

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

17 octobre 2012

VECTIBIX 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

Boîte de 1 flacon de 5 ml (CIP : 3400957181857)

Boîte de 1 flacon de 10 ml (CIP : 3400957181918)

Boîte de 1 flacon de 20 ml (CIP : 3400957182168)

Laboratoire AMGEN S.A.S

DCI	Panitumumab
Code ATC (2007)	L01XC08 (anticorps monoclonaux)
Motif de l'examen	Inscription dans deux extensions d'indications
Listes concernées	<input checked="" type="checkbox"/> Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Vectibix est indiqué pour le traitement des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) exprimant le gène KRAS non muté (type sauvage) : - en première ligne en association avec un protocole FOLFOX. - en seconde ligne en association avec un protocole FOLFIRI pour les patients qui ont reçu en première ligne un protocole de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (excluant l'irinotécan).»

SMR	SMR important
ASMR	<p>En l'absence d'étude comparative versus ERBITUX, VECTIBIX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR inexistante, V) dans la prise en charge du cancer colorectal métastatique avec gène KRAS non muté :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en première ligne en association au FOLFOX, - en deuxième ligne en association au FOLFIRI chez les patients qui ont reçu en première ligne une chimiothérapie comportant une fluoropyrimidine (excluant l'irinotécan).
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Dans la prise en charge du cancer colorectal métastatique sans mutation du gène KRAS, VECTIBIX constitue une alternative à ERBITUX lorsque les patients sont éligibles à :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une chimiothérapie de première ligne de type FOLFOX ou - un protocole FOLFIRI en deuxième ligne et à condition d'avoir reçu en première ligne une chimiothérapie ayant comporté une fluoropyrimidine, sans irinotécan ni anticorps anti-EGFR.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Initiale : 3 décembre 2007 (procédure centralisée) ; Extensions d'indications : 10 novembre 2011, rectificatif du 27/06/2012 AMM conditionnelle
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Prescription réservée aux spécialistes et services de cancérologie, hématologie ou oncologie médicale Réservé à l'usage hospitalier Liste des spécialités prises en charge en sus des GHS
Classement ATC	2011 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Antinéoplasiques L04A Autres antinéoplasiques L04AB Anticorps monoclonaux L04AB06 panitumumab

02 CONTEXTE

Depuis décembre 2007, VECTIBIX, anticorps monoclonal entièrement humain dirigé contre le facteur de croissance épidermique (EGFR)¹, dispose d'une AMM pour le traitement des patients ayant un cancer colorectal métastatique exprimant le gène KRAS non muté en monothérapie après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan.

Dans cette indication, la Commission de la Transparence a rendu, le 30 avril 2008, un avis favorable à l'inscription de VECTIBIX sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et a octroyé un service médical rendu important et une ASMR de niveau V (absence d'amélioration du service médical rendu) dans la prise en charge. Dans cet avis, il est stipulé que : « 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 ». Enfin, la Commission a souhaité la mise en place d'une étude descriptive des patients traités en France par VECTIBIX pour un cancer colorectal.

Concernant les extensions d'indications en première ligne en association au FOLFOX et en seconde ligne en association au FOLFIRI pour les patients ayant reçu en première ligne un protocole à base de fluoropyrimidine (excluant l'irinotécan) qui sont l'objet du présent avis, un avis initialement défavorable du CHMP a été rendu le 18 mars 2011 notamment en raison :

- d'un gain modeste en termes de survie sans progression sans démonstration d'un impact sur la survie globale chez les patients ayant un gène KRAS non muté
- d'un effet délétère de l'association du panitumumab au FOLFOX-4 en termes de survie sans progression et survie globale chez les patients KRAS muté,
- des incertitudes concernant l'efficacité (notamment chez les sujets de plus de 75 ans ou chez ceux ayant un score ECOG =2),
- d'une toxicité majorée par l'association du panitumumab à la chimiothérapie.

Après réexamen et consultation d'un groupe d'experts, VECTIBIX a obtenu l'AMM dans ces extensions d'indication le 10 novembre 2011.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« VECTIBIX est indiqué pour le traitement des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) exprimant le gène KRAS non muté (type sauvage) :

- **en première ligne en association avec un protocole FOLFOX.**
- **en seconde ligne en association avec un protocole FOLFIRI pour les patients qui ont reçu en première ligne un protocole de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (excluant l'irinotécan).**
- en monothérapie après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan. »

04 POSOLOGIE

« La détermination du statut KRAS non muté (type sauvage) est obligatoire avant l'instauration du traitement ».

« La dose recommandée de VECTIBIX est de 6 mg/kg de poids corporel administrée une fois toutes les deux semaines. »

¹ L'autre anticorps monoclonal anti-EGFR est chimérique (ERBITUX).

05 STRATEGIE THERAPEUTIQUE

En 2011, le cancer colorectal se situait en France au troisième rang de tous les cancers en termes d'incidence et au deuxième rang en termes de mortalité.

Le cancer colorectal est un cancer de bon pronostic lorsqu'il est diagnostiqué à un stade précoce : la survie relative à 5 ans est de 91% pour les stades localisés, de 70% pour les stades avec envahissement locorégional. En revanche, la survie à 5 ans est environ de 11% dans les situations métastatiques qui représentent environ 25% des patients au moment du diagnostic².

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-fluorouracile (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 équivalente³.

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 ligne⁴. Chez les patients éligibles à un traitement intensif, la détermination du statut KRAS participe au choix du traitement⁵.

Avant l'octroi des extensions d'indication de VECTIBIX et leur évaluation par la Commission de la Transparence :

En première ligne, l'anticorps anti-VEGF bevacizumab puis l'anticorps anti-EGFR cetuximab ont été évalués. Il n'est plus recommandé de tester le statut d'EGFR par immuno-histochimie car la méthode n'est pas fiable et n'est pas prédictive de réponse mais le choix passe par la recherche d'une mutation du gène KRAS au sein de la tumeur. L'indication du cetuximab est limitée aux tumeurs ayant un gène KRAS non muté alors que la détermination du statut KRAS n'est pas nécessaire avant l'instauration du traitement par bevacizumab. En l'absence d'étude comparative, la place du cetuximab vis-à-vis du bevacizumab reste à préciser.

En seconde ligne, en cas de progression sous chimiothérapie plus thérapie ciblée, le choix est soit de changer de chimiothérapie (irinotecan ou oxaliplatine en fonction du schéma reçu en première ligne), soit de changer de thérapie ciblée.

Depuis janvier 2013, le libellé de l'indication AMM du cetuximab a été modifié et l'utilisation du cetuximab en association au FOLFOX n'est plus validée en deuxième ligne.

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

- absence d'une mutation du gène KRAS :
 - soit cetuximab
 - soit panitumumab
- présence d'une mutation du gène KRAS : soins palliatifs ou essai thérapeutique.

