

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

3 septembre 2014

*Le projet d'avis adopté par la Commission de la transparence le 28 mai 2014
a fait l'objet d'une audition le 3 septembre 2014*

VECTIBIX 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

B/1 flacon de 5 ml (CIP : 34009 571 818 5 7)

B/1 flacon de 10 ml (CIP : 34009 571 819 1 8)

B/1 flacon de 20 ml (CIP : 34009 571 821 6 8)

Laboratoire AMGEN S.A.S

DCI	Panitumumab
Code ATC (2012)	L01XC08 (anticorps monoclonaux)
Motif de l'examen	Modification d'indication
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« VECTIBIX est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) avec un statut RAS non muté (type sauvage) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. »

SMR	Important
ASMR	<p>La modification de l'indication de VECTIBIX restreignant son utilisation aux patients atteints de cancer colorectal métastatique avec un statut RAS (K-RAS et N-RAS) non muté dans le cadre d'une stratégie stratifiée, n'est pas de nature à modifier les appréciations précédentes de la Commission de la transparence en l'absence de données comparatives versus les autres biothérapies indiquées chez ces patients dans les différentes lignes de traitement.</p> <p>En conséquence et en l'état actuel des données, VECTIBIX n'apporte pas d'amélioration du service médicale rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge du cancer colorectal métastatique avec un statut RAS non muté (type sauvage) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	Initiale : 3 décembre 2007 Rectificatifs : <ul style="list-style-type: none">- traitement de 1^{ère} et 2^{ème} ligne : 10 novembre 2011, rectificatif du 27 juin 2012- traitement des CCRm avec un statut RAS non muté : 25 juillet 2013 AMM conditionnelle
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	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

Classification ATC	2013 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XC Anticorps monoclonaux L01XC08 panitumumab
--------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

02 CONTEXTE

Depuis 2007, VECTIBIX (panitumumab), anticorps monoclonal entièrement humain dirigé contre le facteur de croissance épidermique (Epidermal Growth Factor Receptor - EGFR)¹, dispose d'une AMM pour le traitement des patients ayant un cancer colorectal métastatique (CCRm) exprimant un gène K-RAS (exon 2) non muté (type sauvage) en monothérapie après échec de protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan.

En novembre 2011, son indication a été étendue aux CCRm exprimant le gène K-RAS (exon 2) non muté dans deux autres situations :

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

Lors de l'évaluation de la spécialité VECTIBIX dans ces deux extensions d'indication (avis du 17 octobre 2012), la Commission a conclu qu'en l'absence d'étude comparative versus ERBITUX (cetuximab), VECTIBIX, en association à la chimiothérapie, n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge du CCRm avec gènes K-RAS non muté.

Dans le cadre de l'AMM conditionnelle, différentes mesures de suivis ont été imposées par l'EMA (European Medicines Agency) pour permettre la réévaluation périodique du rapport

¹ L'autre anticorps monoclonal anti-EGFR actuellement sur le marché est chimérique (ERBITUX, cetuximab).

bénéfice/risque de VECTIBIX. Une de ces mesures reposait sur le suivi du développement de nouveaux biomarqueurs. Ainsi, une nouvelle analyse *post hoc* de l'étude de phase III ayant conduit à l'extension d'indication du panitumumab en 1^{ère} ligne de traitement (étude 20050203 ou PRIME) en fonction des sous-groupes des gènes RAS et B-RAF a été soumise à l'EMA en septembre 2012.

Cette analyse ainsi que les autres analyses rétrospectives réalisées ont montré que l'efficacité du panitumumab, en association ou non à une chimiothérapie, est restreinte aux patients atteints de CCRm exprimant des gènes RAS non mutés.

Compte tenu de ces nouvelles données, l'AMM de VECTIBIX a été modifiée par l'EMA le 25 juillet 2013 afin de restreindre l'indication de VECTIBIX, non plus uniquement aux patients atteints d'un CCRm exprimant un gène K-RAS sur l'exon 2 non muté (type sauvage) mais aux patients dont la tumeur exprime des gènes RAS non mutés (correspondant aux exons 2, 3, 4 des gènes K-RAS et N-RAS)². L'utilisation de VECTIBIX en association à un protocole de chimiothérapie contenant de l'oxaliplatine est désormais contre-indiquée chez les patients atteints d'un CCRm exprimant un gène RAS muté ou chez lesquels le statut RAS n'a pas été déterminé.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« VECTIBIX est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) avec un **statut RAS 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

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

La détermination du statut RAS (KRAS et NRAS) type sauvage est obligatoire avant l'instauration du traitement par VECTIBIX. Le statut mutationnel doit être déterminé par un laboratoire expérimenté utilisant des tests validés de détection des mutations KRAS (exons 2, 3 et 4) et NRAS (exons 2, 3 et 4).

Posologie :

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 9 mg/ml (0,9 %), la concentration finale ne devant pas dépasser 10 mg/ml (pour les instructions de préparation, cf Modalités de manipulation et d'élimination).

Une modification de la dose de VECTIBIX peut être nécessaire en cas de réactions dermatologiques sévères (grade \geq 3), cf Mises en garde et Précautions d'emploi.

Populations particulières :

La sécurité et l'efficacité de VECTIBIX n'ont pas été étudiées chez les patients ayant une altération de la fonction rénale ou hépatique.

Il n'existe pas de données cliniques pour soutenir la nécessité d'une adaptation posologique chez les personnes âgées.

² Dans la suite de l'avis, le terme RAS désigne les gènes K-RAS (exons 2, 3 et 4) et N-RAS (exons 2, 3 et 4)

Population pédiatrique :

L'utilisation de VECTIBIX, indiqué dans le traitement du cancer colorectal, n'est pas justifiée dans la population pédiatrique.

Mode d'administration :

VECTIBIX doit être administré par perfusion intraveineuse 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 micron, par une voie d'abord périphérique ou un cathéter tunnelisé. La durée de perfusion recommandée est de 60 minutes environ. Si la première perfusion est tolérée, les perfusions suivantes pourront être administrées en 30 à 60 minutes. Les doses supérieures à 1000 mg doivent être administrées pendant une durée approximative de 90 minutes (pour les instructions de manipulation, cf Modalités de manipulation et d'élimination). »

Le cathéter doit être rincé avec une solution de chlorure de sodium avant et après l'administration de VECTIBIX afin d'éviter toute interaction avec d'autres médicaments ou d'autres solutés intraveineux.

Il peut être nécessaire de réduire le débit de perfusion de VECTIBIX en cas de réactions liées à la perfusion (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

VECTIBIX ne doit pas être administré par voie intraveineuse directe ou en bolus.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, cf Modalités de manipulation et d'élimination.

Détermination du statut RAS³:

L'élargissement du test diagnostique associé à VECTIBIX (panitumumab) visant à rechercher les mutations sur les gènes RAS suite à la modification du libellé d'AMM fait intervenir les mêmes méthodes de détection que celles qui permettaient l'identification de mutations sur le gène K-RAS (exon 2).

