



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

30 avril 2008

**VECTIBIX 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion - Flacon de 5 ml
B/1 (571 818-5)**

**VECTIBIX 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion - Flacon de 10 ml
B/1 (571 819-1)**

**VECTIBIX 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion - Flacon de 20 ml
B/1 (571 821-6)**

AMGEN S.A.S.

panitumumab

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Date de l'AMM conditionnelle (européenne centralisée) : 3 décembre 2007

Motif de la demande : inscription collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

panitumumab

1.2. Originalité

Le panitumumab est un anticorps monoclonal IgG2 recombinant entièrement humain se liant avec une grande affinité et spécificité à l'EGFR humain. L'EGFR favorise le développement cellulaire des tissus épithéliaux normaux, tels que la peau et les follicules pileux, et est exprimé sur un grand nombre de cellules tumorales.

Le gène KRAS (Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homologue) code pour une petite protéine liée au GTP, impliquée dans la transduction du signal. Différents stimuli, incluant celui de l'EGFR, activent la protéine K-ras qui stimule alors d'autres protéines intracellulaires entraînant ainsi la prolifération cellulaire, la survie cellulaire et l'angiogénèse.

Le panitumumab constitue une thérapie ciblée pour les patients ayant le gène KRAS non muté.

1.3. Indication

« Vectibix est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients atteints de cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR et présentant le gène *KRAS* non muté (type sauvage), après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan. »

1.4. Posologie

« Le traitement par Vectibix doit être contrôlé par un médecin ayant l'expérience des traitements anticancéreux.

La détection de l'expression du gène *KRAS* non muté doit être réalisée par un laboratoire expérimenté utilisant un test validé.

La dose recommandée de Vectibix est de 6 mg/kg de poids corporel administrée une fois toutes les deux semaines. Avant la perfusion, Vectibix doit être dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9%, la concentration finale ne devant pas dépasser 10 mg/ml.

Vectibix doit être administré par perfusion intraveineuse (IV) à l'aide d'une pompe à perfusion, en utilisant un filtre en ligne à faible pouvoir de fixation protéique de 0,2 ou 0,22 microns, par une voie d'abord périphérique ou un cathéter tunnelisé. La durée de perfusion recommandée est de 60 minutes environ. Les doses supérieures à 1000 mg doivent être administrées pendant une durée approximative de 90 minutes. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2007)

L :	antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01 :	antinéoplasiques
L01X :	Autres antinéoplasiques
L01XC:	Anticorps monoclonaux
L01XC08:	panitumumab

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Néant

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- FLUORO-URACILE ICN solution pour perfusion (fluoro-uracile) et les spécialités à base de fluoro-uracile
- ELVORINE (acide folinique) et les spécialités à base d'acide folinique indiqué en association au fluoro-uracile.
- ELOXATINE (oxaliplatine)
- CAMPTO (irinotécan)
- TOMUDEX (raltitrexed)
- AMETYCINE (mitomycine C)
- ERBITUX (cetuximab)¹
- AVASTIN (bevacizumab)
- XELODA (capécitabine)
- UFT (tegafur)

1 dont l'indication AMM « Erbitux, en association avec l'irinotécan, est indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) après échec d'une chimiothérapie à base d'irinotécan. »

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier comporte deux études :

- étude pivot 20020408
- étude 20030194 de suivi non comparative ayant inclus les patients du groupe traitement palliatif de l'étude pivot qui ont été mis secondairement sous Vectibix suite à une progression de la maladie

3.1. Efficacité

Etude 20020408

Etude de phase III contrôlée, randomisée ouverte ayant comparé l'efficacité et la tolérance du Vectibix associé à un traitement palliatif versus un traitement palliatif seul chez 463 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique, en échec à des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan.

Critères d'inclusion : patients âgés de 18 ans ou plus, ayant un diagnostic confirmé d'adénocarcinome colorectal métastatique avec progression radiologique documentée pendant ou après un traitement antérieur par fluoropyrimidine, irinotécan et oxaliplatine et ayant reçu les doses adéquates prévues de ces médicaments.

Les patients devaient présenter une lésion mesurable (≥ 20 mm), un statut ECOG de 0 à 2, l'expression de l'EGFR dans plus de 1% des cellules tumorales, lors de l'évaluation un bilan hématologique, rénal et hépatique adapté.

Vectibix a été administré à une posologie de 6 mg/kg une fois toutes les deux semaines en association aux soins palliatifs (hors chimiothérapie). Les patients étaient traités jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité jugée inacceptable.

Critères d'évaluation :

La réponse tumorale évaluée selon les critères d'évaluation RECIST modifiés a été déterminée aux semaines 8, 12, 16, 24, 32, 40 et 48 puis tous les trois mois jusqu'à la progression de la maladie. L'évaluation de la réponse était faite par les investigateurs puis par une revue centralisée en aveugle des scanners par un comité indépendant.

