinogène ou génotoxique du ramucirumab.

Les organes cibles identifiés dans des études de toxicité à doses répétées chez des singes cynomolgus ont été le rein (glomérulonéphrite), les os (épaississement et ossification endochondrale anormale du

cartilage de croissance épiphysaire) et les organes reproducteurs féminins (diminution du poids des ovaires et de l'utérus). Une inflammation et/ou une infiltration de cellules mononucléées de grade minimal a été observée dans plusieurs organes.

Aucune étude de toxicité sur la reproduction n'a été effectuée avec le ramucirumab. En revanche, des modèles animaux lient l'angiogenèse, le VEGF et le récepteur de VEGF de type 2 aux aspects critiques de la reproduction féminine, au développement embryo-fœtal et au développement post-natal. Compte tenu du mécanisme d'action du ramucirumab, il est probable que chez les animaux il inhibe l'angiogenèse et produise des réactions indésirables sur la fertilité (ovulation), le développement placentaire, les fœtus en développement et le développement post-natal.

Une dose unique de ramucirumab n'a pas perturbé la cicatrisation de la plaie chez les singes en utilisant un modèle d'incision d'épaisseur totale.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Histidine
Monochlorhydrate d'histidine
Chlorure de sodium
Glycine (E 640)
Polysorbate 80 (E 433)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Cyamza ne doit pas être administré ou mélangé avec des solutions de dextrose.
Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

3 ans.

Après dilution

Lorsque les instructions de préparation sont respectées, les solutions pour perfusion de Cyamza ne contiennent aucun conservateur antimicrobien.

Il a été établi que la stabilité chimique et physique durant l'emploi de Cyamza dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL) pour injection était de 24 heures entre 2°C et 8°C ou 4 heures à 25°C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Dans le cas contraire, les durées et les conditions de conservation avant l'utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C, à moins que la dilution n'ait été effectuée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler.
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon (verre de type I) de 10 mL de solution avec bouchon en caoutchouc de chlorobutyle, opercule d'étanchéité en aluminium et capsule en polypropylène.

Flacon (verre de type I) de 50 mL de solution avec bouchon en caoutchouc de chlorobutyle, opercule d'étanchéité en aluminium et capsule en polypropylène.

Boîte de 1 flacon de 10 mL.

Boîte de 2 flacons de 10 mL.

Boîte de 1 flacon de 50 mL.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ne pas secouer le flacon.

Préparer la solution pour perfusion à l'aide d'une technique aseptique pour assurer la stérilité de la solution préparée.

Chaque flacon est destiné à un usage unique. Vérifier l'absence de particules dans le flacon et de décoloration du contenu (la solution à diluer pour perfusion doit être limpide à légèrement opalescente et incolore à légèrement jaune et ne contenir aucune particule visible) avant la dilution. Si le flacon contient des particules ou si le contenu présente une coloration anormale, jeter le flacon.

Calculer la dose et le volume de ramucirumab nécessaires pour préparer la solution pour perfusion. Les flacons contiennent 100 mg ou 500 mg sous forme de solution de 10 mg/mL de ramucirumab. Utiliser uniquement une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL) comme diluant.

En cas d'utilisation d'un récipient pré-rempli pour perfusion intraveineuse

Sur la base du volume calculé de ramucirumab, retirer le volume correspondant de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL) du récipient pour intraveineuse de 250 mL pré-rempli. Transférer de façon aseptique le volume calculé de ramucirumab dans le récipient pour intraveineuse. Le volume total final dans le récipient doit être de 250 mL. Retourner doucement le récipient pour bien mélanger. Ne pas congeler ou secouer la solution pour perfusion. Ne pas diluer avec d'autres solutions ou administrer conjointement avec d'autres électrolytes ou médicaments.

En cas d'utilisation d'un récipient vide pour perfusion intraveineuse

Transférer de façon aseptique le volume calculé de ramucirumab dans un récipient pour intraveineuse vide. Ajouter une quantité suffisante de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL) dans le récipient pour obtenir un volume total de 250 mL. Retourner doucement le récipient pour bien mélanger. Ne pas congeler ou secouer la solution pour perfusion. Ne pas diluer avec d'autres solutions ou administrer conjointement avec d'autres électrolytes ou médicaments.