Actuellement ce test consiste à rechercher des mutations dans les exons 2, 3 et 4 des oncogènes K-RAS et N-RAS et fait l'objet, en France, d'une prise en charge financière par la collectivité *via* sa réalisation au sein des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers financées par l'Institut National du Cancer et la Direction Générale de l'Offre de Soins. Ces plateformes sont réparties sur l'ensemble du territoire - il en existe environ une par région - et ont : « pour vocation de réaliser les tests moléculaires innovants pour l'ensemble des patients de la région, quel que soit l'établissement où ils sont pris en charge ». Le besoin que représente cet examen en tant que prérequis à l'utilisation de VECTIBIX est donc actuellement couvert par ces plateformes. A ce jour, ce n'est donc pas l'inscription à la Liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale qui assure la prise en charge financière de cet examen par la collectivité. Cette inscription est envisagée et nécessitera au préalable une évaluation de la HAS.

³ Guide méthodologique HAS : Test compagnon associé à une thérapie ciblée : définitions et méthode d'évaluation. Février 2014

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Avec 42 152 nouveaux cas estimés en 2012 dont 55 % survenant chez l'homme, le cancer colorectal se situe au 3^{ème} rang des cancers les plus fréquents en France⁴. Le stade de la maladie au moment du diagnostic représente le facteur pronostique le plus pertinent. Les taux de survie à cinq ans varient de 93 % pour la maladie de stade I à moins de 10 % pour le stade IV (métastatique). Entre 20 et 25 % des patients ont une maladie au stade IV d'emblée et jusqu'à 50 % évolueront vers ce stade au cours de la maladie⁵. Le taux de survie à 5 ans varie de 5 à 15 % chez les malades ayant une maladie métastatique généralisée⁶.

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 a montré en première et deuxième ligne que les séquences FOLFIRI-FOLFOX et FOLFOX-FOLFIRI avaient une efficacité équivalente⁷.

Depuis l'apparition des biothérapies, l'intérêt de l'association d'une biothérapie à une chimiothérapie a été démontré en première et deuxième lignes⁸.

Dans le cancer colorectal métastatique l'anticorps anti-VEGF bevacizumab (AVASTIN) et les anticorps anti-EGFR, panitumumab (VECTIBIX) et cetuximab (ERBITUX), peuvent être utilisés en première ligne de traitement en association à une chimiothérapie. La détermination du statut des gènes RAS (K-RAS et N-RAS exons 2, 3 et 4) tumoraux (tumeur primitive ou métastases) est utile dans le choix de la stratégie thérapeutique⁸. 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. La recherche d'une mutation BRAF, facteur de mauvais pronostic, est optionnelle car non prédictive de réponse au traitement par anti-EGFR. L'indication du panitumumab et du cetuximab est désormais limitée aux patients présentant un statut RAS non muté, contrairement au bevacizumab qui peut être utilisé quel que soit le statut RAS.

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

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

- absence de mutation des gènes RAS :
 - soit panitumumab
 - soit cetuximab
- présence d'une mutation RAS : soins palliatifs ou essai thérapeutique.

En dernière ligne, en cas d'échec ou de non éligibilité aux traitements disponibles, notamment par anti-VEGF et anti-EGFR, un traitement par l'inhibiteur de protéine kinases régorafénib (STIVARGA) peut être envisagé.

⁴ Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff AS, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, 2013.

⁵ Schmoll HJ, Van CE, Stein A et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. Ann Oncol 2012;23: 2479–516

⁶ Brenner H, Bouvier AM, Foschi R, et al. Progress in colorectal cancer survival in Europe from the late 1980s to the early 21st century: the EURO CARE study. Int J Cancer 2012;131: 1649–58

⁷ 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

⁸ Thésaurus de cancérologie digestive SNFGE (Société Nationale Française de Gastro-Entérologie), cancer du colon métastatique. Mis à jour le 18/02/2014

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

DCI	CPT* 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 ⁹ ,	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 fluropyrimidine	1 ^{ère} ligne : 2005	Important	II
				2 ^{ème} ligne : 2009	Important	IV par rapport à FOLFOX-4 seul et en association au FOLFOX-4

CPT : classe pharmacothérapeutique

CCRm : cancer colorectal métastatique

► Conclusion

Dans le traitement des patients atteints de CCRm exprimant un statut RAS non muté (type sauvage), 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 statut RAS non muté.

L'AVASTIN (bevacizumab), anticorps anti-VEGF, dispose d'une indication plus large, indépendante du statut mutationnel des gènes RAS.

⁹ 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 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge (patients au statut KRAS non muté)	
	1 ^{ère} / 2 ^{ème} ligne en association	Monothérapie
Allemagne	Oui	Oui
Royaume-Uni	Non (pas de demande)	Non (rejeté par le NICE et SMC)
Etats Unis	Non	Oui
Canada	Non (pas d'approbation réglementaire)	Oui pour certaines provinces
Australie	2 ^{ème} ligne uniquement	Oui

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis	30 avril 2008 (inscription collectivités)
Indication	CCRm exprimant l'EGFR et le gène KRAS non muté (type sauvage), en monothérapie , après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan
SMR	Important
ASMR	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 (ASMR 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.
Etudes demandées	<p>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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>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.</p>

Date de l'avis	17 octobre 2012 (extensions d'indication)
Indications	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.
SMR	Important
ASMR	En l'absence d'étude comparative versus ERBITUX, VECTIBIX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) 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 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les études de phase III comparatives, randomisées, ouvertes réalisées dans les différentes indications de VECTIBIX ont été présentées dans les précédents avis de la Commission de la transparence :

- Etude 20020408 (avis du 30 avril 2008¹⁰) : ayant évalué l'efficacité et la tolérance du panitumumab associé à un traitement palliatif versus un traitement palliatif seul chez des patients en échec à des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan ;
- Etude 20050181 ou PEETERS (avis du 17 octobre 2012¹¹) : ayant évalué l'efficacité et la tolérance du panitumumab en association au protocole FOLFIRI versus FOLFIRI seul en deuxième ligne de traitement chez des patients préalablement traités par un protocole de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (excluant l'irinotécan) ;
- Etude 20050203 ou PRIME (avis du 17 octobre 2012¹¹) : ayant évalué l'efficacité et la tolérance du panitumumab en association au protocole FOLFOX-4 versus FOLFOX-4 seul en première ligne de traitement.

Aucune nouvelle donnée clinique n'a été fournie en vue de la restriction d'indication de VECTIBIX aux patients atteints d'un CCRM exprimant des gènes RAS non mutés. Cette restriction d'indication s'appuie uniquement sur les résultats d'analyses exploratoires en sous-groupe de ces études de phase III réalisées en *post hoc*.