Le critère principal était la survie sans progression².

Les critères secondaires étaient : survie globale (de la randomisation jusqu'au décès du patient), le taux de réponse objective, durée de la réponse, délai avant réponse, le délai jusqu'à progression de la maladie, délai jusqu'à échec du traitement, durée de stabilisation de la maladie, qualité de vie rapportée par les patients, et tolérance.

Résultats :

Sur les 463 patients inclus (231 patients dans le groupe Vectibix associé aux soins palliatifs et 232 patients dans le groupe soins palliatifs seuls), 63% étaient de sexe masculin.

L'âge médian était de 62 ans (de 27 à 83 ans). Trois cent quatre-vingt seize patients (86 %) avaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1. Deux tiers des patients étaient atteints de cancer du colon et un tiers d'un cancer du rectum.

² définie comme étant la durée entre la randomisation et la survenue d'une progression de la maladie ou le décès quelle qu'en soit la cause.

Les résultats ITT sur le critère principal ont montré une survie sans progression de 8,0 (7,9 - 8,4) semaines dans le groupe Vectibix associé aux soins palliatifs vs 7,3 (7,1 - 7,7) semaines dans le groupe soins palliatifs seuls ($p < 0,0001$), soit un gain absolu de 5 jours.

Plus de 50% des patients dans les deux groupes ont présenté une progression de leur maladie avant la première visite programmée (à la 8^{ème} semaine) : 52% dans le groupe association et 70% dans le groupe soins palliatifs seuls.

La survie globale n'a pas différé entre les deux groupes : 52% de décès observés dans le groupe association vs 56% dans le groupe soins palliatifs seuls, $p = 0,60$.

Il a été observé une réponse partielle chez 19 patients (8%) dans le groupe association et aucune dans le groupe soins palliatifs seuls. Aucune différence significative n'a été observée dans l'évaluation de la qualité de la vie.

Au total, les résultats de l'analyse prospective n'ont pas montré de différence cliniquement pertinente entre les deux groupes sur la survie sans progression (critère principal) en nombre de semaines. Le CHMP a émis, en conséquence, le 24 mai 2007 un avis négatif à l'octroi de l'AMM à cette spécialité.

De récentes publications scientifiques ont rapporté l'existence d'une valeur prédictive négative de la mutation du gène KRAS au niveau tumoral pour la réponse objective des traitements anti-EGFR dans le cancer colorectal. Au vu de ces données, une deuxième analyse de l'étude 20020408 intégrant la présence ou non de la mutation du gène KRAS a été réalisée en post-hoc.

Résultats de l'analyse post-hoc :

Parmi le sous groupe de 427 patients éligibles pour l'analyse du statut du gène KRAS : 184 patients (43%) présentaient cette mutation et 243 (57%) présentaient un gène KRAS non muté (population de l'AMM).

L'évaluation de la mutation KRAS n'a pu être évaluée en raison d'une quantité de tissu insuffisante chez 4% des patients.

Pour les patients présentant un gène KRAS non muté au niveau tumoral, la médiane de survie sans progression (critère principal) a été de 16 semaines dans le groupe association et de 8 semaines dans le groupe soins palliatifs seuls. Le risque relatif a été 0,49 (IC 95% : 0,37 - 0,65) soit une diminution du risque de progression ou de décès de 51% en faveur du Vectibix. Les résultats sur le critère principal n'ont pas différé dans la sous population KRAS muté.

Aucune différence de survie n'a été observée entre les deux groupes.

Le pourcentage de réponse tumorale partielle (évaluée par un comité indépendant de revue centralisé en aveugle) a été de 17% dans le groupe association vs 0% dans le groupe soins palliatifs seuls. Une progression de la maladie a été observée chez 36% des patients dans le groupe association vs 75% des patients dans le groupe soins palliatifs seuls.

Les pourcentages de stabilisation de la maladie et le taux de contrôle de la maladie n'ont pas différé entre les deux groupes.

Etude 20030194

L'étude 20030194 est une étude non comparative ayant inclus 175 patients du groupe soins palliatifs seuls ayant présenté une progression de la maladie de l'étude pivot (20020408).

L'objectif principal de cette étude était l'évaluation de la tolérance.

Le gène KRAS non muté au niveau de la tumeur était présent chez 119 patients dont 91 patients ont reçu du Vectibix.

Environ un tiers (59/175) des patients ont arrêté le traitement pour une cause autre que la progression ; cette proportion est plus élevée que celle observée lors de l'étude pivot (22%).