2 Survie des patients atteints de cancer en France : état des lieux – INCa - Avril 2010

3 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

4 Thésaurus de cancérologie digestive SNFGE, cancer du colon métastatique. Mis à jour le 14/10/2011

5 Advanced colorectal cancer : ESMO clinical practice guidelines for treatment Annals of Oncology 2010 ; 21(5) :93-97

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

DCI	Classe pharmacothérapeutique identique	Nom (Laboratoire)	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR
Cetuximab	Oui	ERBITUX (Merck Serono)	CCRm avec gène KRAS de type sauvage exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) • en association avec une chimiothérapie ⁶ ,	2009	Important	1 ^{ère} et 2 ^{ème} ligne en association : V
			• en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotecan et en cas d'intolérance à l'irinotecan.			après échec, en monothérapie : IV
Bevacizumab	Oui	AVASTIN (Roche)	CCRm en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine	1 ^{ère} ligne : 2005	Important	II
				2 ^{ème} ligne : 2009	Important	IV par rapport à FOLFOX-4 seul

CCRm : cancer colorectal métastatique

Conclusion

Dans le traitement des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique exprimant le gène KRAS non muté, le comparateur cliniquement pertinent est l'ERBITUX (cetuximab), un autre anticorps anti-EGFR ayant une indication similaire à celle de VECTIBIX (panitumumab) et également limitée aux tumeurs avec un gène KRAS non muté.

L'AVASTIN, anticorps anti-VEGF, dispose d'une indication plus large, non restreinte aux tumeurs exprimant le gène KRAS non muté.

⁶ Le libellé d'indication d'ERBITUX a été restreint à une utilisation en association à un protocole à base d'irinotecan ou au FOLFOX-4 le 23 juin 2011 puis le 13 janvier 2012 au traitement de 1^{ère} ligne en association au FOLFOX. Le libellé est désormais le suivant : « Erbitux est indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique avec gène KRAS de type sauvage exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR)

- en association avec une chimiothérapie à base d'irinotecan,
- en association au FOLFOX, en 1^{ère} ligne,
- en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotecan et en cas d'intolérance à l'irinotecan. »

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande d'inscription dans les deux extensions d'indication, le laboratoire a fourni un dossier clinique comportant 2 études pivots :

- en première ligne de traitement : étude PRIME⁷ en association au protocole FOLFOX-4
- en deuxième ligne de traitement : étude PEETERS⁸ en association au protocole FOLFIRI.

Ces deux études étaient en cours lorsqu'une analyse post-hoc de l'étude pivot du panitumumab en monothérapie dans le traitement de 3^{ème} ligne ou plus, intégrant la présence ou non de la mutation KRAS, a été réalisée et a permis l'obtention de l'AMM conditionnelle initiale en 2007. Cette analyse rétrospective ayant montré que l'efficacité du panitumumab en monothérapie était restreinte aux patients avec un gène KRAS non muté, le protocole de ces deux études a été amendé afin de permettre une analyse prospective de l'efficacité du panitumumab en association à une chimiothérapie chez les patients ayant une tumeur avec un gène KRAS muté ou non. Ces amendements ont eu lieu après la randomisation de 974 sur 1 183 patients pour l'étude en 1^{ère} ligne et après la fin de la période de randomisation pour l'étude en 2^{ème} ligne.

Les analyses des études sont présentées dans les rapports d'études parmi les patients « gène KRAS non muté » et parmi ceux ayant un « gène KRAS muté ». Les résultats ne sont pas disponibles dans la population globale.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude PRIME (20050203) : 1^{ère} ligne en association au FOLFOX-4

Etude de phase III, randomisée, ouverte ayant évalué l'efficacité et la tolérance du panitumumab (VECTIBIX) en association au protocole FOLFOX-4 versus FOLFOX-4 seul chez des patients non prétraités ayant un cancer colorectal métastatique.

Critères d'inclusion :

- patients de plus de 18 ans ayant un cancer colorectal métastatique confirmé par histologie ou cytologie
- présence d'au moins une lésion ≥ 20 mm mesurée selon les critères RECIST
- score sur l'échelle ECOG de 0, 1 ou 2
- tissu tumoral disponible (tumeur primaire ou métastase).

La randomisation a été stratifiée selon la région géographique (Europe de l'Ouest, Canada et Australie versus reste du monde) et le score ECOG (0 ou 1 versus 2).

Parmi les critères de non inclusion :

- antécédents ou présence de métastases dans le système nerveux central
- traitements antérieurs, notamment oxaliplatine, inhibiteurs de l'EGFR (ex : cetuximab), radiothérapie dans les 14 jours précédant la randomisation...

Traitements :

- groupe panitumumab + FOLFOX-4 :

Le panitumumab était administré à la posologie de 6 mg/kg IV en 30 à 60 min avant l'administration du protocole FOLFOX-4 qui associait :

- oxaliplatine : 85 mg/m² IV au jour 1

⁷ Douillard JY et al. Randomized, phase III study of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. J Clin Oncol 2010, 28 (31):4697-4705.

⁸ Peeters M et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2010 (28):4708-13.

- leucovorine (ou équivalent) : 200 mg/m² IV aux jours 1 et 2
- 5-FU : 400 mg/m² IV bolus suivis par 600 mg/m² IV continue aux jours 1 et 2.

- groupe FOLFOX-4 seul :

- oxaliplatine : 85 mg/m² IV au jour 1
- leucovorine (ou équivalent) : 200 mg/m² IV aux jours 1 et 2
- 5-FU : 400 mg/m² IV bolus suivis par 600 mg/m² IV continue aux jours 1 et 2.

Les cycles de chimiothérapies pour chacun des groupes étaient administrés toutes les deux semaines.

Critère de jugement principal : survie sans progression, définie comme la durée entre la randomisation et la date de survenue d'une progression de la maladie selon les critères RECIST modifiés ou d'un décès de patient quelle qu'en soit la cause (évaluation radiologique centralisée). L'analyse principale était planifiée après la survenue d'au moins 380 événements sur la survie sans progression.

Parmi les critères secondaires :

- survie globale définie comme le temps entre la randomisation et le décès quelle qu'en soit la cause ;

Une analyse intermédiaire de la survie globale était prévue au protocole dont la date de réalisation devait coïncider avec celle de l'analyse principale de la survie sans progression.

- pourcentage de réponse objective définie comme une réponse complète ou une réponse partielle selon les critères RECIST modifiés⁹ évaluée par un comité de revue indépendant ;
- délai jusqu'à progression de la maladie définie comme le temps entre la randomisation et la date de survenue d'une progression selon les critères RECIST modifiés.

Résultats :

Un total de 1 183 patients ayant un cancer colorectal métastatique ont été randomisés : 593 patients dans le groupe panitumumab associé au FOLFOX-4 et 590 dans le groupe FOLFOX-4 seul.

L'âge médian était de 62 ans et 9% des patients étaient âgés de plus de 75 ans. La majorité des patients avaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1 (94%). Environ deux tiers des patients avaient un cancer du colon et un tiers un cancer du rectum. Le statut du gène KRAS était connu pour 1 096 des 1 183 patients randomisés (93%) : 656 (55%) avaient un gène KRAS non muté et 440 (37%) un gène KRAS muté.

