

## ANNEXE

AVIS DU GROUPE INTERET DE SANTE PUBLIQUE ET ETUDES POST-INSCRIPTION  
SUR LES RESULTATS FINAUX de l'ETUDE POST-INSCRIPTION sur **VECTIBIX®** (Etude VECTEUR  
du Laboratoire SAS AMGEN) et sur les DONNEES issues des OMEDITs Bretagne et Pays de la Loire

### **Rappel de la demande d'étude**

La demande d'étude émane de la Commission de Transparence (30/04/2008) dans le cadre de l'évaluation de Vectibix® dans son indication « en monothérapie pour le traitement des patients atteints de cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR et présentant le gène KRAS non muté après échec des protocoles de chimiothérapie... ». La Commission souhaitait la mise en place d'une étude descriptive des patients traités en France par VECTIBIX pour un cancer colorectal ayant pour objectifs de documenter, en situation réelle de traitement, les conditions d'utilisation de ce traitement à savoir 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.

Le laboratoire a mené l'étude VECTEUR, ayant pour objectif principal de décrire les conditions – et en particulier les délais - d'accès au génotypage KRAS indiqué avant le traitement par Vectibix® d'un cancer colorectal métastatique présentant le gène KRAS non muté (type sauvage).

Les objectifs secondaires de l'étude sont d'estimer la prévalence des différentes techniques et tests KRAS utilisés, d'étudier les conditions de réalisation du test: «demande systématique» (prospective) ou «sur demande» (rétrospective), de recueillir les conditions de décision de traitement par Vectibix® (réunion de concertation pluridisciplinaire : oui/non), de documenter la « courbe d'apprentissage » en comparant sur les principaux items les deux périodes suivantes : premiers mois vs derniers mois du recrutement, de comparer les délais d'accès au génotypage KRAS, la prévalence des techniques, les conditions de réalisation du test ou de décision de traitement, et les courbes d'apprentissage entre deux groupes (Libéral-CHG et CHU-CAC), de décrire l'histoire naturelle de la maladie [ antécédents de traitement adjuvant, ligne(s) de chimiothérapie précédente(s), posologie de Vectibix®, traitement associés (monothérapie versus combinaison à une chimiothérapie et laquelle)], de documenter la biologie [le résultat de l'EGFR (réalisé ou non réalisé) et résultat du test KRAS (non fait, non muté, muté, non évaluable)] et de décrire l'évolution sous traitement et la tolérance.

Parallèlement, les données recueillies par les observatoires des médicaments, dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques (OMEDIT) des régions Bretagne et Pays de la Loire ont été directement mises à disposition du groupe ISPEP par les OMEDITs dès lors que le laboratoire à renoncer à mutualiser les données de l'étude Vecteur avec celles issues de OMEDITs comme il le proposait initialement.

## A. Etude vecteur (Rapport final du 15/11/2011)

### 1. Méthodologie de l'étude VECTEUR

Il s'agit d'une étude nationale, multicentrique, descriptive, non interventionnelle, réalisée auprès de 66 médecins actifs gastro-entérologues et oncologues [68 centres] incluant des patients atteints de cancer colorectal métastatique. Un tirage au sort stratifié sur la région et le type d'établissement [2/3 secteur libéral/CHG, 1/3 CHU/CAC] a été réalisé à partir de la base TVF (Cegedim) de gastro-entérologues et d'oncologues.

Trois cent cinquante patients ont été inclus de façon consécutive, entre le 1er janvier et le 31 octobre 2009 (inclusion prévue pour 6 mois prolongée de 4 mois). Pour être inclus, les patients devaient être des adultes, en cours d'un traitement par Vectibix® (débuté depuis au moins une semaine et au plus un mois) pour un cancer colorectal métastatique présentant le gène KRAS non muté (type sauvage). Les patients recevant un traitement en cours d'investigation clinique ou en cours de traitement par cetuximab (Erbix®) n'étaient pas inclus dans l'étude.