09.1 Efficacité

Rappel des principaux résultats de ces études de phase III :

- Etude 20020408 (avis du 30 avril 2008) : les résultats de l'analyse prospective de cette étude ont conduit le Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) à émettre un avis négatif à l'octroi de l'AMM le 24 mai 2007. En effet, cette analyse réalisée dans la population globale de l'étude, n'a pas montré de gain cliniquement pertinent avec un gain absolu de 5 jours en termes de survie sans progression (critère principal) dans le groupe VECTIBIX et aucune différence en termes de survie globale. Une analyse rétrospective de l'étude intégrant la présence ou non de la mutation du gène K-RAS exon 2 a été réalisée en *post hoc* et a permis l'obtention de l'AMM. Parmi les 427 patients éligibles pour cette

¹⁰ Avis de la Commission de la Transparence, 30 avril 2008, VECTIBIX 20 mg/ml

¹¹ Avis de la Commission de la Transparence, 17 octobre 2012, VECTIBIX 20 mg/ml

analyse : 184 (43 %) avaient une tumeur exprimant la mutation et 243 (57 %) avaient une tumeur n'exprimant pas cette mutation. Pour les patients ayant un gène K-RAS non muté (population de l'AMM), la survie sans progression a été de 16 semaines dans le groupe VECTIBIX versus 8 semaines dans le groupe soins palliatifs seuls ; aucune différence de survie globale n'a été observée entre les deux groupes.

- Etude 20050181 ou PEETERS (avis du 17/10/2012) : l'analyse principale réalisée dans le sous-groupe des 597 patients (55 %) ayant un gène K-RAS non muté a montré 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) dans le groupe VECTIBIX + FOLFIRI ; aucune modification de la médiane de survie globale (autre co-critère principal).
- Etude 20050203 ou PRIME (avis du 17/10/2012) : l'analyse principale réalisée dans le sous-groupe des 656 patients (60 %) non précédemment traités ayant un gène K-RAS non muté a montré un gain modeste de 1,6 mois de la médiane de survie sans progression (critère principal, 9,6 mois versus 8 mois, HR=0,80 ; [0,66 - 0,97] ; p=0,02) sans impact sur la survie globale dans le groupe VECTIBIX + FOLFOX-4.

Dans le cadre de la restriction d'indication aux patients dont la tumeur exprime une mutation sur les gènes RAS, faisant l'objet du présent avis, les nouvelles données fournies par le laboratoire sont issues d'analyses exploratoires rétrospectives réalisées en *post hoc* selon le statut mutationnel des gènes K-RAS et N-RAS exons 2, 3 et 4.

9.1.1 Etude 20020408 (monothérapie)¹⁰

Les hypothèses préliminaires d'existence de biomarqueurs prédictif de la réponse au traitement sont issues de cette étude de phase III réalisée en vue de l'AMM de VECTIBIX en monothérapie dans le traitement de 3^{ème} ligne ou plus.

Résultats de l'analyse rétrospective selon le statut RAS :

Une nouvelle analyse rétrospective de l'étude intégrant la présence ou non de mutations des gènes RAS a été réalisée en *post hoc*. Le statut des gènes RAS a pu être déterminé pour 361 des 463 patients inclus (78 %) : 133 (37 %) avaient des gènes RAS non mutés et 228 (63 %) au moins un gène RAS muté (dont 22 avaient un statut K-RAS exon 2 non muté). Dans le sous-groupe des patients atteints d'une tumeur avec gènes RAS non mutés, la survie sans progression (SSP) a été de 12,6 semaines dans le groupe VECTIBIX versus 6,9 semaines dans le groupe soins palliatifs seuls soit un gain absolu de 5,4 mois en faveur du panitumumab (HR=0,38 ; [0,27- 0,56]); aucune modification de la médiane de survie globale (SG) n'a été mise en évidence entre les deux groupes de traitement (cf tableau 1).

Cette analyse rétrospective est compatible avec l'hypothèse selon laquelle les mutations RAS sont des marqueurs prédictifs négatifs d'un traitement par panitumumab.

Tableau 1 : Résultats d'efficacité de l'étude 20020408 selon les statuts mutationnels RAS et K-RAS

		Nouvelle analyse exploratoire						Analyse exploratoire initiale			
		RAS sauvage		RAS muté		K-RAS exon 2 sauvage / RAS muté		K-RAS exon 2 sauvage		K-RAS exon 2 muté	
		Pmab + pall (n=72)	Pall seul (n=61)	Pmab + pall (n=95)	Pall seul (n=111)	Pmab + pall (n=11)	Pall seul (n=11)	Pmab + pall (n=124)	Pall seul (n=119)	Pmab + pall (n=84)	Pall seul (n=100)
SSP (critère principal)	Médiane (semaines) [IC 95 %]	12,3 [8,9-22,9]	6,9 [6,0-7,4]	7,4 [7,3-7,7]	7,3 [6,4-7,9]	7,1 [6,1-8,0]	7,6 [3,9-8,1]	12,3 [8,3-16,1]	7,3 [7,0-7,7]	7,4 [7,3-7,9]	7,3 [6,3-7,9]
	Différence des médianes (mois)	5,4		0,1		-0,5		5		0,1	
	Risque relatif [IC 95 %]	0,38 [0,27-0,56]		0,98 [0,73-1,31]		0,81 [0,29-2,26]		0,45 [0,34-0,59]		1,00 [0,73-1,36]	
SG	Médiane (mois) [IC 95 %]	8,1 [6,3-9,4]	7,5 [5,6-9,2]	5,2 [4,4-6,1]	4,4 [3,9-5,9]	6,2 [2,3-6,8]	5,2 [3,9-13,7]	8,1 [6,3-9,4]	7,6 [6,2-8,8]	4,9 [4,2-6,1]	4,4 [3,7-6,5]
	Différence des médianes (mois)	0,6		0,8		1		0,5		0,5	
	Risque relatif [IC 95 %]	1,03 [0,71-1,48]		1,06 [0,79-1,42]		0,96 [0,37-2,51]		0,99 [0,75-1,30]		1,02 [0,75-1,39]	

Pmab : panitumumab ; Pall : traitement palliatif

9.1.2 Etude 20050203 – PRIME

Une analyse rétrospective de cette étude de phase III, contrôlée, randomisée, ouverte ayant comparé l'efficacité et la tolérance du panitumumab (VECTIBIX) en association au protocole FOLFOX-4 versus FOLFOX-4 seul chez des patients non prétraités a été réalisée en *post hoc* en fonction de la présence ou non de mutations des gènes RAS.

Pour rappel, cette étude était en cours lorsque l'analyse *post hoc* de l'étude 20020408 a montré que l'efficacité du panitumumab en monothérapie était restreinte aux patients avec un gène K-RAS exon 2 non muté. Le protocole a ainsi été amendé après la randomisation de 974 patients afin de permettre une analyse prospective de l'efficacité du panitumumab en fonction du statut du gène K-RAS. Au total, 1 183 patients 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 côlon et un tiers un cancer du rectum.