- Dans le sous-groupe des patients « gène KRAS non muté » (correspondant à la population de l'AMM) :

Lors de l'analyse principale, la médiane de survie sans progression (critère principal) a été de 9,6 mois dans le groupe panitumumab + FOLFOX-4 (n=325) et de 8 mois dans le groupe FOLFOX-4 seul (n=331), soit un gain absolu de 1,6 mois en faveur de l'association du panitumumab au FOLFOX-4 (HR=0,80 ; [0,66 - 0,97] ; p=0,02).

Lors de l'analyse intermédiaire de la survie globale planifiée et réalisée au moment de l'analyse principale de la survie sans progression, 33% (106/325) du groupe panitumumab + FOLFOX-4 et 37% (124/331) du groupe FOLFOX-4 étaient décédés. La médiane de survie globale n'était pas estimable dans le groupe panitumumab + FOLFOX-4 et a été estimée à 18,8 mois dans le groupe FOLFOX-4 seul ; NS. L'analyse principale (planifiée après la survenue d'au moins 380 événements) de la survie globale n'a pas montré de différence entre les médianes de survie globale des deux groupes : 23,9 mois dans le groupe panitumumab + FOLFOX-4 versus 19,7 mois dans le groupe FOLFOX-4 (HR=0,83 ; [0,67 - 1,02] ; NS).

Le pourcentage de réponse objective a été de 55% (dont 0% de réponse complète) dans le groupe panitumumab + FOLFOX-4 et de 48% (dont 0% de réponse complète) dans le groupe FOLFOX-4 ; NS.

⁹ Réponse complète : disparition de toutes les lésions,
Réponse partielle : régression d'au moins 30% des lésions,
Progression : augmentation d'au moins 20% des lésions

Le délai jusqu'à progression de la maladie a été de 10,8 mois dans le groupe panitumumab + FOLFOX-4 versus 9,2 mois dans le groupe FOLFOX-4 (HR=0,77 [0,62 ; 0,97] ; p = 0,02), cf tableau 1.

Les résultats sont cohérents dans les analyses en sous-groupes à l'exception de deux sous-groupes pour lesquels un HR supérieur à 1 a été observé :

- sous-groupe des patients âgés de plus de 75 ans (9% des patients randomisés) :
 - médiane de survie sans progression : HR=1,22 ; [0,64-2,32]
 - médiane de survie globale : HR=1,01 ; [0,53-1,94]
- sous-groupe des patients ayant un score ECOG 2 (6% des patients randomisés) :
 - médiane de survie sans progression : HR=1,99 ; [0,96-4,15]
 - médiane de survie globale : HR=1,46 ; [0,73-2,92].

A cet égard, le RCP stipule qu'un rapport bénéfice-risque positif n'a pas été documenté chez les patients ayant un score ECOG 2.

Dans une analyse réalisée avec un suivi supplémentaire d'environ 24 mois (sans qu'aucune hypothèse statistique ne soit planifiée au protocole) :

- la médiane de survie sans progression a été de 10 mois dans le groupe panitumumab + FOLFOX-4 et de 8,6 mois dans le groupe FOLFOX-4, soit un gain absolu de 1,4 mois en faveur de l'association du panitumumab au FOLFOX-4 (HR=0,80 ; [0,67 - 0,94] ; p=0,009) ;
- la médiane de survie globale n'a pas différée entre les deux groupes : 23,9 mois versus 19,7 mois ; NS.

- Dans le sous-groupe des patients « gène KRAS muté » :

Lors de l'analyse principale, la médiane de survie sans progression a été de 7,3 mois dans le groupe panitumumab + FOLFOX-4 (n=221) versus 8,8 mois dans le groupe FOLFOX-4 (n=219) soit une différence numérique de 1,5 mois en défaveur du panitumumab + FOLFOX-4 (HR=1,29 ; [1,04 - 1,61] ; p=0,02).

Lors de l'analyse intermédiaire de la survie globale planifiée et réalisée au moment de l'analyse principale de la survie sans progression, 51% (112/221) du groupe panitumumab + FOLFOX-4 et 38% (84/219) du groupe FOLFOX-4 étaient décédés. La médiane de survie globale estimée a été de 15,1 mois dans le groupe panitumumab + FOLFOX-4 et de 18,7 mois dans le groupe FOLFOX-4 seul, soit une différence numérique de 3,6 mois en défaveur du panitumumab (HR=1,53 ; [1,15-2,05] ; p=0,003). L'analyse principale de la survie globale n'a pas montré de différence entre les médianes de survie globale des deux groupes : 15,5 mois dans le groupe panitumumab + FOLFOX-4 versus 19,3 mois dans le groupe FOLFOX-4 (HR=1,24 ; [0,98 - 1,57] ; NS).

Au vu de ces résultats n'ayant pas montré un avantage à l'ajout du panitumumab à la chimiothérapie à base d'oxaliplatine (FOLFOX-4), l'utilisation du panitumumab est contre-indiquée chez les patients ayant un gène KRAS mutant ou indéterminé. La détermination du statut KRAS est impérative avant l'instauration du traitement.

Le pourcentage de réponse objective a été d'environ 40% (dont 0% de réponse complète) dans chacun des groupes.

Le délai jusqu'à progression de la maladie a été de 7,5 mois dans le groupe panitumumab + FOLFOX-4 versus 9 mois dans le groupe FOLFOX-4 (HR=1,2 [0,94 - 1,55] ; NS), cf tableau 1.

Tableau 1 : Résultats d'efficacité de l'étude PRIME dans les sous-groupes des patients « gène KRAS non muté » (correspondant à la population de l'AMM) et « gène KRAS muté » (ITT)

	KRAS non muté (Population de l'AMM)		KRAS muté	
	panitumumab + FOLFOX-4 (n = 325)	FOLFOX-4 (n = 331)	panitumumab + FOLFOX-4 (n = 221)	FOLFOX-4 (n = 219)
Survie sans progression (critère principal)				
Médiane (mois) [IC 95 %]	9,6 [9,2 ; 11,1]	8,0 [7,5 ; 9,5]	7,3 [6,3 ; 8,0]	8,8 [7,7 ; 9,4]
Différence des médianes (mois)	1,6		- 1,5	
Risque relatif [IC 95 %] ; p	0,80 [0,66 ; 0,97] ; p = 0,02		1,29 [1,04 ; 1,62] ; p = 0,02	
Survie globale				
Médiane (mois), [IC 95 %]	23,9 [20,3 ; 28,3]	19,7 [17,6 ; 22,7]	15,5 [13,1 ; 17,6]	19,3 [16,5 ; 21,8]
Différence des médianes (mois)	4,2		- 3,8	
Risque relatif [IC 95 %]; p	0,83 [0,67 ; 1,02] ; NS		1,24 [0,98 ; 1,57] ; NS	
Pourcentage de réponse objective				
% [IC 95 %]	55,2 [49,6 ; 60,8]	47,7 [42,1 ; 53,3]	39,5 [33,0 ; 46,4]	40,3 [33,6 ; 47,2]
p	NS		NS	
Délai jusqu'à progression tumorale				
Médiane (mois) [IC 95 %]	10,8 [9,4 ; 12,4]	9,2 [7,7 ; 9,9]	7,5 [7,2 ; 8,9]	9 [7,7 ; 9,5]
Risque relatif [IC 95 %] ; p	0,77 [0,62 ; 0,97] ; p = 0,02		1,2 [0,94 ; 1,55] ; NS	

7.1.2 Etude PEETERS (20050181) : 2^{ème} ligne en association au FOLFIRI

Etude de phase III, randomisée, ouverte ayant évalué l'efficacité et la tolérance du panitumumab (VECTIBIX) en association au protocole FOLFIRI versus FOLFIRI seul en traitement de deuxième ligne chez des patients ayant un cancer colorectal métastatique préalablement traité.