Toutefois, le groupe ISPEP considérait que les critères d'inclusion devaient être plus larges (patients sous Vectibix quelque soit le statut KRAS). Mais le laboratoire ne souhaitant pas apporter cette modification, a proposé d'étendre secondairement l'inclusion aux patients ayant été traités par Vectibix® depuis le 1<sup>er</sup> septembre 2008 (afin d'accroître l'effectif et d'avoir des patients déjà inclus, indépendamment de leur statut KRAS).

Il est à noter que le laboratoire a accepté de mettre en place un registre des médecins mais n'a pas mis en place le registre des patients.

### 2. Principaux résultats de l'étude VECTEUR

**Centres** (médecins) : la répartition des 68 centres selon le type de centres, présentée ci-dessous, montre une sous-représentation de certains types de centre (les CLCC notamment) :

Type de centres prenant en charge des patients par chimiothérapie	Echelle nationale (source INCA)	Observatoire VECTEUR*
CHU	22,9%	16,7%
CH	27,1%	30,2%
Cliniques et établissements privés	31,3%	48,5%
Centres de Lutte contre le Cancer	14,6%	3,0%
PSHP et autres	4,1%	4,5%

\*plusieurs réponses possibles pour un même centre

En termes de répartition régionale, il est à noter une sous-représentation de l'île de France (3,6% des patients) par rapport à la répartition des patients pris en charge pour cancer colo-rectal en France.

**Patients** : Parmi les 350 patients inclus, 329 patients ont été analysés (21 patients exclus pour absence de données à l'inclusion). La durée de suivi était de 16 (+/- 4) semaines après la mise sous Vectibix®.

Les résultats sont présentés sur deux populations : population d'analyse des modalités de géotypage KRAS:[326 patients ; 3 KRAS non faits] et population d'analyse des modalités de traitement par Vectibix: [318 patients]. Les patients étaient majoritairement des hommes (63,5%), d'âge moyen de 68 ans(+/-10ans). Pour 64% des patients, la localisation tumorale primitive était le colon (rectum :34%, colon+rectum:1,9%). La localisation des métastases, majoritairement sur plusieurs sites, était hépatique (79%), pulmonaire (43%), péritonéale (19%), ganglionnaire (18%), osseuse (6%).

L'ancienneté du diagnostic (moyenne) était de 3,4 ans +/-2,5 ans (pour la tumeur primitive) et 2,4 ans +/-1,7 ans (pour l'atteinte métastatique). L'index de Karnofsky moyen était de 83%. 89% des patients avaient eu une résection de la tumeur primitive. En cas de résection, le stade TNM était le suivant :

- T3: 61,5%; T4: 21%; T2: 8,7%; T3-T4: 4,1%; toutT:2,5%; T1:1,4%; Tis: 0,3%, manquant:0,7% (2 cas)
- N1: 39,2%; N2: 32%; N0:24%; tout N:4,1%; manquant:0,7%
- M1: 55,3%; M0: 44,7%

### Génotypage KRAS :

Ce test était disponible et interprétable pour 98% des 329 patients (n=323; 3 cas de tests non faits et 3 cas non évaluables). Le gène KRAS était non muté (sauvage) pour 97,6% des 329 patients [97,3% si initiation en 2009 et 98,5% si initiation en 2008].

Le marquage de l'EGFR était disponible pour 15,5% des patients (n=51) et 88,2% d'entre eux (n=45) avaient un marquage EGFR positif. Concernant les modalités du génotypage KRAS, la démarche était spécifique<sup>1</sup> dans 65,3% des cas.

Le délai moyen d'obtention des résultats du génotypage était long (environ 30 jours) et ce quelque soit le type de demande et le type de centre [notamment 45,9j en CHU ; 51j en centre PSPH; environ 30 j pour les autres types de centres].

**Modalités du traitement par VECTIBIX :** Le délai moyen d'initiation du traitement par VECTIBIX (après obtention du résultat) est de près de 138 j +/- 116j [délai calculable pour 303 des 326 pts, médiane = 101 j]. Ce délai était moins important en cas de demande spécifique (106j vs 194j si systématique).