Les médicaments parentéraux doivent faire l'objet d'une inspection visuelle pour rechercher la présence de particules avant leur administration. Jeter la solution injectable si elle contient des particules.

Jeter toute portion non utilisée de ramucirumab restant dans le flacon car le produit ne contient aucun conservateur antimicrobien.

Administrer au moyen d'une pompe à perfusion. Une ligne de perfusion séparée dotée d'un filtre de 0,22 micron à faible liaison aux protéines doit être utilisée pour la perfusion ; la ligne doit être rincée avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL) à la fin de la perfusion.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/957/001
EU/1/14/957/002
EU/1/14/957/003

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 19 décembre 2014
Date du dernier renouvellement : 26 septembre 2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants de la substance active d'origine biologique

ImClone Systems LLC
33 ImClone Drive,
Branchburg
New Jersey
NJ 08876
ETATS-UNIS

Eli Lilly Kinsale Limited
Dunderrow,
Kinsale,
Co. Cork
Irlande

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Lilly, S.A.
Avda de la Industria, 30
Alcobendas
28108 Madrid
Espagne

Lilly France Fegersheim
2 rue du Colonel Lilly
67640 Fegersheim
France

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de

l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ETUI – Flacon de 10 mL****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

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

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un mL de solution à diluer contient 10 mg de ramucirumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : histidine, monochlorhydrate d'histidine, chlorure de sodium, glycine, polysorbate 80, eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion

100 mg/10 mL
1 flacon
2 flacons

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration intraveineuse après dilution.
À usage unique exclusivement.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas secouer.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83

3528 BJ Utrecht

Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/957/001 - 1 flacon de 10 mL.

EU/1/14/957/002 - 2 flacons de 10 mL.

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC

SN

NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETTE - Flacon de 10 mL

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Cyramza 10 mg/mL, solution stérile à diluer
ramucirumab
Voie IV après dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

100 mg/10 mL

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ETUI – Flacon de 50 mL****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

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

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES(S) ACTIVE(S)

Un mL de solution à diluer contient 10 mg de ramucirumab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : histidine, monochlorhydrate d'histidine, chlorure de sodium, glycine, polysorbate 80, eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion

500 mg/50 mL
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Pour administration intraveineuse après dilution.
À usage unique exclusivement.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas secouer.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/957/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETTE - Flacon de 50 mL

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Cyramza 10 mg/mL, solution stérile à diluer
ramucirumab
Voie IV après dilution.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

500 mg/50 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

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

Veillez lire attentivement cette notice avant que l'on vous administre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce que Cyamza et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que Cyamza vous soit administré
3. Comment Cyamza vous est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Cyamza
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Cyamza et dans quels cas est-il utilisé

Cyamza est un médicament anticancéreux contenant comme substance active le ramucirumab qui est un anticorps monoclonal. C'est une protéine qui peut reconnaître et s'attacher spécifiquement à d'autres protéines se trouvant dans les vaisseaux sanguins appelés « Récepteur VEGF 2 ». Ce récepteur est nécessaire au développement de nouveaux vaisseaux sanguins. Pour croître, le cancer a besoin de développer de nouveaux vaisseaux sanguins. Le médicament bloque l'apport sanguin des cellules cancéreuses en se fixant au « récepteur VEGF 2 » et en le bloquant.

Cyamza est administré en association avec le paclitaxel, un autre anticancéreux, pour le traitement du cancer gastrique avancé (ou du cancer de la jonction entre l'œsophage et l'estomac) chez les adultes dont la maladie s'est aggravée après un précédent traitement avec des médicaments pour traiter le cancer.

Cyamza est utilisé pour le traitement du cancer gastrique avancé (ou le cancer de la jonction entre l'œsophage et l'estomac) chez les adultes dont la maladie s'est aggravée après un précédent traitement avec des médicaments pour traiter le cancer et chez qui le traitement par Cyamza en association avec le paclitaxel n'est pas approprié.

Cyamza est utilisé pour traiter les cancers avancés du côlon ou du rectum (partie du gros intestin) chez les adultes. Il est donné avec d'autres médicaments appelés « chimiothérapie FOLFIRI », incluant « 5-fluorouracile », « acide folinique » et « irinotécan ».