Critères d'inclusion :

- patients de plus de 18 ans ayant un cancer colorectal métastatique confirmé par histologie ou cytologie
- chimiothérapie antérieure de première ligne à base de fluoropyrimidine (à l'exclusion de l'irinotécan) avec une progression de la maladie confirmée radiologiquement selon les critères RECIST dans les 6 mois après l'arrêt du traitement
- présence d'au moins une lésion ≥ 20 mm mesurée selon les critères RECIST
- score sur l'échelle ECOG de 0, 1 ou 2
- tissu tumoral disponible (tumeur primaire ou métastase).

La randomisation a été stratifiée selon le traitement antérieur (oxaliplatine, bevacizumab) et le score ECOG (0 ou 1 versus 2).

Parmi les critères de non inclusion :

- antécédents ou présence de métastases dans le système nerveux central
- traitements antérieurs incluant notamment irinotécan, inhibiteurs de l'EGFR (ex : cetuximab), radiothérapie dans les 14 jours précédant la randomisation...

Traitements :

- groupe panitumumab + FOLFIRI :

Le panitumumab était administré à la posologie de 6 mg/kg IV en 30 à 60 min avant l'administration du protocole FOLFIRI qui associait :

- irinotécan : 180 mg/m² sur 90 min au jour 1
- leucovorine : 400 mg/m² sur 120 min au jour 1

- 5-FU : 400 mg/m² IV bolus suivis par 2 400 mg/m² IV continue aux jours 1 et 2.

- groupe FOLFIRI seul :

- irinotecan : 180 mg/m² sur 90 min au jour 1

- leucovorine : 400 mg/m² sur 120 min au jour 1

- 5-FU : 400 mg/m² IV bolus suivis par 1 200 mg/m² IV continue aux jours 1 et 2.

Les cycles de chimiothérapies étaient administrés toutes les deux semaines.

Critères de jugement principaux :

- survie sans progression, définie comme la durée entre la randomisation et la date de survenue d'une progression de la maladie selon les critères RECIST modifiés ou d'un décès du patient quelle qu'en soit la cause (évaluation radiologique centralisée).

L'analyse principale était planifiée après la survenue d'au moins 380 événements sur la survie sans progression dans le sous-groupe des patients « gène KRAS non muté ». La comparaison des traitements était réalisée avec un seuil de significativité de 1%.

- survie globale définie comme le temps entre la randomisation et le décès quelle qu'en soit la cause.

Une analyse intermédiaire pour la survie globale était planifiée après la survenue de 285 décès (soit 75% des décès requis pour l'analyse principale). La comparaison des traitements était réalisée avec un seuil de significativité de 4%.

Parmi les critères secondaires :

- pourcentage de réponse objective définie comme une réponse complète ou une réponse partielle selon les critères RECIST modifiés évaluée par un comité de revue indépendant ;

- délai jusqu'à progression de la maladie définie comme le temps entre la randomisation et la date de survenue d'une progression selon les critères RECIST modifiés.

Résultats :

Un total de 1 186 patients ayant un cancer colorectal métastatique ont été randomisés : 591 dans le groupe panitumumab associé au FOLFIRI et 595 dans le groupe FOLFIRI seul.

L'âge médian était de 61 ans et 7% des patients étaient âgés de plus de 75 ans. La majorité des patients avaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1 (94%). Environ deux tiers des patients avaient un cancer du colon et un tiers un cancer du rectum. Le statut du gène KRAS était connu pour 1 083 des 1 186 patients randomisés (91%) : 597 (55%) avaient un gène KRAS non muté et 486 (45%) un gène KRAS muté.

Les traitements antérieurs ont inclus : 5-FU (71%), capecitabine (24%), oxaliplatine (67%) et bevacizumab (18%).

Note : Depuis 2005, la stratégie thérapeutique du cancer colorectal métastatique en première ligne consiste généralement en l'association d'une thérapie ciblée et d'une chimiothérapie.

- Dans le sous-groupe des patients « gène KRAS non muté » (correspondant à la population de l'AMM) :

Lors de l'analyse principale, la médiane de survie sans progression (co-critère principal) a été de 5,9 mois dans le groupe panitumumab + FOLFIRI (n=303) et de 3,9 mois dans le groupe FOLFIRI seul (n=294), soit un gain absolu de 2 mois en faveur de l'association du panitumumab au FOLFIRI (HR=0,73 ; [0,59 - 0,90] ; p=0,004). La médiane de survie globale (autre co-critère principal) n'a pas différencié entre les deux groupes : 14,5 mois dans le groupe panitumumab + FOLFIRI versus 12,5 mois dans le groupe FOLFIRI (HR=0,85 ; [0,70 - 1,04] ; NS) dans l'analyse principale. Les résultats de l'analyse intermédiaire ne sont pas disponibles dans le rapport de l'étude.

Le pourcentage de réponse objective a été de 35% (dont 0% de réponse complète) dans le groupe panitumumab + FOLFIRI et de 10% (dont 0% de réponse complète) dans le groupe FOLFIRI seul (p< 0,0001).

Le délai jusqu'à progression de la maladie a été de 7,3 mois dans le groupe panitumumab + FOLFIRI versus 5,3 mois dans le groupe FOLFIRI (HR=0,68 [0,56 ; 0,84] ; p=0,0003), cf tableau 2.

Les résultats sont cohérents dans les analyses en sous-groupes planifiées. Un HR supérieur à 1 a été observé dans le sous-groupe des sujets ayant eu une progression de la maladie plus de 6 mois après la chimiothérapie (représentant 11% des patients randomisés, 67/597) :

- médiane de survie sans progression : HR=1,05 ; [0,60 - 1,86]
- médiane de survie globale : HR=1,17 ; [0,66 - 2,08]

et dans le sous-groupe des patients âgés de plus de 75 ans (représentant 7% des patients randomisés, 42/597) pour la survie globale : HR=1,05 ; [0,54 - 2,05].