98% des patients avaient une chimiothérapie métastatique antérieure à l'inclusion (et arrêtée à ce moment) et 41,8% recevaient une chimiothérapie adjuvante à l'inclusion.

**23 %** des patients ont reçu Vectibix<sup>®</sup> en monothérapie en 3<sup>ème</sup> ligne de traitement et **74%** des patients ont reçu Vectibix<sup>®</sup> en monothérapie en 3<sup>ème</sup> ligne de traitement et au delà. (voir table ci-dessous),

**50 %** des patients ont reçu Vectibix<sup>®</sup> en monothérapie en 4<sup>ème</sup> ligne de traitement ou au-delà et **14%** des patients sous Vectibix<sup>®</sup> avaient une chimiothérapie concomitante.

Identification des lignes auxquelles le Vectibix <sup>®</sup> a été initié	Nombre Patients N=318	Chimiothérapies Vectibix en	
		deconcomitantes (n=45) n (%*)	monothérapie (n=273) n (%*)
1	5 (1,6 %)	0 (0,0 %)	5 (1,6 %)
2	37 (11,6 %)	6 (1,8 %)	31 (9,7 %)
3	89 (28,0 %)	16 (5,0 %)	73 (23,0 %)
4	77 (24,2 %)	8 (2,5 %)	69 (21,6 %)
5 et +	110 (34,5 %)	15 (4,7 %)	95 (29,8 %)

\*Pourcentages calculés par rapport à la population pour l'analyse des modalités du traitement par Vectibix<sup>®</sup> (N=318).

Rappel : Démarche spécifique = « rétrospective » = directement lié à la volonté de mise sous anti-EGFR  
 Démarche systématique = « prospective » = avant toute décision effective de mise sous anti-EGFR

## Données de suivi :

Il convient d'insister sur le fait que sur les 329 patients (population totale), 20,7 % (n=68) ont débuté le traitement par Vectibix® en 2008 (septembre à décembre 2008) et 79,3 % des patients (n=261) ont débuté le traitement par Vectibix® en 2009. Les 3 patients exclus de l'analyse des modalités du génotypage KRAS et les 11 patients exclus de l'analyse des modalités du traitement par Vectibix®, ont tous débuté leur traitement par Vectibix® en 2009. Et, sur les 329 patients, 28 patients initiaient (ou allaient être mis sous) Vectibix au moment de l'inclusion et 301 patients ont été inclus alors qu'ils avaient déjà débuté leur traitement par Vectibix.

Alors que tous les patients étaient sous Vectibix® entre la première visite (V1) et la deuxième visite V2, seuls 81% d'entre eux sont sous Vectibix® entre V2 et V3. La posologie moyenne de Vectibix était de 6 mg/kg/injection (3 à 7 mg/kg/injection à V2 et à V3) et le nombre moyen d'injections de 4.

45% des patients (143 sur les 318 patients) ont arrêté le traitement par Vectibix

Arrêts de traitement : lors du suivi (4 mois), 143 patients (45% des 318 patients) ont arrêté le traitement par Vectibix®. Les principaux motifs d'arrêt étaient une progression de la maladie (72% des arrêts), un problème de toxicité (11,2%), une altération de l'état général (6,3%) et 6 patients étaient décédés (4,2%). Il faut signaler que 9 patients sont sortis d'étude pour motif « perdu de vue ».

Les causes d'arrêts de traitement sont présentées ci dessous :

Arrêts de traitement N=143	
Causes d'arrêt de traitement	Nombre de patients (%*)
Progression de la maladie	103 (72,0 %)
Toxicité	16 (11,2 %)
Altération de l'état général	9 (6,3 %)
Autres raisons, dont :	15 (10,5 %)
Décès	6 (4,2 %)
Arrêt de traitement	3 (2,1 %)
Pause thérapeutique	1 (0,7 %)
Perdu de vue	2 (1,4 %)
Thrombose	1 (0,7 %)
Décision du patient	1 (0,7 %)
Chirurgie des métastases hépatiques	1 (0,7 %)