Cyamza est administré en association à l'erlotinib, un autre anticancéreux, en premier traitement du cancer bronchique non à petites cellules à un stade avancé chez les adultes dont les cellules du cancer présentent des modifications spécifiques (mutations) du gène du récepteur du facteur de croissance épidermique.

Cyamza est administré en association au docétaxel, un autre anticancéreux, dans le traitement du cancer bronchique à un stade avancé chez les adultes dont la maladie s'est aggravée après un précédent traitement avec des médicaments pour traiter le cancer.

Cyamza est utilisé pour traiter le cancer du foie avancé ou qui ne peut être retiré par chirurgie, chez les adultes qui ont antérieurement été traités par un autre anticancéreux (le sorafénib) et qui ont un taux élevé d'une certaine protéine dans le sang (l'alpha-fœtoprotéine).

2. Quelles sont les informations à connaître avant que Cyramza vous soit administré

Cyramza ne doit jamais vous être administré

- si vous êtes allergique au ramucirumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si la radiographie pulmonaire montre une cavité ou un trou dans votre cancer du poumon ou si le cancer est proche des vaisseaux sanguins principaux.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre infirmier(ère) **avant** que Cyramza ne vous soit administré si vous :

- souffrez d'une maladie qui augmente le risque de saignements. Prévenez également votre médecin si vous prenez des médicaments pouvant accroître le risque de saignements ou affectant la coagulation sanguine. Dans ce cas, votre médecin effectuera des tests sanguins réguliers pour surveiller le risque de saignements.
- avez un cancer du foie et que vous avez déjà eu un saignement provenant de veines dilatées de votre tube digestif (œsophage) ou avez une tension artérielle élevée dans la veine portale, qui transporte le sang de l'intestin et de la rate jusqu'au foie.
- avez un cancer du poumon et que vous avez récemment eu un saignement dans le poumon (en crachant du sang rouge vif) ou si vous prenez régulièrement des anti-inflammatoires non-stéroïdiens ou des médicaments qui affectent la coagulation.
- avez une tension artérielle élevée. Cyramza peut augmenter l'incidence de l'hypertension artérielle. Votre médecin vérifiera si votre tension artérielle est élevée et si elle est contrôlée avant de commencer le traitement par Cyramza. Votre médecin surveillera votre tension artérielle et ajustera la posologie de votre médicament contre l'hypertension en conséquence pendant le traitement par Cyramza. Il peut être nécessaire d'interrompre provisoirement le traitement par Cyramza jusqu'à ce que la pression artérielle soit contrôlée par des médicaments ou d'arrêter définitivement le traitement si le contrôle de la tension artérielle ne peut être obtenu.
- souffrez ou avez souffert d'un anévrisme (élargissement et affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin) ou d'une déchirure dans la paroi d'un vaisseau sanguin.
- devez vous faire opérer, si vous venez de vous faire opérer ou si vous avez eu des problèmes de cicatrisation des plaies après une opération. Cyramza peut accroître le risque de problèmes de cicatrisation des plaies. Cyramza ne vous sera pas administré pendant au moins 4 semaines avant une intervention chirurgicale planifiée et votre médecin décidera du moment de la reprise du traitement. Si vous présentez des problèmes de cicatrisation pendant le traitement, le traitement par Cyramza sera interrompu jusqu'à ce que votre plaie soit totalement cicatrisée.
- souffrez d'une maladie grave du foie (« cirrhose ») et de pathologies associées, comme une accumulation excessive de liquide dans l'abdomen (« ascite »). Votre médecin déterminera avec vous si les effets bénéfiques potentiels du traitement sont supérieurs aux risques potentiels auxquels vous serez exposé. Si vous avez un cancer du foie, votre médecin surveillera les signes et symptômes de confusion et/ou de désorientation associés à des problèmes chroniques du foie, et arrêtera le traitement par Cyramza si vous développez ces signes et symptômes.
- souffrez de problèmes rénaux sévères. Les données sur l'utilisation de Cyramza chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère sont limitées.