Dans une analyse réalisée avec un suivi supplémentaire d'environ 12 mois :

- la médiane de survie sans progression a été de 6,4 mois dans le groupe panitumumab + FOLFIRI et de 4,6 mois dans le groupe FOLFIRI, soit un gain absolu de 1,8 mois en faveur de l'association du panitumumab au FOLFIRI (HR=0,79 ; [0,66 - 0,95] ; p=0,002) ;
- la médiane de survie globale n'a pas différencié entre les deux groupes : 14,5 mois versus 12,5 mois (HR=0,92 ; [0,78 - 1,1] ; NS).

- Dans le sous-groupe des patients « gène KRAS muté » :

Lors de l'analyse principale, la médiane de survie sans progression n'a pas différencié entre les deux groupes : 5 mois dans le groupe panitumumab + FOLFIRI (n=238) versus 4,9 mois dans le groupe FOLFIRI (n=248), (HR=0,85 ; [0,68 - 1,06] ; NS). La médiane de survie globale n'a pas différencié entre les deux groupes : 11,8 mois dans le groupe panitumumab + FOLFIRI versus 11,1 mois dans le FOLFIRI (HR=0,94 ; [0,76 - 1,15] ; NS).

Le pourcentage de réponse objective a été de 13% (dont 0% de réponse complète) dans le groupe panitumumab + FOLFIRI et de 14% (dont 0% de réponse complète) dans le groupe FOLFIRI seul (NS).

Le délai jusqu'à progression de la maladie a été de 5,5 mois dans chacun des groupes (HR=0,89 [0,71 ; 1,11] ; NS), cf tableau 2.

Tableau 2 : Résultats d'efficacité de l'étude PEETERS dans les sous-groupes des patients « gène KRAS non muté » (correspondant à la population de l'AMM) et « gène KRAS muté » (ITT)

	KRAS non muté (Population de l'AMM)		KRAS muté	
	panitumumab + FOLFIRI (n = 303)	FOLFIRI (n = 294)	panitumumab + FOLFIRI (n = 238)	FOLFIRI (n = 248)
Survie sans progression (co-critère principal)				
Médiane (mois) [IC 95 %]	5,9 [5,5 ; 6,7]	3,9 [3,7 ; 5,3]	5 [3,8 ; 5,6]	4,9 [3,6 ; 5,6]
Différence des médianes (mois)	2		- 0,1	
Risque relatif [IC 95 %] ; p	0,73 [0,59 ; 0,90] ; p = 0,004		0,85 [0,68 ; 1,06] ; NS	
Survie globale (co-critère principal)				
Médiane (mois), [IC 95 %]	14,5 [13,0 ; 16,0]	12,5 [11,2 ; 14,2]	11,8 [10,4 ; 13,3]	11,1 [10,3 ; 12,4]
Différence des médianes (mois)	2		- 0,6	
Risque relatif [IC 95 %] ; p	0,85 [0,70 ; 1,04] ; NS		0,94 [0,76 ; 1,15] ; NS	
Pourcentage de réponse objective				
% [IC 95 %]	35,4 [29,9 ; 41,1]	9,8 [6,6 ; 13,9]	13,4 [9,3 ; 18,4]	13,9 [9,8 ; 19,0]
p	< 0,0001		NS	
Délai jusqu'à progression tumorale				
Médiane (mois) [IC 95 %]	7,3 [5,9 ; 7,5]	5,3 [3,9 ; 5,7]	5,5 [4,5 ; 5,7]	5,5 [4,2 ; 5,7]
Risque relatif [IC 95 %] ; p	0,68 [0,56 ; 0,84] ; p = 0,0003		0,89 [0,71 ; 1,11] ; NS	

07.2 Tolérance/Effets indésirables

7.2.1 Etude PRIME (20050203) : 1^{ère} ligne en association au FOLFOX-4

Dans le sous-groupe des patients « gène KRAS non muté » (correspondant à la population de l'AMM) :

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 24% (78/322) des patients du groupe panitumumab + FOLFOX-4 et 14% (46/327) des patients du groupe FOLFOX-4 seul.

L'événement indésirable le plus fréquent ayant conduit à l'arrêt du panitumumab a été un rash (4%) et celui ayant conduit à l'arrêt du FOLFOX-4 a été une paresthésie (3% dans le groupe panitumumab + FOLFOX-4 versus 2% dans le groupe FOLFOX-4 seul).

Le pourcentage de patients ayant eu des événements indésirables graves a été de 40% (130/322) dans le groupe panitumumab + FOLFOX-4 et de 36% (118/327) dans le groupe FOLFOX-4.

Les événements de grades ≥ 3 ont concerné 89% (286/322) des patients du groupe panitumumab + FOLFOX-4 et 76% (247/327) des patients du groupe FOLFOX-4. Les plus fréquents ont été d'ordre cutané (34% versus 1%), gastro-intestinal (34% versus 20%), infectieux (16% versus 8%) et d'ordre métabolique et nutritionnel (21% versus 11%). Les événements de grades ≥ 3 rapportés plus fréquemment ($> 5\%$) dans le groupe panitumumab + FOLFOX-4 que dans le groupe FOLFOX-4 seul ont été :

- diarrhée (18% versus 9%)
- rash (17% versus 0%)
- dermatite acnéiforme (10% versus 0%)
- hypokaliémie (10% versus 5%)
- fatigue (9% versus 3%)
- hypomagnésémie (6% versus 0%).

Les événements les plus fréquents ont inclus (panitumumab + FOLFOX-4 versus FOLFOX-4) : diarrhée (62% versus 52%), neutropénie (59% versus 61%), rash (54% versus 7%), nausées (44% versus 50%).

Dans le sous-groupe des patients « gène KRAS muté » :

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 19% (42/217) des patients du groupe panitumumab + FOLFOX-4 et 14% (31/218) des patients du groupe FOLFOX-4 seul.

L'événement indésirable le plus fréquent ayant conduit à l'arrêt du panitumumab a été un rash (5%) et celui ayant conduit à l'arrêt du FOLFOX-4 a été une paresthésie (2% dans le groupe panitumumab + FOLFOX-4 versus 1% dans le groupe FOLFOX-4 seul).

Le pourcentage de patients ayant eu des événements indésirables graves a été de 47% (102/217) dans le groupe panitumumab + FOLFOX-4 et de 29% (63/218) dans le groupe FOLFOX-4.

Les événements de grades ≥ 3 ont concerné 88% (190/217) des patients du groupe panitumumab + FOLFOX-4 et 76% (166/218) des patients du groupe FOLFOX-4. Les plus fréquents ont été d'ordre cutané (29% versus $<1\%$), gastro-intestinal (31% versus 18%), métabolique et nutritionnel (20% versus 6%) et d'ordre infectieux (14% versus 7%). Les événements de grades ≥ 3 rapportés plus fréquemment ($> 5\%$) dans le groupe panitumumab + FOLFOX-4 que dans le groupe FOLFOX-4 seul ont été :

- rash (13% versus 0%)
- neutropénie (35% versus 46%)
- diarrhée (20% versus 10%)
- dermatite acnéiforme (7% versus 0%)
- hypomagnésémie (6% versus 0%)
- hypokaliémie (9% versus 4%).