\*Pourcentage calculé par rapport au nombre total d'arrêts de traitement N=143

### Evolution clinique des patients

Plus de 60% des patients présents à V3 ont rapporté des toxicités dermatologiques liées à Vectibix® (un rash cutané dans 80% des cas). Il est à noter que plus de 10% des patients avaient un effet indésirable lié à Vectibix® noté « autre ». Lors des visites, les bilans biologiques étaient disponibles dans environ ¾ des cas et une anomalie biologique était relevée dans environ 65% des cas (pour les phosphatases alcalines, les gamma GT, la LDH). Une anomalie des ALAT, des ASAT, de l'ACE, du CA19.9 était relevée dans respectivement, 27%, 39%, 83% et 67% des cas.

Deux patients sur 318 (0.9%) ont eu recours à une chirurgie secondaire après l'initiation de Vectibix®.

Sur l'ensemble des 329 patients, 86 patients sont décédés (26,1%) lors du suivi.

Concernant le statut de performance, pour les deux populations d'analyse, il est noté une baisse de l'Index de Karnofsky de 83% à inclusion à 77% en fin de suivi (v3). Le Score WHO a augmenté de 1,1 à l'inclusion à 1,4 en fin de suivi.

La répartition des patients selon leur évolution clinique (selon les critères RECIST) est présentée dans la table ci-dessous.

	<b>Tous patients analysés</b>	<b>Dont patients décédés*</b>
<b>Total</b>	<b>318</b>	<b>83</b>
Dont au moins une évaluation clinique et/ou radiologique réalisée et non manquante	218	37
Dont progression tumorale (événement)	133	35
Dont pas de progression tumorale	85	2
Dont date de fin de délai = date d'arrêt du traitement par Vectibix®	6	1
Dont date de fin de délai = date de Visite 2	2	1
Dont date de fin de délai = date de Visite 3	77	0

\* 83 décès parmi les patients analysés (sur les 86 décès au total pendant l'étude)

Les résultats concernant l'évolution clinique et les décès n'ont pas été retenus par le groupe ISPEP étant donné que seuls 218 patients des 318 patients analysés ont au moins une évaluation clinique et/ou radiologique réalisée et non manquante et ont pu être retenus dans cette analyse (de plus, un nombre de décès conséquent figurait parmi les 100 patients exclus). Environ 61% des 218 patients ont présenté une progression tumorale alors que 17% avaient bénéficié d'une réponse partielle et 22% d'une stabilité tumorale. Ce pourcentage de cas stables serait conforme à la pratique clinique (selon les avis d'experts).

### **Résultats en termes de survie sans progression tumorale :**

La durée moyenne de survie sans progression (sur l'ensemble des 318 patients) est de **113,8 jours** (+/-7,3j) et la durée médiane de **98 jours** (IC 95 % ; [89 ; 119]). La médiane de SSP était de 119 j chez les patients n'ayant pas reçu **Erbitux** vs 95 j pour les patients ayant reçu **Erbitux**.

Le laboratoire n'a fourni aucune donnée sur la survie globale en raison du fait que les dates de décès n'étaient pas collectées au cours de l'étude .

Un traitement par Vectibix en monothérapie en troisième ligne a concerné 73 patients avec une moyenne de SSP de 89,9 j(+/-4,46) ; médiane=100 jours. Ceci est cohérent avec les résultats sur la durée de SSP obtenus lors des essais cliniques.

Sur les 73 patients ayant reçu Vectibix® en monothérapie en 3<sup>ème</sup> ligne, 22 patients sont sortis d'étude avant la fin de suivi de l'étude. 15 patients sont décédés parmi ces 48 patients (pour progression de la maladie dans 93,3% des cas)

### Représentativité :

La comparaison des centres participants aux non participants montrent quelques différences en termes de type de centre.