Contactez **immédiatement** votre médecin ou votre infirmier(ère) si vous vous trouvez dans l'une des situations suivantes (ou si vous avez un doute) **pendant le traitement** par Cyramza **ou à tout moment par la suite** :

- **Obstruction des artères par un caillot de sang** (« événements thrombo-emboliques artériels ») : Cyramza peut entraîner la formation de caillots de sang dans les artères. Les caillots de sang peuvent donner lieu à des graves pathologies, notamment une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral. Les symptômes d'une crise cardiaque peuvent être les suivants : douleur thoracique ou lourdeur dans la poitrine. Les symptômes d'un accident vasculaire cérébral peuvent être les suivants : engourdissement ou affaiblissement soudain du bras, de la jambe et de la face, confusion, difficultés à parler ou à comprendre les autres, difficultés soudaines pour marcher ou perte d'équilibre ou de coordination ou sensations vertigineuses soudaines. Cyramza sera définitivement arrêté si vous développez des caillots de sang dans les artères.
- **Perforation de la paroi gastro-intestinale** (« perforation gastro-intestinale ») : Cyramza peut augmenter le risque de développer des perforations dans la paroi gastro-intestinale. Les symptômes sont les suivants : douleurs abdominales sévères, vomissements, fièvre ou frissons. Cyramza sera définitivement arrêté si vous présentez une perforation de la paroi gastro-intestinale.
- **Saignement sévère** : Cyramza peut accroître le risque de saignement sévère. Les symptômes peuvent inclure : fatigue extrême, faiblesse, sensations vertigineuses ou modifications de la couleur des selles. Le traitement par Cyramza sera définitivement arrêté si vous présentez des saignements sévères.
- **Réaction liée à la perfusion** : Des réactions liées à la perfusion peuvent apparaître au cours du traitement car Cyramza est administré en perfusion intraveineuse grâce à un système de goutte à goutte (voir rubrique 3). Votre médecin ou votre infirmier(ère) surveillera l'apparition d'effets secondaires pendant la perfusion. Les symptômes peuvent être les suivants : augmentation de la tension musculaire, douleurs dans le dos, douleur et/ou oppression thoracique, frissons, bouffées de chaleur, difficultés pour respirer, respiration sifflante et sensation de picotements ou engourdissement dans les mains ou les pieds. Dans les cas sévères, les symptômes peuvent être : détresse respiratoire due au rétrécissement des voies respiratoires, accélération du rythme cardiaque et malaises. Le traitement par Cyramza sera définitivement arrêté si vous présentez une réaction sévère à la perfusion.
- **Affection cérébrale rare mais grave** appelée « syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible » ou « SEPR » : Cyramza peut augmenter le risque de développer cette affection cérébrale. Les symptômes peuvent inclure des crises (convulsions), des maux de tête, des nausées (se sentir mal), des vomissements (être malade), une cécité ou un niveau de conscience réduit, avec ou sans augmentation de la pression artérielle. Cyramza sera arrêté si vous développez cette affection cérébrale.
- **Insuffisance cardiaque** : Lorsqu'il est donné en association avec la chimiothérapie ou l'erlotinib, Cyramza peut augmenter le risque d'insuffisance cardiaque. Les symptômes peuvent inclure une faiblesse et une fatigue, un gonflement et une accumulation de liquide dans les poumons, ce qui peut entraîner un essoufflement. Vos symptômes seront évalués et une interruption de votre traitement par Cyramza pourrait être envisagée.
- **Voies ou communications anormales dans le corps** (« fistules ») : Cyramza peut accroître le risque de voies ou communications anormales dans le corps entre des organes internes et la peau ou d'autres tissus. Le traitement par Cyramza sera définitivement arrêté si vous développez des fistules.
- **Test urinaire anormal** (« protéinurie ») : Cyramza peut augmenter le risque de développer ou d'augmenter le taux anormal de protéines dans les urines. Le traitement par Cyramza peut nécessiter d'être arrêté temporairement jusqu'à ce que le taux de protéines dans les urines diminue puis le traitement pourra être repris à une dose inférieure ou définitivement arrêté si le taux de protéines dans les urines n'a pas été réduit suffisamment.

