omedit ILE DE FRANCE

JUSTE PRESCRIPTION
Ile-de-France

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

PANITUMUMAB

Nom commercial :

VECTIBIX®

OMEDIT IDF 2023

Version : 18

Création : Avril 2009
Révision : Mars 2023

*La détermination du **statut mutationnel RAS** (exons 2, 3 et 4 de KRAS et de NRAS) est **obligatoire** avant d'envisager un traitement par Vectibix®, afin de s'assurer que seuls les patients avec un statut sauvage (non muté) reçoivent le traitement. (ANSM 16/09/2013).*

INDICATIONS AMM

- Cancer colorectal métastatique (CCRm) avec statut ***RAS* non muté** (type sauvage) chez l'adulte : **en 1ère ligne** en **association avec un protocole FOLFOX**

AMM européenne ■ 10/11/2011
Avis de la transparence ■ 17/10/2012 ; 03/09/2014 ; 08/03/2017
Agrément aux collectivités ■ Inscription d'office[1] (JO 17/06/2008), 13/02/2018
Liste en sus ■ Inscription d'office[1] (JO 17/06/2008), 13/02/2018

Avis du 08/03/2017 : avis inchangé, **SMR important/ ASMR V**.

Pertinence scientifique :
► **Etude PRIME (20050203**,(Douillard et al. 2013) **)** = phase III ouvert, multicentrique, randomisée, contrôlée, (n=1183) : évaluation de l'efficacité du Vectibix® + FOLFOX4 (n=593) *vs* FOLFOX4 seul (n=590). Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression (SSP) (gène KRAS non muté chez 55% des patients pour lesquels le statut du gène KRAS était évaluable).
► Revue Cochrane (Chan et al. 2017) évaluant l'efficacité et le profil d'EI des anti-EGFR chez les patients atteints d'un CCRm. 33 essais randomisés incluant 15025 patients ont été identifiés dont 27 sur les anticorps monoclonaux (AcMo). L'ajout d'un AcMo anti-EGFR à la chimiothérapie standard ou en monothérapie associée aux soins de support augmente la survie sans progression (critère principal, niveau de preuve modéré à élevé), la survie globale (niveau de preuve élevé) et le taux de réponse (niveau de preuve modéré à élevé) mais pourrait augmenter la toxicité (diarrhées, rashs cutanés) chez les patients ayant une tumeur RAS/KRAS sauvage.

- CCRm avec statut ***RAS* non muté** (type sauvage) chez l'adulte : **en 1ère ligne** en **association avec un protocole FOLFIRI**

AMM européenne ■ 31/03/2015
Avis de la transparence ■ 08/03/2017
JO Agrément aux collectivités ■ 13/02/2018
Liste en sus ■ 13/02/2018

Avis du 08/03/2017 : **SMR important/ ASMR V**.

Pertinence scientifique : 2 phases II (Köhne et al. 2012) et PLANET (https://clinicaltrials.gov/show/NCT00885885) et de données de la phase III randomisée ouverte (non infériorité) (Vectibix vs Cetuximab) ASPECCT (Price et al. 2014).
L'efficacité de Vectibix® en première ligne en association avec FOLFIRI a été évaluée dans un essai simple bras mené chez 154 patients dans lequel le critère d'évaluation principal était le taux de **réponse objective** (RO). Les autres critères d'évaluation étaient la **survie sans progression** (SSP), le temps jusqu'à la réponse, le temps jusqu'à progression et la durée de la réponse.
Une analyse rétrospective prédéfinie d'une sous-population de 143 patients sur les 154 patients atteints d'un CCRm *KRAS* (exon 2) non muté a été effectuée. Les échantillons tumoraux de ces patients ont été testés pour des mutations *RAS* supplémentaires. L'incidence de ces mutations *RAS* supplémentaires (*KRAS* exons 3, 4 et *NRAS* exons 2, 3, 4) dans la population *KRAS* (exon 2) non muté a été approximativement de 10 %.

[1] Agrément aux collectivités et inscription sur la liste en sus par spécialité (AMM antérieure à la LFSS 2014)

►Revue Cochrane (Chan et al. 2017) évaluant l'efficacité et le profil d'EI des EGFRi chez les patients atteints d'un CCRm (voir ci-dessus)

- CCRm avec statut ***RAS* non muté** (type sauvage) chez l'adulte : **en 2nde 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)

AMM ■ 10/11/2011
Avis de la transparence ■ 17/10/2012 ; 03/09/2014
Agrément aux collectivités ■ Inscription d'office[1] (JO 17/06/2008)
Liste en sus ■ Inscription d'office[1] (JO 17/06/2008)

Avis HAS/CT du 03/09/2014 : **SMR important// ASMR V inexistante (2012 et 2014)**

Pertinence scientifique :
► Etude PEETERS (20050181, (Peeters et al. 2010)) = phase III, contrôlée, randomisée, ouverte 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) ;
►Revue Cochrane (Chan et al. 2017) évaluant l'efficacité et le profil d'EI des EGFRi chez les patients atteints d'un CCRm (voir ci-dessus)

- CCRm avec statut ***RAS* non muté** (type sauvage) chez l'adulte : **en monothérapie**, après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan (B)

AMM ■ 03/12/2007
Avis de la transparence ■ 30/04/2008 ; 03/09/2014
Agrément aux collectivités ■ 17/06/2008
Liste en sus ■ 17/06/2008