Lors de la précédente évaluation par la commission (avis du 17 octobre 2012¹¹), les résultats de l'analyse principale dans les sous-groupes de patients « gène K-RAS muté » et « gène K-RAS non muté » ont été présentés. Lors de cette analyse, seules les sept mutations K-RAS les plus fréquentes (situées sur les codons 12 et 13 de l'exon 2) avaient été déterminées^{12,13}. Ces mutations du gène K-RAS étaient alors les seuls biomarqueurs prédictifs négatifs d'efficacité validés dans le CCRm. Lors de l'analyse principale, le statut du gène K-RAS était connu pour 1 096 des 1 183 patients randomisés (93 %) : 656 (60 %) avaient un gène K-RAS non muté et 440 (40 %) un gène K-RAS muté. Dans le sous-groupe des 656 patients non précédemment traités ayant un gène K-RAS 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, HR=0,80 [0,66 ; 0,97] ; p = 0,02) sans impact démontré sur la survie globale (23,9 mois versus 19,7 mois, HR=0,83 ; [0,67-1,02] ; NS) (cf tableau 2).

Tableau 2 : Résultats d'efficacité de l'étude PRIME selon le statut mutationnel K-RAS (ITT)

		Analyse principale			
		K-RAS exon 2 sauvage (Ancienne AMM)		K-RAS exon 2 muté	
		Pmab + FOLFOX-4 (n=325)	FOLFOX-4 (n=331)	Pmab + FOLFOX-4 (n=221)	FOLFOX-4 (n=219)
SSP (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		1,28 [1,04 ; 1,62] ; p = 0,02	
SG	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	

Pmab : panitumumab

Par la suite, d'autres mutations des exons 2, 3 et 4 du gène N-RAS et des exons 3 et 4 du gène K-RAS ont été identifiées. Une analyse rétrospective a donc été réalisée en *post hoc* en fonction des

¹² Amado RG, Wolf M, Peeters M et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26: 1626–34

¹³ Douillard JY, Siena S, Cassidy J et al. Randomized, phase III trial 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: 4697–705

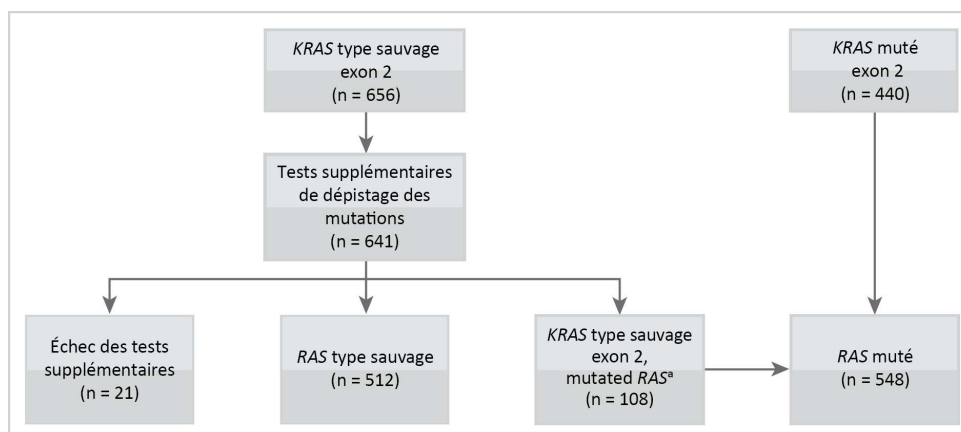
sous-groupes des nouvelles mutations RAS identifiées. Les hypothèses statistiques nécessaires à cette analyse n'étaient pas prévues au protocole et ont fait l'objet d'un plan d'analyse statistique complémentaire. Pour réaliser cette analyse, les échantillons des tumeurs exprimant un gène K-RAS exon 2 (codons 12 et 13) non muté ont été testés pour vérifier l'existence de mutations prédéfinies dans les exons :

- 3 (codons 61) et 4 (codons 117 et 146) du gène K-RAS
- 2 (codons 12 et 13), 3 (codons 61) et 4 (codons 117 et 146) du gène N-RAS
- 15 (codon 600) du gène BRAF

Les patients dont la tumeur exprimait un gène K-RAS exon 2 muté ont été classés comme RAS muté et n'ont pas été testés pour les mutations RAS supplémentaires.

Parmi les 1 060 patients pour lesquels le statut RAS a pu être déterminé : 548 (52 %) avaient une tumeur exprimant au moins une mutation et 512 (48 %) avaient une tumeur n'exprimant pas de mutations (cf figure 1). Environ 9 % des patients (n = 60) ont présenté des mutations des exons 3 et 4 du gène K-RAS, et 7 % (n = 48) des exons 2 et 3 du gène N-RAS ; aucune mutation de l'exon 4 du gène N-RAS n'a été décelée. Des mutations du gène BRAF ont été rapportées dans 10 à 15 % des tumeurs K-RAS non muté.

Figure 1 : Répartition des patients dans l'analyse du statut mutationnel RAS



Résultats de l'analyse rétrospective selon le statut RAS :

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

La médiane de survie sans progression (critère principal) a été :

- 10,1 mois dans le groupe panitumumab + FOLFOX-4 (n = 259),
- 7,9 mois dans le groupe FOLFOX-4 (n = 253),

soit un gain absolu de 2,2 mois en faveur de l'association du panitumumab + FOLFOX-4 (HR=0,72 ; [0,58 - 0,90] ; p=0,004).

La médiane de survie globale (critère secondaire dont l'analyse principale était planifiée après la survenue d'au moins 380 événements) a été :

- 26 mois dans le groupe panitumumab + FOLFOX-4 (n = 259),
- 20,2 mois dans le groupe FOLFOX-4 (n = 253),

soit un gain absolu de 5,8 mois en faveur de l'association du panitumumab + FOLFOX-4 (HR=0,78 ; [0,62 – 0,99] ; p=0.043) (cf tableau 3).

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 (n = 48) :
 - médiane de survie sans progression : HR=1,21 ; [0,62-2,38]
 - médiane de survie globale : HR=1,06 ; [0,53-2,11]
- sous-groupe des patients ayant un score ECOG 2 (n = 32) :
 - médiane de survie sans progression : HR=1,69 ; [0,75-3,82]
 - médiane de survie globale : HR=1,34 ; [0,63-2,89].

Il est à noter que le RCP indique qu'un rapport bénéfice-risque positif n'a pas été documenté chez les patients ayant un score ECOG 2.

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

La médiane de survie sans progression a été :

- 7,3 mois dans le groupe panitumumab + FOLFOX-4 (n = 272),
- 8,7 mois dans le groupe FOLFOX-4 (n = 276),

soit une différence statistiquement significative de 1,4 mois en défaveur du panitumumab + FOLFOX-4 (HR=1,31 ; [1,07 - 1,60] ; p=0,008).