- **Inflammation de la bouche** (« stomatite ») : Lorsqu'il est donné en association avec la chimiothérapie, Cyramza peut augmenter le risque de développer une inflammation de la bouche. Les symptômes incluent une sensation de brûlure dans la bouche, une ulcération, des cloques ou un gonflement. Votre médecin peut vous prescrire un traitement pour soulager les symptômes.
- **Fièvre ou infection** : Vous pouvez présenter une température à 38°C ou plus pendant le traitement (ceci arrive très fréquemment lorsque vous avez moins de globules blancs que la normale). Les symptômes peuvent inclure des sueurs ou d'autres signes d'infection, tels que des maux de tête, des douleurs dans les membres ou une diminution de l'appétit. L'infection (sepsis) peut être sévère et potentiellement fatale.
- **Sujets âgés atteints d'un cancer bronchique** : votre médecin évaluera avec prudence le traitement le plus approprié pour vous.

Enfants et adolescents

Cyramza ne doit pas être administré aux patients de moins de 18 ans en raison de l'absence d'informations sur son mode de fonctionnement dans ce groupe d'âges.

Autres médicaments et Cyramza

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Cela concerne également les médicaments délivrés sans ordonnance et les médicaments à base de plantes.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, vous devez le dire à votre médecin avant de prendre ce médicament. Vous devez éviter de débuter une grossesse pendant l'administration de ce médicament et pendant au moins 3 mois après l'administration de la dernière dose de Cyramza. Interrogez votre médecin sur le moyen de contraception qui vous convient le mieux.

Cyramza inhibe le développement de nouveaux vaisseaux sanguins et peut donc diminuer votre capacité à être enceinte ou à mener une grossesse à son terme. Il peut également être dangereux pour votre enfant à naître. Vous ne devez pas utiliser ce médicament pendant la grossesse. Si vous tombez enceinte pendant le traitement par Cyramza, votre médecin déterminera avec vous si les effets bénéfiques du traitement pour vous l'emportent sur les risques possibles pour vous ou votre enfant à naître.

On ne sait pas si le médicament passe dans le lait maternel et s'il peut affecter un bébé nourri au sein. Par conséquent, vous ne devez pas allaiter votre bébé pendant le traitement par Cyramza et pendant au moins 3 mois après l'administration de la dernière dose.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Cyramza n'a aucun effet ou un effet négligeable sur votre capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si vous présentez des symptômes affectant votre capacité de concentration et de réaction, ne conduisez pas de véhicules ou n'utilisez pas de machines avant que ces effets ne disparaissent.

Cyramza contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium dans chaque flacon de 10 mL, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament contient approximativement 85 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) dans chaque flacon de 50 mL. Cela équivaut à 4 % environ de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

Cyramza contient du polysorbate

Ce médicament contient environ 1 mg de polysorbate 80 dans chaque flacon de 10 mL, et 5 mg de polysorbate 80 dans chaque flacon de 50 mL. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous avez déjà présenté une allergie.

3. Comment Cyramza vous est-il administré

Ce traitement contre le cancer vous sera administré par un médecin ou un(e) infirmier(ère).

Posologie et fréquence d'administration

La quantité exacte de Cyramza nécessaire pour traiter votre maladie dépend de votre poids corporel et sera calculée par votre médecin ou le pharmacien hospitalier.

La dose recommandée de Cyramza dans le traitement du cancer gastrique, du cancer avancé du côlon ou du rectum et du cancer du foie est de 8 mg par kilogramme de poids corporel toutes les 2 semaines.

La dose recommandée de Cyramza dans le traitement du cancer du poumon est de 10 mg par kilogramme de poids corporel toutes les 2 semaines lorsqu'il est administré en association avec l'erlotinib ou toutes les 3 semaines lorsqu'il est administré en association avec le docétaxel.

Le nombre de perfusions qui vous seront administrées dépend de votre réponse au traitement. Votre médecin en parlera avec vous.

Prémédication

Un autre médicament vous sera peut-être administré pour réduire le risque de réaction liée à la perfusion avant de vous administrer Cyramza. Si vous avez une réaction liée à la perfusion pendant le traitement par Cyramza, une prémédication vous sera administrée avant chaque perfusion suivante.