Les événements les plus fréquents ont inclus (panitumumab + FOLFOX-4 versus FOLFOX-4) : diarrhée (59% versus 46%), neutropénie (50% versus 62%), rash (48% versus 5%), nausées (45% versus 46%).

7.2.2 Etude PEETERS (20050181) : 2^{ème} ligne en association au FOLFIRI

Dans le sous-groupe des patients « gène KRAS non muté » (correspondant à la population de l'AMM) :

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 21% (64/302) des patients du groupe panitumumab + FOLFIRI et 13% (37/294) des patients du groupe FOLFIRI seul.

L'événement indésirable le plus fréquent ayant conduit à l'arrêt du panitumumab a été un rash (3%) et celui ayant conduit à l'arrêt du FOLFIRI a été une neutropénie (2% dans chaque groupe).

Le pourcentage de patients ayant eu des événements indésirables graves a été de 41% (124/302) dans le groupe panitumumab + FOLFIRI et de 31% (91/294) dans le groupe FOLFIRI.

Les événements de grades ≥ 3 ont concerné 76% (231/302) des patients du groupe panitumumab + FOLFIRI et 58% (170/294) des patients du groupe FOLFIRI. Les événements de grades ≥ 3 rapportés plus fréquemment ($> 5\%$) dans le groupe panitumumab + FOLFIRI que dans le groupe FOLFIRI seul ont été :

- rash (15% versus 0%)
- dermatite acnéiforme (9% versus 0%)
- hypokaliémie (7% versus 1%).

Les événements indésirables les plus fréquents ont inclus : diarrhée (66% versus 57%), rash (52% versus 8%), nausées (51% versus 48%), neutropénie (37% versus 40%).

Dans le sous-groupe des patients « gène KRAS muté » :

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 19% (46/237) des patients du groupe panitumumab + FOLFIRI et 10% (25/246) des patients du groupe FOLFIRI seul.

L'événement indésirable le plus fréquent ayant conduit à l'arrêt de traitement a été un rash.

Le pourcentage de patients ayant eu des événements indésirables graves a été de 37% (88/237) dans le groupe panitumumab + FOLFIRI et de 30% (74/246) dans le groupe FOLFIRI.

Les événements de grades ≥ 3 ont concerné 71% (168/237) des patients du groupe panitumumab + FOLFIRI et 55% (136/246) des patients du groupe FOLFIRI. Les événements de grades ≥ 3 rapportés plus fréquemment ($> 5\%$) dans le groupe panitumumab + FOLFIRI que dans le groupe FOLFIRI seul ont été :

- rash (16% versus 0%)
- dermatite acnéiforme (8% versus 0%)
- inflammation des muqueuses (7% versus 2%).

Les événements indésirables les plus fréquents ont été similaires à ceux observés dans le sous-groupe des patients « gène KRAS non muté » et ont inclus : diarrhée (62% versus 56%), rash (58% versus 5%), nausées (46% versus 45%), fatigue (37% versus 35%), neutropénie (31% versus 33%).

7.2.3 Informations complémentaires

Depuis la commercialisation de VECTIBIX, des informations concernant principalement la pharmacovigilance ont été communiquées auprès des professionnels de santé à plusieurs reprises.

Réactions d'hypersensibilité

Une lettre a été adressée en avril 2010 aux médecins oncologues et gastro-entérologues concernant les réactions graves d'hypersensibilité incluant réaction anaphylactique et œdème de Quincke.

Dans les études cliniques, des réactions liées à la perfusion (survenant dans les 24 heures suivant la perfusion) ont été signalées chez 3% des patients traités par VECTIBIX, dont moins de 1 % ont été sévères.

Un cas d'œdème de Quincke d'issue fatale a été observé dans une étude clinique et deux cas de réactions d'hypersensibilité d'issue fatale survenus pendant et immédiatement après une perfusion ont été rapportés depuis la commercialisation de VECTIBIX.

Le RCP de VECTIBIX a été mis à jour pour mentionner notamment que :

- VECTIBIX est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de réaction d'hypersensibilité sévère à VECTIBIX, ou ayant mis en jeu le pronostic vital ;
- des réactions d'hypersensibilité survenues plus de 24 heures après la perfusion ont aussi été rapportées.

Kératites et kératites ulcéreuses

Une lettre a été diffusée en juin 2011 aux professionnels de la santé pour les informer que de rares cas graves de kératite et de kératite ulcéreuse ont été rapportés depuis la commercialisation de VECTIBIX.

Au cours des essais cliniques, 7 cas non graves de kératite ont été rapportés chez les patients traités par VECTIBIX, avec une incidence comprise entre 0,2% et 0,7%.

Depuis la commercialisation de VECTIBIX en 2007, un cas grave de kératite et trois cas graves de kératite ulcéreuse ont été rapportés chez les patients traités par VECTIBIX en monothérapie. Dans un cas, la kératite ulcéreuse a conduit à la perte de vision totale d'un œil et à une perte de vision sévère de l'autre œil.

Détermination du statut KRAS

En novembre 2011, lors de l'obtention des extensions d'indication de VECTIBIX en association à une chimiothérapie et dans le cadre du plan de minimisation des risques, une communication aux médecins oncologues et gastro-entérologues a été réalisée comportant les informations suivantes :

- VECTIBIX associé à une chimiothérapie comportant de l'oxaliplatine est contre-indiquée chez les patients atteints d'un CCRm exprimant KRAS muté ou chez lesquels le statut KRAS n'a pas été déterminé ;
- VECTIBIX n'a démontré aucun bénéfice chez les patients dont les tumeurs sont porteuses de KRAS muté ;
- un effet délétère sur la survie sans progression et la survie globale a été démontré chez les patients KRAS muté recevant VECTIBIX en association à un protocole FOLFOX ;
- la détermination du statut KRAS type sauvage est obligatoire avant l'instauration du traitement par VECTIBIX.

Par ailleurs, une enquête européenne évaluant la connaissance par les médecins du test KRAS et une étude rétrospective de revue des dossiers médicaux évaluant l'utilisation du test KRAS vont être réalisées.

Réactions dermatologiques

Une lettre aux professionnels de santé a été diffusée en juillet 2012 sur « l'association du panitumumab avec des complications infectieuses de réactions dermatologiques sévères, engageant le pronostic vital ou d'issue fatale, dont des cas de fasciite nécrosante ».

Elle mentionne notamment que :

- des réactions dermatologiques sévères de grade 3 (34%¹⁰) ont été rapportées très fréquemment chez des patients traités par panitumumab. Ces réactions comprennent de rares cas de nécrose de la peau suivies dans certains cas de complications infectieuses engageant le pronostic vital telles que cellulite, septicémie et fasciite nécrosante ;

10 RCP de VECTIBIX

- une revue des études cliniques et des notifications post-commercialisation a identifié cinq cas de fasciite nécrosante, dont trois d'issue fatale, chez des patients traités par panitumumab. Quatre des cinq patients avaient été traités par panitumumab en association à une polychimiothérapie comportant de l'oxaliplatine et un patient avait reçu du panitumumab en association à une polychimiothérapie comportant de l'irinotécan.