La médiane de survie globale a été :

- 15,6 mois dans le groupe panitumumab + FOLFOX-4 (n = 272),
- 19,2 mois dans le groupe FOLFOX-4 (n = 276),

soit une différence non statistiquement significative de 3,6 mois en défaveur du panitumumab + FOLFOX-4 (HR=1,25 ; [1,02 - 1,55] ; NS) (cf tableau 3).

Au vu de ces résultats (SSP et SG plus courtes chez les patients recevant le panitumumab en supplément du FOLFOX), l'utilisation du panitumumab est contre-indiquée chez les patients ayant un gène RAS mutant ou indéterminé. La détermination du statut RAS est impérative avant l'instauration du traitement.

Dans cette analyse, les mutations du gène BRAF ont été un facteur de mauvais pronostic de la maladie mais pas un facteur prédictif de non réponse au traitement par panitumumab.

Depuis cette analyse, des mutations supplémentaires au niveau de l'exon 3 (codon 59) des gènes K-RAS et N-RAS ont été identifiées (n = 7). Une nouvelle analyse exploratoire rétrospective a montré des résultats similaires à ceux observés chez les patients dont la tumeur exprimait un gène RAS sans prise en compte du codon 59 de l'exon 3.

Tableau 3 : Résultats d'efficacité de l'étude PRIME selon les statuts mutationnels RAS et K-RAS (ITT)

		Analyse exploratoire				Analyse principale			
		RAS sauvage (Population de l'AMM)		RAS muté		K-RAS exon 2 sauvage (Ancienne AMM)		K-RAS exon 2 muté	
		Pmab + FOLFOX-4 (n=259)	FOLFOX-4 (n=253)	Pmab + FOLFOX-4 (n=272)	Pmab + FOLFOX-4 (n=276)	Pmab + FOLFOX-4 (n=325)	FOLFOX-4 (n=331)	Pmab + FOLFOX-4 (n=221)	FOLFOX-4 (n=219)
SSP (critère principal)	Médiane (mois) [IC 95 %]	10,1 [9,3 ; 12]	7,9 [7,2 ; 9,3]	7,3 [6,3 ; 7,9]	8,7 [7,6 ; 9,4]	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)	2,2		- 1,4		1,6		- 1,5	
	Risque relatif [IC 95 %] ; p	0,72 [0,58 ; 0,90] ; p = 0,004		1,31 [1,07 ; 1,60] ; p = 0,008		0,80 [0,66 ; 0,97] ; p = 0,02		1,28 [1,04 ; 1,62] ; p = 0,02	
SG	Médiane (mois) [IC 95 %]	26,0 [21,7 ; 30,4]	20,2 [17,7 ; 23,1]	15,6 [13,4 ; 17,9]	19,2 [16,7 ; 21,8]	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)	5,8		- 3,6		4,2		- 3,8	
	Risque relatif [IC 95 %] ; p	0,78 [0,62 ; 0,99] ; p = 0,043		1,25 [1,02 ; 1,55] ; p=0,034		0,83 [0,67 ; 1,02] ; NS		1,24 [0,98 ; 1,57] ; NS	

Pmab : panitumumab

9.1.3 Etude 20070509 – PEAK

L'étude PEAK est une étude de phase II, contrôlée, randomisée, ouverte ayant évalué panitumumab en association au protocole FOLFOX-6 versus bevacizumab en association au protocole FOLFOX-6 chez des patients non prétraités dont la tumeur exprimait un gène K-RAS exon 2 non muté. L'objectif principal de cette étude était d'obtenir une estimation ponctuelle de la médiane de survie sans progression avec chaque traitement.

Au total, 285 patients ont été randomisés : 142 patients dans le groupe panitumumab associé au FOLFOX-6 et 143 dans le groupe bevacizumab associé au FOLFOX-6. L'âge médian était de 62 ans et 9 % des patients étaient âgés de plus de 75 ans. Seul un patient avait un indice de performance ECOG inconnu, les autres avaient tous un score ECOG de 0 ou 1. Environ deux tiers des patients avaient un cancer du côlon et un tiers un cancer du rectum.

Cette étude a également fait l'objet d'une analyse rétrospective réalisée en *post hoc* selon le statut mutationnel des gènes RAS (exons 2,3 et 4 des gènes K-RAS et N-RAS). Parmi les 207 patients pour lesquels le statut RAS a pu être déterminé : 47 (23 %) avaient une tumeur exprimant au moins une mutation et 160 (77 %) avaient une tumeur n'exprimant pas de mutations.

Résultats de l'analyse rétrospective selon le statut RAS :

Les résultats de l'analyse *post hoc* selon les autres biomarqueurs RAS ont été comparables à ceux de l'analyse principale selon le statut K-RAS exon 2 (cf tableau 4).

Dans le sous-groupe des patients atteints d'une tumeur avec gènes RAS non mutés, une amélioration de la survie sans progression et de la survie globale a été observée dans le groupe traité par panitumumab + FOLFOX-6 par rapport au groupe traité par bevacizumab + FOLFOX-6. Inversement, dans le sous-groupe des patients atteints d'une tumeur avec gènes RAS mutés, la survie sans progression et la survie globale ont été meilleures dans le groupe traité par bevacizumab + FOLFOX-6. Les résultats de l'analyse rétrospective de cette étude selon le statut mutationnel des gènes RAS sont en accord avec ceux des analyses rétrospectives des études 20020408 et 20050203 (PRIME).

Tableau 4 : Résultats de l'étude PEAK selon les statuts mutationnels RAS et K-RAS (ITT)

		Analyse exploratoire				Analyse principale	
		RAS sauvage (Population de l'AMM)		RAS muté et K-RAS exon 2 sauvage		K-RAS exon 2 sauvage	
		Pmab + FOLFOX-6 (n=80)	Bev + FOLFOX-6 (n=80)	Pmab + FOLFOX-6 (n=24)	Bev + FOLFOX-6 (n=23)	Pmab + FOLFOX-6 (n=142)	Bev + FOLFOX-6 (n=143)
SSP	Médiane (mois) [IC 95 %]	13,0 [10,9–15,1]	10,1 [9,0–12,7]	7,8 [6,5–9,8]	8,9 [7,3–12,0]	10,9 [9,7–12,8]	10,1 [9,0–12,0]
	Différence des médianes (mois)	2,9		-1,1		0,8	
	Risque relatif [IC 95 %]	0,66 [0,46–0,95]		1,39 [0,73–2,64]		0,84 [0,64–1,11]	
SG	Médiane (mois) [IC 95 %]	41,3 [28,8–41,3]	28,9 [23,9–31,3]	NA [13,0, NA]	21,6 [13,9–25,4]	34,2 [26,6–NA]	24,3 [21,0–29,2]
	Différence des médianes (mois)	12,4		-		9,9	
	Risque relatif [IC 95 %]	0,63 [0,39–1,02]		0,72 [0,28–1,83]		0,62 [0,44–0,89]	

Pmab : panitumumab ; Bev : bevacizumab ; NA : non atteint

Il est à noter que les médianes de survie globale dans le groupe panitumumab + FOLFOX-6 dans l'étude PEAK ont été plus élevées que celle retrouvées dans le groupe panitumumab + FOLFOX-4 de l'étude PRIME.