	Centres non acceptants (46)	Centres acceptants (N=77)
Structure de suivi* :		
CHG	0 (0,0 %)	15 (19,5 %)
CHU	4 (8,6 %)	15 (19,5 %)
CH**	15 (32,6 %)	5 (6,5 %)
CHR ou CHD ou CHI	3 (6,5 %)	3 (3,9 %)
CAC	6 (13,0 %)	3 (3,9 %)
Clinique	16 (34,7 %)	36 (46,7 %)
PSPH	0 (0,0 %)	2 (3,0 %)
Hôpital privé	2 (4,3 %)	-
Présence laboratoire d'Anatomo-Pathologie	-	34 (44,1 %)
Présence laboratoire de Biologie Moléculaire	-	16 (20,7 %)

La comparaison des sujets non inclus et inclus ne montre pas de différence significative sur les caractéristiques démographiques. Il en est de même des 9 sujets perdus de vue par rapport aux inclus.

### **B. Etude de l'Observatoire dédié au Cancer Bretagne Pays de la Loire (OMEDIT\* Bretagne et OMEDIT Pays de la Loire) sur les prescriptions de Vectibix® réalisées en 2008-2010 et 2011**

\* Observatoire des médicaments, des dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques.

Rappel : L'Observatoire dédié au Cancer a débuté en 2003. Son objectif principal a été de privilégier une réflexion globale sur le bon usage du médicament à partir de la connaissance de l'utilisation des médicaments en pratique courante.

L'Observatoire dédié au Cancer des 2 OMEDITs a eu comme objectif premier le suivi annuel de 5 médicaments luttant spécifiquement contre le cancer (liste des molécules onéreuses, voies orales anticancéreuses). Il collige de façon exhaustive les données de tous les patients traités par un médicament retenu sur une période donnée via le contrat de bon usage signé entre les établissements et ARS de chaque région. De plus, plus récemment, il collige aussi des données issues des dossiers médicaux ce qui affine cette évaluation et apporte de nouveaux éléments comme la réponse objective au traitement, la survie sans récurrence et la survie globale.

Les régions Bretagne Pays de la Loire représentent 6.5 millions d'habitants soit 10% de la population française.

### Etude sur les prescriptions de Vectibix® :

Pour de l'étude réalisée sur la période 2008 à 2010 [1<sup>er</sup> juillet 2008 au 31 décembre 2010] le nombre d'établissements participants était de :

- 34 dont 16 CH,
- 13 établissements privés,
- 3 CRLCC et
- 2 CHU

pour l'étude de 2008-2010 ; soit

- 42% d'établissements privés,
- 36% des CH/CHU et
- 22% de CRLCC.

Le nombre de centres était de 30 pour 2011.

le nombre de patients suivis dans le registre était de 342 dont 316 hors essai et 26 en essai (CCR et ORL).

L'analyse n'a porté que sur les 316 patients traités par panitumumab entre le 1<sup>er</sup> juillet 2008 et le 31 décembre 2010 soit une période de 30 mois : 20 patients sur les 6 mois de 2008, 138 en 2009 et 158 en 2010.

Pour l'étude réalisée en 2011 (période du 1<sup>er</sup> janvier au 31 décembre 2011) a concerné 172 patients dont 164 hors essai et l'analyse a porté sur ces 164 patients.

Les hommes représentaient 66% (210) des patients pour la période 2008-2010 et 68% en 2011. L'âge moyen était de 66.6 ans; 68,4 ans en 2011. La répartition par classes d'âge était présentée ; environ 80% avaient entre 51 et 80 ans: 23% de 51-60 ans, 28%:61-71ans, 31% :71-80ans, et 10%:81-90 ans.

Tous les patients étaient porteurs de tumeurs métastatiques (pour les deux périodes)

Pour de l'étude sur la période 2008 à 2010, concernant la tumeur primitive :

- **63%** (200) patients porteurs de tumeurs du **colon**,
- **30%** (95) du **rectum**,
- 4,5% (14) de la jonction recto-sigmoïdienne,
- 1% (3) présentent une double localisation (colon et rectum),
- 1.5% (4) de l'intestin grêle.

En 2011, ces pourcentages étaient de :

- 77% (colon), 20% (rectum),
- 2% (jonction recto-sigmoïdienne)
- 1% (1cas) de cancer ORL.