07.3 Données d'utilisation

Lors de la primo-inscription de VECTIBIX 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, la Commission de la Transparence a souhaité la mise en place d'une étude descriptive des patients traités en France par VECTIBIX pour un cancer colorectal. Les résultats de l'étude VECTEUR mise en place par le laboratoire sont présentés en annexe ainsi que les données issues des OMEDIT de Bretagne et du Pays de la Loire.

Par ailleurs, un observatoire a été mis en place en octobre 2010 sur la prise en charge des toxicités cutanées (observatoire POPEC). Les résultats sont prévus fin 2013.

07.4 Résumé & discussion

L'association du panitumumab (VECTIBIX) à une chimiothérapie a été évaluée en première ligne versus FOLFOX-4 seul et en deuxième ligne versus FOLFIRI seul dans le traitement du cancer colorectal métastatique dans deux études de phase III randomisées, ouvertes. Les protocoles ont été amendés en cours d'étude afin de permettre une analyse prospective en fonction du statut KRAS des patients.

Dans les deux études, l'âge médian des patients était de 61-62 ans et 7% à 9% avaient au moins 75 ans. La majorité avait un indice de performance ECOG de 0 ou 1 (94%). Environ deux tiers des patients avaient un cancer du colon et un tiers un cancer du rectum. Le gène KRAS n'était pas muté chez 55% des patients pour lesquels le statut du gène KRAS était évaluable.

En 1^{ère} ligne en association au FOLFOX-4 :

Dans le sous-groupe des 656 patients (55,5%) non précédemment traités ayant un gène KRAS non muté, l'ajout du panitumumab au FOLFOX-4 seul a été associé à :

- un gain modeste de 1,6 mois de la médiane de survie sans progression (critère principal, 9,6 mois versus 8 mois) sans impact démontré sur la survie globale (23,9 mois versus 19,7 mois, HR=0,83 ; [0,67-1,02] ; NS),
- une augmentation des arrêts de traitement pour effets indésirables (24% versus 14%) et des événements de grades ≥ 3 (89% versus 76%).

Les événements les plus fréquents avec panitumumab + FOLFOX-4 ont été : diarrhée (62% versus 52% avec FOLFOX-4 seul), neutropénie (59% versus 61%), rash (54% versus 7%) et nausées (44% versus 50%).

En 2^{ème} ligne en association au FOLFIRI :

Les 1 186 patients ayant un cancer colorectal métastatique précédemment traité (à l'exclusion d'irinotécan), avaient reçu en première ligne : 5-FU (71%), capecitabine (24%), oxaliplatine (67%) et bevacizumab (18%). On ne dispose pas de données chez des patients préalablement traités par anticorps anti-EGFR.

Dans le sous-groupe des 597 patients (50,3%) ayant un gène KRAS non muté, l'ajout du panitumumab au FOLFIRI seul a été associé à :

- un allongement de la médiane de survie sans progression (co-critère principal) de 2 mois (5,9 mois versus 3,9 mois, HR=0,73 ; [0,59 - 0,90] ; p=0,004),

- l'absence de modification de la médiane de survie globale (autre co-critère principal) : 14,5 mois dans le groupe panitumumab + FOLFIRI versus 12,5 mois dans le groupe FOLFIRI (HR=0,85 ; [0,70 - 1,04] ; NS),
- une augmentation des arrêts de traitement pour effets indésirables (21% versus 13%) et des événements de grades ≥ 3 (76% versus 58%).

Les événements indésirables les plus fréquents avec panitumumab + FOLFIRI ont été : diarrhée (66% versus 57% avec FOLFIRI seul), rash (52% versus 8%), nausées (51% versus 48%) et neutropénie (37% versus 40%).

En l'absence de supériorité et au regard du profil de tolérance dans le sous-groupe des patients ayant un cancer colorectal métastatique exprimant un gène KRAS muté, l'indication AMM a été limitée aux tumeurs exprimant un gène KRAS non muté (type sauvage).

De plus, l'ajout du panitumumab à une chimiothérapie comportant de l'oxaliplatine dans les tumeurs avec gène KRAS muté (ou non déterminé) est contre indiqué au vu d'une efficacité réduite et d'un surcroît de toxicité.

Au total, dans le sous-groupe des patients ayant un cancer colorectal métastatique exprimant un gène KRAS non muté, la quantité de l'effet du panitumumab en première ligne, en association au FOLFOX-4 et en deuxième ligne, en association au FOLFIRI, par rapport à la chimiothérapie seule est modeste : gain médian en survie sans progression de 1,6 - 2 mois sans impact démontré sur la survie globale au prix d'une toxicité accrue, en particulier les événements indésirables de grade ≥ 3 d'ordre cutané.

07.5 Programme d'études

Trois études comparatives versus d'autres thérapies ciblées sont en cours de réalisation :

- une étude de phase III ASPECCT (panitumumab versus cetuximab) chez les patients ayant un cancer colorectal métastatique KRAS non muté (type sauvage) et en échec aux traitements antérieurs (premiers résultats attendus en 2013) ;
- deux études phase II : étude PEAK en première ligne (panitumumab + FOLFOX-6 versus bévacizumab + FOLFOX-6) et étude SPIRITT en deuxième ligne (panitumumab + FOLFIRI versus bévacizumab + FOLFIRI).

08 PLACE DU MEDICAMENT DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Jusqu'à l'octroi des extensions d'indication de VECTIBIX en première et seconde ligne du cancer colorectal métastatique, deux anticorps monoclonaux étaient disponibles : ERBITUX (cetuximab) chez les patients ayant une tumeur avec un gène KRAS non muté et AVASTIN (bévacizumab) quel que soit le statut mutationnel de KRAS.

Des études cliniques comparatives n'étant pas disponibles à ce jour, la place d'ERBITUX par rapport à AVASTIN reste à déterminer.

Selon le Thésaurus National de Cancérologie Digestive d'octobre 2011, en l'absence de contre-indication à AVASTIN et/ou si le statut tumoral KRAS est non muté, l'ajout d'un anticorps monoclonal, ERBITUX, VECTIBIX ou AVASTIN, à une chimiothérapie constitue une des options thérapeutiques. La détermination du statut du gène KRAS tumoral (et en option du gène BRAF) est utile dans le choix de la stratégie thérapeutique (soit au niveau de la tumeur primitive, soit au niveau des métastases)¹¹. Une meilleure connaissance des biomarqueurs, notamment le statut tumoral de BRAF dont l'intérêt est suggéré par des données préliminaires issues d'une étude rétrospective¹², permettra d'identifier les patients qui ne tireraient pas de bénéfice significatif de l'adjonction d'un anticorps anti-EGFR à la chimiothérapie.