Ajustements de la dose

Pendant chaque perfusion, votre médecin ou votre infirmier(ère) surveillera l'apparition d'effet indésirable.

Si vous avez une réaction liée à la perfusion pendant le traitement, la durée d'administration de la perfusion sera augmentée pour le reste de la perfusion en cours et pour toutes les perfusions suivantes.

La quantité de protéines dans vos urines sera contrôlée régulièrement pendant le traitement. Selon le taux de protéines mesuré, Cyramza peut être provisoirement interrompu. Dès que le taux de protéines urinaires aura baissé jusqu'à un certain niveau, le traitement pourra être repris à une dose plus faible.

Voie et mode d'administration

Cyramza est une solution à diluer pour perfusion (appelée également « solution à diluer stérile »). Un pharmacien hospitalier, un(e) infirmier(ère) ou un médecin diluera le contenu du flacon avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL) avant de l'utiliser. Ce médicament est administré par perfusion par un système de goutte à goutte pendant environ 60 minutes.

Le traitement par Cyramza sera provisoirement interrompu si vous :

- développez une hypertension artérielle et jusqu'à ce qu'elle soit contrôlée par un anti-hypertenseur
- avez des problèmes de cicatrisation jusqu'à cicatrisation de la plaie
- avez une intervention chirurgicale planifiée, 4 semaines avant cette intervention.

Le traitement par Cyramza sera définitivement arrêté :

- si des caillots de sang se forment dans vos artères
- si des perforations se forment dans la paroi gastro-intestinale
- si vous présentez des saignements sévères
- si vous présentez une réaction liée à la perfusion sévère
- si vous développez une hypertension qui ne peut être contrôlée par un médicament
- si votre taux de protéines urinaires dépasse un certain seuil ou si vous développez une maladie rénale grave (syndrome néphrotique)
- si vous développez des voies ou connexions anormales à l'intérieur du corps entre des organes internes et la peau ou d'autres tissus (fistules)
- si vous développez une confusion et/ou une désorientation associées à des problèmes chroniques de foie
- en cas de détérioration de la fonction rénale (dans le cadre d'une insuffisance hépatique).

Administration de Cyramza en association avec le paclitaxel ou le docétaxel

Le paclitaxel et le docétaxel sont aussi administrés grâce à un système de goutte à goutte (perfusion intraveineuse) d'une durée d'environ 60 minutes. Si vous êtes traités par Cyramza en combinaison avec le paclitaxel ou le docétaxel le même jour, Cyramza, vous sera administré en premier.

La quantité de paclitaxel ou de docétaxel nécessaire dépend de la surface de votre corps. Votre médecin ou le pharmacien hospitalier calculera la surface de votre corps en vous mesurant et en vous pesant, puis déterminera la dose qui vous convient.

La dose recommandée de paclitaxel est de 80 mg par mètre carré (m²) de surface corporelle 1 fois par semaine pendant 3 semaines, suivie d'une semaine sans traitement.

La dose recommandée de docétaxel est de 75 mg par mètre carré (m²) de surface corporelle 1 fois toutes les 3 semaines. Si vous êtes originaire d'Asie de l'Est, vous pouvez recevoir une dose initiale de docétaxel réduite à 60 mg par m² de surface corporelle 1 fois toutes les 3 semaines.

Avant l'administration de la perfusion de paclitaxel, des tests sanguins seront effectués pour vérifier si vous avez suffisamment de cellules sanguines et si votre foie fonctionne correctement.

Lisez la notice du paclitaxel ou du docétaxel pour plus d'informations.

Administration de Cyramza en association avec FOLFIRI

La chimiothérapie FOLFIRI est administrée par perfusion intraveineuse, après la fin de la perfusion de Cyramza. Lisez les notices des autres médicaments faisant partie de votre traitement pour voir s'ils sont adaptés pour vous. Si vous n'êtes pas sûr(e), demandez à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère s'il y a des raisons pour lesquelles vous ne pourriez pas prendre ces médicaments.