La recherche du récepteur EGFR, jugée comme non pertinente, n'a plus été demandée par les cliniciens.

Le résultat (statut) du génotypage KRAS était le suivant sur la période 2008-2010 :

- **95%** (300) de Kras non muté ;
- **4%** (13) de Kras indéterminé et
- **1%** (3) de Kras muté.

Sur 2011, ces pourcentages étaient de

- 98% (non muté),
- 0,5% (1 cas) de Kras indéterminé,
- 0,5%de Kras muté, 0,5% de Kras inconnu et
- 0,5% de Kras non fait.

La répartition des patients selon les lignes thérapeutiques était la suivante :

Période 2008-2010 :

- 3% (10) patients traités en 1<sup>e</sup> ligne
- **24.5%** (78) en **2<sup>e</sup> ligne**
- **27%** (87) en **3<sup>e</sup> ligne**
- 24% (77) en 4<sup>e</sup> ligne
- 13.5% (43) en 5<sup>e</sup> ligne
- 3.5% (11) en 6<sup>e</sup> ligne
- 3% (9) en 7<sup>e</sup> ligne
- 0.5% (2) en 8<sup>e</sup> ligne
- 0.5% (2) en 9<sup>e</sup> ligne

3 patients ont eu 2 lignes de traitement avec Vectibix.

Période 2011 :

- 9% (15) patients traités en 1<sup>e</sup> ligne
- **36%** (59) en **2<sup>e</sup> ligne**
- **40%** (65) en **3<sup>e</sup> ligne**
- 9% (14) en 4<sup>e</sup> ligne
- 4% (7) en 5<sup>e</sup> ligne
- 2% (3) en 6<sup>e</sup> ligne
- 0.5% (1) en 7<sup>e</sup> ligne

La posologie était pour 98% (309) des patients de **6 mg/m<sup>2</sup>** pour J1 J14 [1% (4) à 9 mg/m<sup>2</sup> pour J1 J21 et 1% (3) à 4,5 ou 5 mg/m<sup>2</sup> pour J1 J14] pour 2008-2010 .

En 2011 : 6 mg/m<sup>2</sup> pour 99,5%.

Pour la période 2008-2010 : **84%** (266) patients sont traités en **monothérapie** et 16% (50) en associations (26 associations avec Folfiri, 9 avec irinotécan, 8 avec Folfox, 4 avec capécitabine, 3 avec xélori).

Pour 2011, ces pourcentages sont 82% et 18% (avec 13 associations avec Folfiri, 10 avec Folfox, 3 avec irinotécan, 1 avec capécitabine, 1 avec 5FU, 1 carbo/5FU)

**En termes d'arrêts de traitement** (et leurs causes) :

Pour la période 2008-2010 : **Au 1<sup>er</sup> juin 2011, tous les patients avaient arrêté le traitement** et 97% (308) des causes d'arrêt du traitement étaient connues.

Causes d'arrêt	Nombre de patients	% de patients
<b>Décès</b>	<b>35</b>	<b>11%</b>
Décision médicale	72	23%
Fin de traitement	18	5,5%
<b>Progression</b>	<b>151</b>	<b>48%</b>
<b>Toxicité</b>	<b>17</b>	<b>5%</b>
Volonté du patient d'arrêter	14	4,5%
<i>Non connue</i>	9	3%
Total	<b>316</b>	100%

Il est à noter notamment :

- 11% de décès,
- 48% de progression,
- 23% de décision médicale et
- 5% de toxicité.

Les **17 cas de toxicités** étaient :

- 9 toxicités cutanées (dont 5 de grade III/ IV et 4 de grade non défini),
- 1 périonyxis au niveau de 7 doigts de grade III,
- 1 intolérance,
- 1 sepsis sévère, 4 non détaillées,
- 1 maladie auto-immune dont l'apparition est suspectée d'être liée au traitement



Pour la période 2011, le nombre total de décès et d'arrêts de traitement n'est à ce jour pas disponibles. Les seules informations disponibles à ce jour (25/9/2012) concernaient les causes d'arrêt de traitements répertoriées: 38% (63 sur les 164 patients) des causes d'arrêt du traitement sont connues.