Le temps médian de suivi de tous les patients a été de 10,7 semaines (7.4–18.3). Le temps médian de suivi des patients « censurés »³ dans l'étude a été de 8 semaines ; ce temps a été plus court que dans l'étude pivot (17,9 semaines). Le pourcentage de réponse objective a été de 10% (17/174).

3.2. Tolérance

L'analyse de tous les patients ayant reçu Vectibix en monothérapie (n = 920), montre que les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les réactions cutanées, observées chez environ 90 % des patients. La majorité d'entre elles sont d'intensité légère à modérée, et 10 % environ sont sévères (grade 3 ou plus, selon les critères du NCI-CTC). La diarrhée a été rapportée avec une incidence $\geq 1/10$.

Parmi les autres effets indésirables décrits comme fréquents ($>1/100$ à $<1/10$) : réactions à la perfusion (pyrexie, frisson), stomatite, dyspnée.

Le profil de tolérance du Vectibix chez les patients dont la tumeur exprime KRAS non muté (n = 123) a été généralement similaire à celui décrit ci-dessus dans la population globale de patient présentant un cancer colorectal métastatique et traités en monothérapie. Les seules différences reposent sur la fréquence des nausées, vomissements, dyspnée et toux très fréquemment rapportés ($\geq 1/10$) dans le groupe KRAS non muté alors qu'ils sont fréquemment décrits ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) dans la population globale de patients présentant un cancer colorectal métastatique traités en monothérapie.

3.3. Conclusion

L'évaluation de l'intérêt thérapeutique de Vectibix est issue d'une analyse pos-hoc d'une étude de phase III contrôlée, randomisée ouverte ayant comparé l'efficacité et la tolérance du Vectibix associé à un traitement palliatif versus un traitement palliatif seul chez 463 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique, en échec à des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan.

Les résultats de l'analyse prospective de l'étude dans la population globale n'ont pas démontré un gain cliniquement pertinent dans le groupe Vectibix : gain absolu de 5 jours en termes de survie sans progression (critère principal). La survie globale n'a pas différencié entre les deux groupes : 52% de décès observés dans le groupe association vs 56% dans le groupe soins palliatifs seuls, $p=0,60$. Le CHMP a émis alors le 24 mai 2007 un avis négatif à l'octroi de l'AMM au Vectibix.

Une deuxième analyse de l'étude intégrant la présence ou non de la mutation du gène KRAS a été réalisée en post-hoc. Elle a été orientée en sous-population distinguant 2 types de profil génétique : les patients présentant au niveau tumoral le gène KRAS muté et ceux avec un gène KRAS non muté.

Parmi 427 patients éligibles pour l'analyse du statut du gène KRAS : 184 patients (43%) présentaient cette mutation et 243 (57%) présentaient un gène KRAS non muté (population de l'AMM).

Pour les patients présentant un gène KRAS non muté, la survie sans progression (critère principal) a été de 16 semaines dans le groupe Vectibix associé aux soins palliatifs vs 8 semaines dans le groupe soins palliatifs seuls. Aucune différence de survie n'a été observée entre les deux groupes.

Les données de tolérance sont actuellement limitées. Les principaux risques identifiés sont une toxicité cutanée (10% environ de réactions cutanées sévères, grade 3 ou plus) et digestive (diarrhée).

3 Correspondent aux patients chez lesquels le délai d'apparition de l'événement est inconnu lors de cette période de suivi

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le cancer colorectal est une affection grave qui engage le pronostic vital ;
Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative ;
Il s'agit d'un traitement de 3ème ligne ;
Les alternatives sont peu nombreuses à ce stade de la maladie ;
Intérêt de santé publique attendu :

Le cancer colorectal est une situation clinique grave et fréquente qui constitue un fardeau de santé publique majeur. Le fardeau représenté par le cancer colorectal métastatique est important. Celui représenté par la population de patients susceptibles de bénéficier de cette spécialité (exprimant l'EGFR et présentant le gène KRAS non muté, après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan) peut-être considéré comme modéré.

L'amélioration de la prise en charge de cette affection constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (GTNDO⁴ : prise en charge de cancer).

Au vu des données disponibles (uniquement issues d'une analyse post-hoc et en sous-groupes de l'étude pivot), l'impact de VECTIBIX en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie ne peut être quantifié.

De plus la transposabilité des résultats de l'essai à la pratique clinique n'est pas assurée du fait d'une incertitude sur la réalisation effective du test génétique de repérage des patients présentant un gène KRAS non muté.

La spécialité VECTIBIX ne devrait donc pas être en mesure de répondre au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité VECTIBIX.