Administration de Cyramza en association avec l'erlotinib

Lisez la notice de l'erlotinib pour plus d'information sur l'erlotinib et pour voir s'il est adapté pour vous. Si vous n'êtes pas sûr(e), demandez à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère s'il y a des raisons pour lesquelles vous ne pourriez pas prendre l'erlotinib.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Informez **immédiatement** votre médecin si vous ressentez l'un des effets indésirables graves suivants observés pendant un traitement par Cyramza (voir également **Quelles sont les informations à connaître avant que Cyramza vous soit administré**) :

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- **perforation dans la paroi gastro-intestinale** : il s'agit de la formation d'un trou dans l'estomac, l'intestin ou le colon. Les symptômes incluent des douleurs abdominales sévères, des vomissements, de la fièvre ou des frissons.
- **saignements sévères dans votre estomac** : les symptômes peuvent inclure une fatigue extrême, une faiblesse, des vertiges ou des modifications de la couleur de vos selles.
- **caillots de sang dans les artères** : la présence de caillots de sang dans les artères peut provoquer une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral. Les symptômes d'une crise cardiaque peuvent inclure une douleur thoracique ou une lourdeur dans la poitrine. Les symptômes d'un accident vasculaire cérébral peuvent inclure un engourdissement ou un affaiblissement soudain du bras, de la jambe et de la face, une confusion, des difficultés à parler ou à comprendre les autres, des difficultés soudaines pour marcher ou une perte d'équilibre ou de coordination ou des vertiges soudains.

Effets indésirables rares (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- **une affection cérébrale** appelée « syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible » : les symptômes peuvent inclure des crises (convulsions), des maux de tête, des nausées (se sentir mal), des vomissements (être malade), une cécité ou un niveau de conscience réduit, avec ou sans augmentation de la pression artérielle.

Informez votre médecin si vous ressentez l'un des autres effets indésirables suivants :

Effets indésirables très fréquents (peuvent affecter plus de 1 personne sur 10) :

- sensation de fatigue ou de faiblesse
- faible taux de globules blancs (ce qui peut augmenter le risque d'infections)
- infections
- diarrhées
- perte de cheveux
- saignement de nez
- inflammation de la muqueuse buccale
- hypertension
- diminution du nombre de globules rouges pouvant entraîner une pâleur
- gonflement des mains, des pieds et des jambes dû à une rétention de liquide
- faible taux de plaquettes (cellules sanguines qui aident le sang à coaguler)
- douleur abdominale
- protéines dans les urines (test urinaire anormal)
- maux de tête
- inflammation des muqueuses, telles que celles des voies digestives et respiratoires

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- fièvre accompagnée d'une diminution du nombre de globules blancs
- diminution du taux sanguin d'une protéine appelée albumine
- réactions liées à la perfusion
- éruption cutanée
- rougeur, gonflement, engourdissement/picotement, ou douleur et/ou desquamation de la peau des mains et/ou des pieds (appelé syndrome palmoplantaire)
- enrouement
- saignement dans vos poumons
- faible taux de sodium dans le sang (hyponatrémie) pouvant provoquer de la fatigue et de la confusion ou des spasmes musculaires
- saignement des gencives
- confusion et/ou désorientation chez les patients avec des problèmes chroniques du foie
- obstruction intestinale ; les symptômes peuvent inclure constipation et douleur abdominale
- activité de la glande thyroïde diminuée pouvant entraîner une fatigue ou une prise de poids (hypothyroïdie)
- croissance anormale de vaisseaux sanguins
- infection grave (sepsis)
- faible taux de potassium dans le sang (hypokaliémie) pouvant provoquer une faiblesse musculaire, des spasmes ou un rythme cardiaque anormal

Effets indésirables peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- affection cardiaque dans laquelle le muscle cardiaque ne pompe pas le sang aussi bien qu'il le devrait, ce qui entraîne un essoufflement et un gonflement des jambes et des pieds

Effets indésirables rares (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- caillot sanguin anormal dans les petits vaisseaux sanguins

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- élargissement et affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin ou déchirure dans la paroi d'un vaisseau sanguin (anévrismes et dissections artérielles)

Cyramza peut engendrer des modifications des analyses biologiques. Parmi les effets indésirables listés ci-dessus, il y a : faible taux de globules blancs sanguin ; faible taux de plaquettes dans le sang ; faible taux d'albumine, de potassium ou de sodium sanguin ; présence de protéines dans les urines.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Cyramza