11 Thésaurus National de Cancérologie Digestive, cancer du colon métastatique, 14/10/2011

12 Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008 ; 26 (35): 5705 – 5712

La stratégie thérapeutique optimale en première ligne ou plus n'est pas établie¹³.

Au regard des données disponibles, VECTIBIX ne doit pas être utilisé en association à :

- un protocole autre que FOLFOX en première ligne et autre que FOLFIRI en deuxième ligne chez les patients ayant un cancer colorectal métastatique avec un gène KRAS non muté ;
- une chimiothérapie chez les patients traités en première ligne par anticorps anti-EGFR (absence de donnée dans l'étude PEETERS) ;
- une polychimiothérapie comportant de l'oxaliplatine chez les patients ayant un cancer colorectal métastatique exprimant KRAS muté ou chez lesquels le statut KRAS n'a pas été déterminé ;
- une chimiothérapie comportant de l'AVASTIN, le rapport bénéfice/risque étant défavorable, quel que soit le statut mutationnel du gène KRAS¹⁴.

En l'état actuel des données, la place précise de VECTIBIX dans la stratégie thérapeutique est difficile à établir notamment en l'absence d'études :

- comparant VECTIBIX à un autre anticorps monoclonal, en particulier ERBITUX, en association à une chimiothérapie,
- évaluant VECTIBIX en deuxième ligne après échec d'un traitement comportant un anti-EGFR (VECTIBIX ou ERBITUX) ou chez des patients intolérants à ERBITUX.

Dans la prise en charge du cancer colorectal métastatique sans mutation du gène KRAS, VECTIBIX constitue une alternative à ERBITUX lorsque les patients sont éligibles à :

- une chimiothérapie de première ligne de type FOLFOX ou
- un protocole FOLFIRI en deuxième ligne et à condition d'avoir reçu en première ligne une chimiothérapie ayant comporté une fluoropyrimidine, sans irinotécan ni anticorps anti-EGFR.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission conclut :

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer colorectal métastatique est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ VECTIBIX est un traitement spécifique du cancer colorectal métastatique à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité / effets indésirables est moyen.

- ▶ Intérêt de santé publique :

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 (présentant le gène *KRAS* non muté) peut aussi être considéré comme important.

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 (Loi de Santé Publique de 2004, plan cancer).

Au vu des données disponibles (deux essais en association à la chimiothérapie montrant une amélioration de la survie sans progression versus chimiothérapie seule qui n'est que modeste), il n'est pas attendu d'impact en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie pour cette spécialité en association.

La spécialité VECTIBIX ne devrait donc pas être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire 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.

13 ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making *Annals of Oncology* 23:2479-2516, 2012

14 Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJ, Schrama JG, et al. Chemotherapy, bévacicumab, and cétuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:563-72

- Il existe des alternatives médicamenteuses.
- Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} ou 2^{ème} intention.

En conséquence, la Commission considère que :

le service médical rendu par VECTIBIX est important dans le traitement des patients ayant un cancer colorectal métastatique exprimant le gène KRAS non muté :

- **en première ligne en association à un protocole FOLFOX,**
- **en seconde ligne en association à un protocole FOLFIRI pour les patients qui ont reçu en première ligne un protocole de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (excluant l'irinotécan).**

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans ces extensions d'indications et aux posologies de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En l'absence d'étude comparative versus ERBITUX, VECTIBIX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V inexistante) dans la prise en charge du cancer colorectal métastatique avec gène KRAS non muté :

- en première ligne en association au FOLFOX,
- en deuxième ligne en association au FOLFIRI chez les patients qui ont reçu en première ligne une chimiothérapie comportant une fluoropyrimidine (excluant l'irinotécan).

09.3 Population cible

La population cible de VECTIBIX est représentée par les patients ayant un cancer colorectal métastatique avec un gène KRAS non muté :

- non préalablement traités et éligibles à une chimiothérapie uniquement de type FOLFOX ou
- préalablement traités par une chimiothérapie de première ligne à base de fluoropyrimidine et n'ayant contenu ni irinotécan ni anticorps anti-EGFR.

En 2000, l'incidence du cancer colorectal a été d'environ 36 000 cas¹⁵. Les projections réalisées pour l'année 2011 par l'Institut de Veille Sanitaire, estiment l'incidence du cancer colorectal en France à 40 500 nouveaux cas de cancers par an¹⁶.

Les stades métastatiques sont observés dans approximativement 25% des cas lors du diagnostic initial de la maladie et au total près de 50% des patients présenteront des métastases¹⁷ (soit 20 250 cas).

Parmi les patients ayant un cancer colorectal métastatique, on estime que 64,5% des patients auront une chimiothérapie (soit 13 060 patients), d'après une étude de l'assurance maladie¹⁸ réalisée à partir des données de 4 273 cas incidents de cancer colorectal métastatique diagnostiqués entre avril et septembre 2009 en France.

L'incidence des mutations du gène KRAS est estimée à environ 40%¹⁵ - 50%¹⁹.

Ainsi, la population cible de VECTIBIX en première ligne peut être estimée au maximum entre 6 530 - 7 840 cas.

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

16 Hospices civils de Lyon, InVs, INCa, Francim, inserm. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011, rapport technique, Juin 2011

17 Advanced colorectal cancer : ESMO clinical practice guidelines for treatment Annals of Oncology 2010 ; 21(5) :93-97

18 Etude dirigée par le Pr Guillemot et le Pr Mitry réalisée à partir des données de la CNAMTS avec son soutien dans le cadre de la fédération de recherche RISE (Recherche Innovation Santé Environnement), unité INSERM U657, au sein de l'université de Versailles-St-Quentin

19 Etude PRIME et PEETERS

En deuxième ligne, la population cible de VECTIBIX est celle des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique avec un gène KRAS non muté qui ont déjà été traités par une chimiothérapie de première ligne à base de fluoropyrimidine (n'ayant contenu ni irinotécan ni anticorps anti-EGFR) et éligibles à une chimiothérapie par FOLFIRI uniquement. Selon les experts, environ 80% des patients traités en première ligne rechutent et reçoivent par la suite un traitement de deuxième ligne (soit 5 225 - 6 270 cas).

La Commission note que ce calcul aboutit à une estimation maximaliste dans la mesure où il faudrait pouvoir déduire :

- les patients qui ne sont pas éligibles à une chimiothérapie de type FOLFOX en première ligne ou à une chimiothérapie par FOLFIRI en deuxième ligne ;
- en deuxième ligne : la proportion de patients traités en première ligne par irinotécan ou par un protocole de chimiothérapie comportant un anticorps anti-EGFR en l'absence de donnée d'efficacité de VECTIBIX dans ces situations.

Ces proportions de patients sont difficilement quantifiables.

Au total, la population cible de VECTIBIX peut être estimée à un maximum compris entre 6 530 et 7 840 cas patients en première ligne et entre 5 225 et 6 270 patients en deuxième ligne par an.

010 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.