Dans l'état actuel des données, le rapport efficacité/effets indésirables de VECTIBIX est insuffisamment établi (résultats issus d'une analyse exploratoire en sous groupe réalisée en post-hoc). Cependant, compte tenu de la gravité de la maladie et dans l'attente des résultats des deux études en cours qui seront transmises à l'EMA, la Commission considère que le service médical rendu par la spécialité VECTIBIX est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

En l'absence de données comparatives de méthodologie rigoureuse, il n'est pas possible de juger de l'apport thérapeutique de ce médicament dans cette situation clinique. En conséquence, la Commission de la Transparence considère qu'en l'état actuel des connaissances, la spécialité Vectibix n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR et présentant le gène KRAS non muté, après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan.

4 Groupe Technique National de définition des Objectifs (DGS) 2003

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement du cancer colorectal métastatique a évolué de façon importante ces dernières années. La survie globale a été tout d'abord significativement augmentée grâce à l'utilisation en pratique courante de l'irinotecan et de l'oxaliplatine, en association avec le 5-fluoro-uracile (5FU) et l'acide folinique (AF) sous la forme LV5FU2, associations dénommées respectivement Folfiri et Folfox. Une étude avait montré en première et deuxième ligne que les séquences Folfiri – Folfox et Folfox – Folfiri avaient une efficacité équivalente⁵.

Depuis l'apparition des thérapies ciblées, l'intérêt de l'association d'une chimiothérapie et d'une thérapie ciblée semble acquis en première et en seconde ligne⁶.

En première ligne, l'anticorps anti-VEGF bevacizumab et l'anticorps anti-EGFR cetuximab ont été évalués. En termes de durée de vie sans progression, l'association au Folfiri du bevacizumab produit un gain de 47 % alors que le cetuximab apporte un gain de 11 % seulement⁷. Le bevacizumab demeure par conséquent le produit de choix à associer à une chimiothérapie en première ligne. Actuellement, aucun facteur prédictif de réponse au bevacizumab n'a été identifié.

En seconde ligne, en cas de progression sous irinotecan plus bevacizumab, le choix est soit de modifier la chimiothérapie en remplaçant l'irinotecan par l'oxaliplatine, soit de changer de thérapie ciblée en introduisant le cetuximab, un anticorps anti-EGFR. Il n'est plus recommandé de tester le statut d'EGFR par immunohistochimie car la méthode n'est pas fiable et n'est pas prédictive de réponse mais ce choix passe par la recherche d'une mutation du gène KRAS au sein de la tumeur.

En troisième ligne, en cas de progression sous irinotecan et oxaliplatine (plus ou moins bevacizumab) :

- absence d'une mutation du gène KRAS :
 - soit cetuximab plus irinotecan
 - soit Vectibix
- présence d'une mutation du gène KRAS : soins palliatifs ou essai thérapeutique

En conclusion, l'utilisation du Vectibix (panitumumab) semble réservée en 3^{ème} ligne thérapeutique du cancer du colon métastatique en cas de progression après irinotecan et oxaliplatine (plus ou moins bevacizumab) chez les patients n'ayant pas de mutation du gène KRAS au sein de la tumeur. L'alternative chez ces patients est le cetuximab associé à l'irinotecan sans qu'une comparaison directe avec le panitumumab (Vectibix) n'ait été réalisée.

4.4. Population cible

En 2000, l'incidence du cancer colorectal a été d'environ 36 000 cas⁸.

Les stades métastatiques sont observés dans près de la moitié des cas⁹.

Selon une étude interne de la firme non publiée, une chimiothérapie de troisième ligne est débutée dans environ la moitié des cas.

Selon les données de la littérature, environ 60% de ces cancers expriment le gène KRAS non muté.

Sur ces bases, la population cible de VECTIBIX peut être estimée à 5 400 patients par an.

5 Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, Quinaux E, Couteau C, Buyse M, Ganem G, Landi B, Colin P, Louvet C, de Gramont A. J Clin Oncol. 2004 Jan 15;22(2):229-37

6 Thésaurus de cancérologie digestive SNFGE, 2007

7 Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic therapy for colorectal cancer. N Engl J Med 2005 ; 352 : 476-87..

8 Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000 (INVS 2003)

9 EPAR Erbitux 2004

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

La Commission de la Transparence souhaite la mise en place d'une étude descriptive des patients traités en France par VECTIBIX pour un cancer colorectal. L'objectif de celle-ci est de documenter, en situation réelle de traitement, les conditions d'utilisation de ce traitement :

- les caractéristiques des prescripteurs (spécialité, statut de l'établissement...)
- les caractéristiques des patients traités: âge, sexe, stade de la maladie, traitements antérieurs, éléments diagnostiques (statut EGFR, expression du gène KRAS, ..)
- la posologie utilisée et les traitements associés.

La durée de l'étude devra être justifiée par un comité scientifique indépendant.

Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion de Risque européen, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.