9.1.4 Données complémentaires : étude 20080763 – ASPECCT¹⁴

L'étude ASPECCT est une étude de non-infériorité de phase III, contrôlée, randomisée, ouverte, évaluant l'efficacité et la tolérance de panitumumab versus cetuximab, chez des patients préalablement traités dont la tumeur exprimait un gène K-RAS exon 2 non muté. Il s'agit de la première étude de comparaison directe entre les deux biothérapies ciblant les récepteurs EGFR utilisées dans le traitement du CCRm : panitumumab (VECTIBIX) et cetuximab (ERBITUX).

Au total, 1 010 patients ont été randomisés : 506 patients dans le groupe panitumumab et 504 dans le groupe cetuximab. L'âge médian était de 61 ans et 82 % des patients étaient âgés de plus de 75 ans. La majorité des patients avaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1 (92 %). Environ deux tiers des patients avaient un cancer du côlon et un tiers un cancer du rectum. Aucune donnée sur le statut RAS des patients inclus n'est à ce jour disponible.

Cette étude est actuellement en cours mais a fait l'objet d'une analyse intermédiaire au 5 février 2013. A cette date, correspondant à une durée médiane de suivi d'environ 9 mois, 383 patients (77 %) du groupe panitumumab et 392 (78 %) du groupe cetuximab étaient décédés. La médiane survie globale (critère principal) a été de 10,4 mois dans le groupe panitumumab [9,4 -11,6] versus 10,0 mois dans le groupe cetuximab [9,3-11,0], (HR=0,97 ; [0,84 - 1,11]).

Le plan d'analyse statistique prévoyait que la non infériorité soit démontrée si le traitement par panitumumab préservait au moins 50 % de l'effet sur la survie globale obtenu après traitement par cetuximab dans l'étude NCIC CTG CO.17¹⁵ (HR cetuximab versus soins de support = 0,55 ; [0,41 - 0,74]¹⁶). Le critère principal de non-infériorité a été atteint (p=0,001) car la médiane de survie globale dans le groupe panitumumab a préservé plus de 50 % du bénéfice en survie globale obtenu après traitement par cetuximab dans l'étude NCIC CTG CO.17.

La médiane de survie sans progression (critère secondaire) a été similaire dans les deux groupes : 4,1 mois pour le panitumumab versus 4,4 mois pour le cetuximab (HR=1,00 ; [0,88 - 1,14]).

Compte tenu du caractère intermédiaire de cette analyse et en attente de l'analyse finale, les résultats de non infériorité du panitumumab par rapport au cetuximab sont à interpréter avec précaution.

09.2 Tolérance

D'après le RCP, les effets indésirables de VECTIBIX les plus fréquents sont les réactions cutanées, observées chez 93 % des patients. Ces réactions correspondent aux effets pharmacologiques de VECTIBIX, la majorité d'entre elles sont d'intensité légère à modérée, 25 % étant sévères (NCI-CTC grade 3) et moins de 1 % engageant le pronostic vital (NCI-CTC grade 4). Les autres effets indésirables très fréquemment rapportés sont notamment des troubles gastro-intestinaux [diarrhées (50 %), nausées (41 %), vomissements (27 %), constipation (23 %) et douleurs abdominales (23 %)], des anémies, des troubles généraux [fatigue (37%), pyrexie (20%)], des troubles du métabolisme et de la nutrition [anorexie (27 %), hypomagnésémie], des paronychies (20%) et des réactions cutanées [rash (45 %), dermatite acnéiforme (39 %), prurit (35 %), érythème (30 %) et sécheresse cutanée (22 %)].

¹⁴ Price TJ, Peeters M, Kim TW, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2014 May;15(6):569-79. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70118-4.

¹⁵ Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2008;359:1757-1765

¹⁶ HR cetuximab/soins de support = 0,55 IC 95% [0,41-0,74] est issu d'une estimation rétrospective chez les patients KRAS exon 2 muté (taux de détermination du statut KRAS de 69 %) inclus dans l'étude NCIC CTG CO.17 (n = 215).

9.2.1 Nouvelles données de tolérance

9.2.1.1 Etude 20050203 – PRIME

Rappel des données issues de l'analyse principale selon le statut K-RAS, au 28 août 2009 :

Dans le sous-groupe des patients dont la tumeur exprimait un gène K-RAS exon 2 non muté, les arrêts de traitement pour événements indésirables avaient concerné 24 % (78/322) des patients du groupe panitumumab + FOLFOX-4 et 14 % (46/327) des patients du groupe FOLFOX-4 seul. Le pourcentage de patients ayant eu des événements indésirables graves avait été de 40 % (130/322) dans le groupe panitumumab + FOLFOX-4 et de 36 % (118/327) dans le groupe FOLFOX-4. L'événement indésirable ayant le plus fréquemment conduit à l'arrêt du panitumumab avait été un rash (4 %) et celui ayant le plus fréquemment conduit à l'arrêt du FOLFOX-4 avait été une paresthésie (3 % dans le groupe panitumumab + FOLFOX-4 versus 2 % dans le groupe FOLFOX-4 seul).

Dans le sous-groupe des patients dont la tumeur exprimait un gène K-RAS exon 2 muté, les arrêts de traitement pour événements indésirables avaient concerné 19 % (42/217) des patients du groupe panitumumab + FOLFOX-4 et 14 % (31/218) des patients du groupe FOLFOX-4 seul. Le pourcentage de patients ayant eu des événements indésirables graves avait été de 47 % (102/217) dans le groupe panitumumab + FOLFOX-4 et de 29 % (63/218) dans le groupe FOLFOX-4. L'événement indésirable ayant le plus fréquemment conduit à l'arrêt du panitumumab avait été un rash (5 %) et celui ayant le plus fréquemment conduit à l'arrêt du FOLFOX-4 avait été une paresthésie (2 % dans le groupe panitumumab + FOLFOX-4 versus 1 % dans le groupe FOLFOX-4 seul).

Données issues de l'analyse rétrospective selon le statut RAS, au 2 août 2010 :

Aucune toxicité nouvelle, ni aggravation de toxicités identifiées antérieurement n'ont été observées lors de cette analyse réalisée avec des données de suivi complémentaire. Les effets indésirables les plus fréquents (> 5 % des patients) ont été identiques à ceux observés lors de l'analyse principale.