Causes d'arrêt	Nombre de patients	% de patients
<b>Décès</b>	5	8%
Décision médicale	<b>14</b>	<b>22%</b>
Fin de traitement	6	10%
<b>Progression</b>	<b>34</b>	<b>54%</b>
Toxicité	2	3%
Volonté du patient d'arrêter	2	3%

**L'état des patients au 25 septembre 2012, pour les patients traités en de la période 2008-2010 était le suivant :**

- 263 patients sont décédés (83,2% des 316 patients)
- patients sont vivants
- 8 patients sont perdus de vue.
- patients pour lesquels aucune information n'a pu être obtenu.

Cette donnée n'est pas encore présentée pour les patients traités en 2011

#### **En termes de respect de l'AMM**

- **Pour la période de 2008-2010 : 77%** (243) des prescriptions respectaient l'AMM et **23%** (73) étaient hors AMM.

*Rappel de l'AMM (dec 2007)*

*« 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.*

*Posologie : La dose recommandée de Vectibix est de 6 mg/kg de poids (1 fois toutes les deux semaines)*

*NB : la recherche du récepteur EGFR, n'a pas été considérée comme un critère nécessaire pour la classification dans l'AMM.*

#### **Les cas de prescriptions hors AMM étaient :**

- 2 localisations à l'intestin grêle,
- 3 kras indéterminés ou ininterprétables,
- 3 kras mutés,
- 7 cas de posologie différente de 6 mg/m<sup>2</sup>,
- 2 patients n'ayant reçu aucune chimiothérapie à base d'oxaliplatine avant Vectibix (informations incomplètes dans les dossiers) et
- **44 diverses poly thérapies**

- **Pour la période de 2011 :** (l'AMM a été modifiée en novembre 2011) :

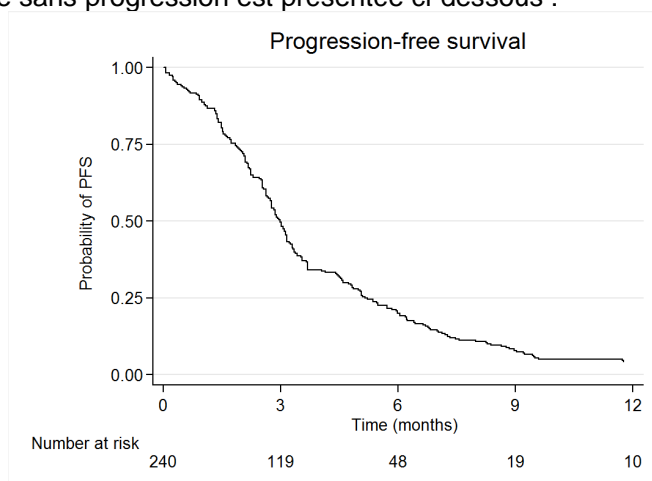
**82%** (135) des prescriptions respectaient l'AMM (calcul à partir de la nouvelle AMM même si elle n'est parue qu'en novembre 2011) se répartissant en 127cas en monothérapie, 2 en association avec Folfirin en 2<sup>e</sup> ligne métastatique, 6 cas en association avec Folfox en 1<sup>e</sup> ligne métastatique.

Et **18%** (29) étaient **hors AMM**: 1 localisation ORL, -1 kras muté, 1 kras indéterminé et 2 kras non faits, 4 patients ayant reçu Vectibix en monothérapie en 1<sup>e</sup> ligne et -20 diverses poly thérapies.