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur et l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Ne pas congeler ou secouer la solution pour perfusion. Ne pas administrer la solution si vous remarquez la présence de particules ou une coloration anormale.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Cyramza

- La substance active est le ramucirumab. Un mL de solution à diluer pour perfusion contient 10 mg de ramucirumab.
- Chaque flacon de 10 mL contient 100 mg de ramucirumab.
- Chaque flacon de 50 mL contient 500 mg de ramucirumab.
- Les autres composants sont : histidine, monochlorhydrate d'histidine, chlorure de sodium, glycine (E 640), polysorbate 80 (E 433) et eau pour préparations injectables (reportez-vous à la rubrique 2 « Cyramza contient du sodium » et « Cyramza contient du polysorbate »).

Comment se présente Cyramza et contenu de l'emballage extérieur

La solution à diluer pour perfusion (ou solution à diluer stérile) est une solution limpide à légèrement opalescente et incolore à légèrement jaune dans un flacon en verre doté d'un bouchon en caoutchouc.

Cyramza est disponible dans les conditionnements suivants :

- 1 flacon de 10 mL
- 2 flacons de 10 mL
- 1 flacon de 50 mL

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Pays-Bas

Fabricant

Lilly, S.A.
Avda de la Industria, 30
Alcobendas
28108 Madrid
Espagne

Lilly France Fegersheim
2 rue du Colonel Lilly
67640 Fegersheim
France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 60 00

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 6 817 280

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

España

Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 440 33 00

France

Lilly France
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

United Kingdom (Northern Ireland)

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est .

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Ne pas secouer le flacon.

Préparer la solution pour perfusion à l'aide d'une technique aseptique pour assurer la stérilité de la solution préparée.

Chaque flacon est destiné à un usage unique. Vérifier l'absence de particules dans le flacon et de décoloration du contenu (la solution à diluer pour perfusion doit être limpide à légèrement opalescente et incolore à légèrement jaune et dépourvue de particules visibles) avant la dilution. Si le flacon contient des particules ou si le contenu présente une coloration anormale, jeter le flacon.

Calculer la dose et le volume de ramucirumab nécessaires pour la préparation de la solution pour perfusion. Les flacons contiennent 100 mg ou 500 mg sous forme de solution de 10 mg/mL de ramucirumab. Utiliser uniquement une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL) comme diluant.

En cas d'utilisation d'un récipient pré-rempli pour perfusion intraveineuse

Sur la base du volume calculé de ramucirumab, retirer le volume correspondant de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL) du récipient pour intraveineuse de 250 mL pré-rempli. Transférer de façon aseptique le volume calculé de ramucirumab dans le récipient pour intraveineuse. Le volume total final dans le récipient doit être de 250 mL. Retourner doucement le récipient pour bien mélanger. NE PAS CONGELER OU SECOUER la solution pour perfusion. NE PAS diluer avec d'autres solutions ou administrer conjointement avec d'autres électrolytes ou médicaments.

En cas d'utilisation d'un récipient vide pour perfusion intraveineuse

Transférer de façon aseptique le volume calculé de ramucirumab dans un récipient pour intraveineuse

vide. Ajouter une quantité suffisante de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL) dans le récipient pour obtenir un volume total de 250 mL. Retourner doucement le récipient pour bien mélanger. NE PAS CONGELER OU SECOUER la solution pour perfusion. NE PAS diluer avec d'autres solutions ou administrer conjointement avec d'autres électrolytes ou médicaments.

Après dilution et préparation, le médicament doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant l'emploi relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.

Les médicaments parentéraux doivent faire l'objet d'une inspection visuelle pour rechercher la présence de particules avant leur administration. Jeter la solution pour perfusion si elle contient des particules.

Jeter toute portion non utilisée de ramucirumab restant dans le flacon car le produit ne contient aucun conservateur antimicrobien.

Administrer au moyen d'une pompe à perfusion. Une ligne de perfusion séparée dotée d'un filtre de 0,22 micron à faible liaison aux protéines doit être utilisée pour la perfusion ; la ligne doit être rincée avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL) à la fin de la perfusion.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.