Indépendamment du statut mutationnel, les effets indésirables connus pour être associés à un traitement par panitumumab, tels que les éruptions cutanées, les dermatites acnéiformes et les hypomagnésémies ont été retrouvés plus fréquemment dans le groupe panitumumab + FOLFOX-4 que dans le groupe FOLFOX-4 seul. Les atteintes cutanées ont été les effets indésirables les plus fréquents chez les patients recevant du panitumumab en association avec une chimiothérapie (97 % des patients du groupe panitumumab + FOLFOX-4 ont eu une toxicité cutanée versus 44 % dans le groupe FOLFOX-4 seul).

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

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 26 % (66/256) des patients du groupe panitumumab + FOLFOX-4 et 16 % (39/250) des patients du groupe FOLFOX-4 seul. Le pourcentage de patients ayant eu des événements indésirables graves a été de 43 % (111/256) dans le groupe panitumumab + FOLFOX-4 et de 37 % (92/250) dans le groupe FOLFOX-4. Les événements de grades ≥ 3 ont concerné 85 % (217/256) des patients du groupe panitumumab + FOLFOX-4 et 70 % (175/250) des patients du groupe FOLFOX-4. Comme attendu, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les deux groupes de traitements ont été : diarrhée, neutropénie, asthénie, nausées. Les effets indésirables rapportés plus fréquemment dans le groupe panitumumab + FOLFOX-4 que dans le groupe FOLFOX-4 seul ont été : diarrhée (65 % versus 52 %), rash (55 % versus 8 %), dermatite acnéiforme (34 % versus 0 %), hypomagnésémie (32 % versus 7 %) et stomatite / mucite buccale (49 % versus 30 %).

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

Le profil de tolérance (incidence et nature des événements indésirables) des patients dont la tumeur exprimait une mutation RAS a été similaire à celui observé chez les patients dont la tumeur exprimait une mutation du gène K-RAS exon 2 lors de l'analyse principale.

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 23 % (62/266) des patients du groupe panitumumab + FOLFOX-4 et 15 % (40/273) des patients du groupe FOLFOX-4 seul. Le pourcentage de patients ayant eu des événements indésirables graves a été de 45 % (121/266)

dans le groupe panitumumab + FOLFOX-4 et de 31 % (84/273) dans le groupe FOLFOX-4. Les événements de grades ≥ 3 ont concerné 81 % (216/266) des patients du groupe panitumumab + FOLFOX-4 et 73% (201/273) des patients du groupe FOLFOX-4. L'effet indésirable grave rapporté plus fréquemment dans le groupe panitumumab + FOLFOX-4 que dans le groupe FOLFOX-4 seul a été : diarrhée (10 % versus 3 %).

9.2.1.2 Etude 20070509 – PEAK

Le profil de tolérance du panitumumab observé dans l'analyse *post hoc* selon le statut mutationnel des gènes RAS a été similaire à celui observé dans cette même analyse de l'étude PRIME.

Dans le sous-groupe des patients « gène RAS non muté », des événements indésirables graves ont été rapportés pour un plus grand nombre de patient dans le groupe panitumumab + FOLFOX-6 que dans le groupe bevacizumab + FOLFOX-6 (43 % versus 39 %). Cette différence a été retrouvée pour les événements indésirables de grade 3 (70 % versus 54 %). Au total, 98 % des patients RAS non muté ont présenté un événement indésirable dans cette étude : 100 % dans le groupe panitumumab + FOLFOX-6 versus 96 %, dans le groupe bevacizumab + FOLFOX-6.

9.2.1.3 Données issues des PSUR

L'analyse du dernier rapport périodique de pharmacovigilance fourni par le laboratoire (PSUR couvrant la période du 01/10/2011 au 30/09/2012) n'a pas mis en évidence de nouveau signal de pharmacovigilance pour cette spécialité.

9.2.1.4 Données issues du PGR

Dans le cadre du plan de gestion de risques européen (mis à jour le 26 avril 2013), une lettre d'information a été diffusée aux professionnels de santé en août 2013 afin de leur signaler l'importance de déterminer le statut RAS de la tumeur colorectale avant d'instaurer un traitement par VECTIBIX.

09.3 Données d'utilisation

Il est à noter qu'un observatoire de la prise en charge des toxicités cutanées survenant durant un traitement par VECTIBIX a été mis en place en octobre 2010 (observatoire POPEC). Les résultats, attendus initialement pour la fin 2013, n'ont pas été fournis par le laboratoire (rapport d'étude attendu en juin 2014).

09.4 Résumé & discussion

Le suivi du développement de nouveaux biomarqueurs imposé par l'EMA dans le cadre de l'AMM conditionnelle de VECTIBIX, a conduit à réaliser une analyse *post hoc* de l'étude PRIME ayant évalué le panitumumab en 1^{ère} ligne de traitement en fonction des sous-groupes des gènes RAS et BRAF.

L'analyse principale de cette étude réalisée en fonction du statut K-RAS (mutations sur l'exon 2) pour 1 096 des 1 183 patients randomisés, avait montré que l'ajout du panitumumab au FOLFOX-4 seul était associé un gain modeste de 1,6 mois de la médiane de survie sans progression (critère principal, 9,6 mois versus 8 mois, HR=0,80 [0,66 ; 0,97] ; p = 0,02) sans impact sur la survie globale (23,9 mois versus 19,7 mois, HR=0,83 ; [0,67-1,02] ; NS) dans le sous-groupe des 656 patients ayant un gène K-RAS non muté. Dans ce sous-groupe de patients une augmentation des arrêts de traitement pour effets indésirables (24 % versus 14 %) et des événements de grades ≥ 3 (89 % versus 76 %) avait également été observée.

Lors de l'analyse rétrospective réalisée en *post hoc*, le statut mutationnel des gènes RAS (exons 2, 3 et 4 des gènes K-RAS et N-RAS) a été déterminé dans le sous-groupe des 656 patients ayant

un statut K-RAS exon 2 muté. De nouvelles mutations ont été identifiées chez 108 des 641 patients pour lesquels le statut vis-à-vis des gènes RAS a pu être déterminé : 51 dans le groupe panitumumab + FOLFOX-4 et 57 dans le groupe FOLFOX-4.

Dans le sous-groupe des 512 patients ayant des gènes RAS non mutés, l'ajout du panitumumab au FOLFOX-4 seul a été associé à :

- un gain absolu de 2,2 mois de la médiane de survie sans progression en faveur de l'association du panitumumab +FOLFOX-4 (10,1 mois versus 7,9 mois, HR=0,72 ; [0,58 - 0,90] ; p=0,004) ;
- un allongement de la médiane de survie globale (26 mois versus 20,2 mois, HR=0,78 ; [0,62 - 0,99] ; p=0,043) ;
- une augmentation des arrêts de traitement pour effets indésirables (26 % versus 16 %) et des événements de grades ≥ 3 (85 versus 70 %).