**Une analyse clinique approfondie (inclusion et évolution lors du suivi) a été réalisée à ce jour que pour les 243 patients traités sur la période 2008-2010 qui respectaient l'AMM,**

- Les caractéristiques de ces patients ne différaient pas de celles de la totalité des 316 patients du registre, y compris en termes de ligne de traitement (20% en 2<sup>d</sup> ligne, 29% en 3<sup>e</sup> ligne, 27% en 4<sup>e</sup> ligne notamment).
- 57% de ces patients étaient porteurs de tumeurs d'emblée métastatiques
- 82% de ces patients ont eu leur tumeur primitive opérée [68 patients ont reçu une chimio adjuvante ; 2 patients une chimio néo-adjuvante, 4 patients une radiothérapie néo adjuvante, 18 patients radiothérapie + chimio néo-adjuvantes]
- Le nombre de cures moyen est de 6,8.
- La durée moyenne de traitement est de 93,9 jours ( $\sigma = 83,6$  et médiane de 71 j)
- Tous les patients ont arrêté le traitement et la répartition des causes d'arrêts est similaire à celle présentée pour l'ensemble des 316 patients de 2008-2010 : A noter la survenue de 29 décès (12%)
- **La médiane de survie sans progression (SSP) est de : 2,99 mois** IC à 95% = [2,73-3,15]

La courbe de survie sans progression est présentée ci-dessous :



- **La médiane de survie globale est de 6,80 mois** – IC à 95% = [5,49-8,38]

Pour les 29 patients dont la cause d'arrêt de traitement est un décès, le nombre médian de jours entre la date de fin de traitement et leur date de décès est de 15 jours (moyenne : 19 jours avec  $\sigma$  : 12.6).

- **En termes de tolérance**, il convient de signaler que **28 patients** présentaient une toxicité grade III/IV :
  - 22 cas de toxicité cutanée ,
  - 2 cas de toxicité hématologique ,
  - 1 cas de phlébite fémorale, 1 cas d'allergie,
  - 1 cas de sepsis sévère,
  - 1 cas de nécrose hémorragique membre supérieur avec purpura (ventre+torse).
- **L'état des patients (respectant l'AMM) au 25 Septembre 2012 était**
  - 217 patients sont décédés (89,3% des 243 patients).
  - 17 patients sont vivants
  - 9 patients sont perdus de vue.

Cette analyse clinique approfondie n'est pas présentée pour l'étude de 2011.

## Conclusion

Il convient de rappeler que l'analyse de l'évolution clinique des patients ne faisait pas partie des objectifs de la demande de la Commission de la Transparence qui ne concernait que les caractéristiques de la population recevant ce traitement et de ses modalités d'utilisation. L'analyse de l'évolution clinique (survie sans progression, survie globale...) des patients de l'étude Vecteur n'a pu être approfondie.

Les données issues des 2 registres OMEDITs (2008-2010 et 2011) et les résultats de l'étude Vecteur montrent que le génotypage Kras est bien réalisé, que le statut KRAS non muté est retrouvé dans au moins 95% des cas et que la posologie de l'AMM est bien respectée. En termes de respect de la ligne de traitement et de la monothérapie, l'AMM est en majorité respectée même si le pourcentage des prescriptions en 1<sup>re</sup> ligne ou en association est de 16% dans l'étude Vecteur et 20% dans les registres OMEDIT (une chimiothérapie concomitante étant la raison la plus fréquente).

La médiane de survie sans progression est de l'ordre de 3 mois (pour les deux études Vecteur et OMEDIT 2008-2010) et la médiane de survie globale est de 6,8 mois (étude OMEDIT). Le taux de réponse partielle est de l'ordre de 17%, de progression de 61% et de stabilité de la maladie de 20% des patients (étude Vecteur). Enfin, 83,5% des 263 patients de l'étude OMEDIT 2008-2010 sont décédés au 25/09/2012 (22 sont vivants, 31 ont un statut vital inconnu). Les données sur l'évolution clinique (et des décès) ne sont pas à ce jour disponibles pour l'étude OMEDIT- 2011. De plus, il faut préciser que les données sur l'évolution clinique des patients selon la ligne de traitement ne sont pas à ce jour disponibles (même pour l'étude OMEDIT 2008-2011).

Enfin, il convient de signaler la survenue de cas graves de toxicité cutanée.