Dans le sous-groupe des 548 patients ayant des gènes RAS mutés, l'ajout du panitumumab au FOLFOX-4 seul a été associé à une diminution de la survie sans progression (7,3 mois versus 8,7 mois, HR=1,31 ; [1,07 - 1,60] ; p=0,008) ainsi qu'à une augmentation des arrêts de traitement pour effets indésirables (23 % versus 15 %) et des événements de grades ≥ 3 (81 % versus 73 %). Le profil de tolérance des patients ayant des gènes RAS mutés a été comparable à celui des patients ayant une mutation sur l'exon 2 du gène K-RAS.

En dépit du faible niveau de preuve de cette analyse, les résultats sont favorables à l'hypothèse émise suite à l'analyse rétrospective de l'étude 20020408 (monothérapie) selon laquelle les mutations des exons 2, 3 ou 4 des gènes N-RAS et K-RAS sont des biomarqueurs prédictifs négatifs de la réponse au traitement par VECTIBIX. Cette analyse suggère également que, bien que l'état de mutation B-RAF soit un facteur pronostique (quel que soit le traitement), le statut mutationnel B-RAF n'est pas un facteur prédictif de réponse au traitement par panitumumab. Les résultats de l'analyse rétrospective de l'étude de phase II, PEAK, sont également favorables à ces conclusions.

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

De plus, l'ajout du panitumumab à une chimiothérapie comportant de l'oxaliplatine dans les tumeurs avec gènes RAS mutés (ou non déterminés) 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 des gènes RAS non mutés, la quantité de l'effet du panitumumab en première ligne, en association au FOLFOX-4, par rapport à la chimiothérapie seule reste modeste.

Au regard des données disponibles, la place du panitumumab par rapport aux deux autres biothérapies indiquées dans le CCRm (cetuximab et bevacizumab) reste mal évaluée.

09.5 Programme d'études

Etude 20080763 - ASPECCT :

Les résultats définitifs de l'étude comparative de phase III versus ERBITUX chez les patients ayant un cancer colorectal métastatique K-RAS non muté (type sauvage) et en échec aux traitements antérieurs sont en attente.

Etude NCT00655499 - PIMABI :

Il s'agit d'une étude de phase II, conduite par le groupe coopérateur GERCOR évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association irinotécan et panitumumab chez les patients prétraités ayant un statut K-RAS exon 2 non muté.

Etudes 20101120 et 20101121 :

Ces enquêtes européennes incluant la France sont actuellement menées dans le cadre du PGR afin d'évaluer l'emploi (20101120) et la connaissance (20101121) du test K-RAS par les médecins.

Trois biothérapies sont actuellement indiquées dans le traitement de première ligne ou plus du CCRm : VECTIBIX (panitumumab) et ERBITUX (cetuximab) chez les patients ayant une tumeur avec un statut RAS (exons 2, 3 et 4 du gène K-RAS et 2, 3 et 4 du gène N-RAS) non muté et AVASTIN (bevacizumab) quel que soit le statut mutationnel des gènes RAS.

Selon les recommandations actuelles^{8,17}, la stratégie thérapeutique optimale en première ligne ou plus n'est pas établie. La détermination du statut du gène RAS tumoral (et en option du gène BRAF) est utile dans le choix de la stratégie thérapeutique.

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 CCRm avec un statut RAS 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 CCRm exprimant RAS muté ou chez lesquels le statut RAS 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 RAS.

La place précise de VECTIBIX dans la stratégie thérapeutique est difficile à établir dans l'attente notamment :

- des résultats définitifs des études comparant VECTIBIX à un autre anticorps monoclonal, en particulier ERBITUX, en association à une chimiothérapie ;
- d'études évaluant VECTIBIX en deuxième ligne après échec d'une autre biothérapie.

Dans la prise en charge du cancer colorectal métastatique sans mutation du gène RAS, 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.

¹⁷ Schmoll HJ, van Cutsem E, Stein A et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Annals of Oncology* 2012;23: 2479–2516.

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

011.1 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.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention ou plus.

▶ Intérêt de santé publique : Le cancer colorectal est une situation clinique grave et fréquente qui constitue un poids de santé publique majeur. Le poids représenté par le cancer colorectal métastatique est important. Celui représenté par la population de patients susceptibles de bénéficier de cette spécialité (présentant les gènes RAS non mutés) 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 (Plan Cancer 2014-2019).

Au vu des données disponibles (analyses *post hoc* d'études cliniques 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 dans cette population.

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'impact de VECTIBIX dans cette nouvelle indication sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VECTIBIX est important dans les indications de l'AMM.

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

▶ **Taux de remboursement proposé : 100 %**

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

La modification de l'indication de VECTIBIX restreignant son utilisation aux patients atteints de cancer colorectal métastatique avec un statut RAS (K-RAS et N-RAS) non muté dans le cadre d'une stratégie stratifiée, n'est pas de nature à modifier les appréciations précédentes de la Commission de la transparence en l'absence de données comparatives versus les autres biothérapies indiquées chez ces patients dans les différentes lignes de traitement.

En conséquence et en l'état actuel des données, VECTIBIX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge du cancer colorectal métastatique avec un statut RAS 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.

011.3 Population cible

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

- non préalablement traités et éligibles à une chimiothérapie de type FOLFOX ou
- préalablement traités par une chimiothérapie :
 - o en deuxième ligne après échec d'un protocole à base de fluoropyrimidine n'ayant contenu ni irinotécan, ni anticorps anti-EGFR.
 - o en monothérapie après échec des protocoles à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan.

En 2012, l'incidence du cancer colorectal a été de 42 152 nouveaux cas de cancers par an en France¹⁸.

Les stades métastatiques sont observés dans approximativement 20 à 25 % des cas lors du diagnostic de la maladie et au total près de 50 % des patients présenteront des métastases⁵ (soit 21 076 patients).

Parmi les patients ayant un cancer colorectal métastatique, on estime que 64,5 % des patients auront une chimiothérapie (soit 13 595 patients), d'après une étude de l'assurance maladie¹⁹ 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 des gènes RAS est estimée à environ 50 % - 60 %^{5,20,21}.

En première ligne, la population cible de VECTIBIX peut être estimée au maximum à 5 438 - 6 798 patients.

Selon les experts, environ 80 % des patients traités en première ligne rechutent et reçoivent par la suite un traitement de deuxième ligne. En deuxième ligne, la population cible peut être estimée entre 4 350 et 5 438 patients.

L'estimation du nombre de patient recevant une chimiothérapie de troisième ligne, après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan n'est pas réalisable.

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 au maximum à 6 800 patients en première ligne et à 5 450 patients en deuxième ligne par an.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

¹⁸ Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim, Juillet 2013- Institut de veille sanitaire

¹⁹ 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

²⁰ Douillard JY, Oliner KS et al. Panitumumab–FOLFOX4 Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer. N Engl J Med 2013;369:1023-34.

²¹ Etude 200204108