Avis HAS/CT du 03/09/2014 : **SMR important// ASMR V inexistante (2008 et 2014)**

Pertinence scientifique :
► **Une étude pivot de phase III (20020408**) contrôlée, randomisée, ouverte, comparant l'efficacité et la tolérance du Vectibix® + traitement palliatif *vs* traitement palliatif seul (n=463). Lors de la 1ère analyse, le CHMP a d'abord émis un avis **négatif** à l'octroi de l'AMM au Vectibix® (24/05/2007), avant de réévaluer son avis après une 2ème analyse post-hoc de l'étude, intégrant la présence ou non de la mutation du gène *KRAS*. Parmi 427 patients éligibles pour l'analyse du statut du gène KRAS : 184 patients (**43%**) présentaient cette **mutation** et 243 (**57%**) présentaient un gène ***KRAS* non muté** (population de l'AMM).
►Revue Cochrane (Chan et al. 2017) évaluant l'efficacité et le profil d'EI des EGFRi chez les patients atteints d'un CCRm (voir ci-dessus)

SITUATIONS CLINIQUES NON RECOMMANDEES ET/OU CONTRE INDIQUEES

- CCRm **en association au bevacizumab et à un protocole de chimiothérapie**

Situation non recommandée ■ RCP Vectibix®

Pertinence scientifique :
RCP : Une diminution de la durée de la survie sans progression et une augmentation de l'incidence de décès chez les patients recevant Vectibix associé au bevacizumab et à la chimiothérapie ont été observées. Une fréquence plus importante d'embolie pulmonaire, d'infections (d'origine principalement dermatologique), de diarrhées, de troubles électrolytiques, de nausées, de vomissements et de déshydratation a également été observée dans le bras recevant Vectibix en association avec le bevacizumab et la chimiothérapie. Vectibix ne doit pas être administré en association avec les chimiothérapies contenant du bevacizumab.

Pour rappel : CCR en 1ère ligne en association en bevacizumab : Cette situation avait été considérée comme non acceptable dans le RBU K digestifs de 03/2012 :
► **Etude PACCE** (Hecht et al. 2009) = phase III multicentrique, randomisée, en ouvert, (n=1053), a permis d'évaluer l'efficacité de bevacizumab et des protocoles de chimiothérapie à base d'oxaliplatine ou d'irinotécan associés ou non au Vectibix® dans le traitement du CCRm en 1ère ligne.
Résultats : ↓ **de la durée de la survie sans progression et** ↑ **de l'incidence de décès** chez les patients recevant Vectibix® + bevacizumab + chimiothérapie.
Une plus grande incidence d'EI a également été observée : embolie pulmonaire, infections, diarrhées, troubles électrolytiques, nausées, vomissements et déshydratation.
Une analyse complémentaire en fonction du statut *KRAS* n'a pas révélé de sous-groupe de patients bénéficiant de l'association de Vectibix® + bevacizumab + chimiothérapie :
Par conséquent, **Vectibix® ne doit pas être administré en association avec les chimiothérapies associant du bevacizumab.**
► Revue de la littérature (Henricks et al. 2015) :
La combinaison d'un anti-EGFR au bevacizumab est une des rares combinaisons n'ayant pas montré d'effet additif. Une moindre activité et une toxicité plus élevée a été observée chez les patients naïfs de traitement. Cependant, un bénéfice a été observé dans une étude chez les patients lourdement prétraités. Cette différence d'effet laisse penser que les anticorps monoclonaux pourraient agir différemment chez les patients naïfs *versus* prétraités.
►Revue Cochrane (Chan et al. 2017) évaluant l'efficacité et le profil d'EI des EGFRi chez les patients atteints d'un CCRm (voir ci-dessus). L'ajout d'un anticorps monoclonal anti-EGFR au bevacizumab + chimiothérapie chez les patients présentant un CCRm KRAS sauvage ne présente pas d'intérêt clinique (niveau de preuve très faible) mais présente un risque accru de toxicité.

- CCRm exprimant ***RAS* muté ou chez lesquels le statut *RAS* n'est pas connu en association à un protocole contenant de l'oxaliplatine**

Situation contre-indiquée ■ RCP Vectibix® et ANSM/ lettre aux professionnels de santé 08/2013
Pertinence scientifique :
- Un **effet délétère** sur la survie sans progression et la survie globale a été démontré au cours d'une phase III mené chez des patients ***KRAS* muté** traités par **Vectibix® + FOLFOX**.
➢ Par conséquent, la **détermination du statut *RAS* type sauvage** par un *laboratoire utilisant des tests validés* est **obligatoire avant l'instauration** du traitement par Vectibix®.

- CCRm exprimant ***RAS* muté ou chez lesquels le statut *RAS* n'est pas connu en monothérapie ou en association avec FOLFIRI**

Situation non recommandée ■ ANSM/ lettre aux professionnels de santé 08/2013
Pertinence scientifique :

- **Aucun bénéfice** démontré chez les patients traités en monothérapie ou en association avec FOLFIRI dont les tumeurs sont porteuses de ***KRAS* muté**.

➢ Par conséquent, la **détermination du statut *RAS* type sauvage** par un *laboratoire utilisant des tests validés* est **obligatoire avant l'instauration** du traitement par Vectibix®.

RECOMMANDATIONS

Thésaurus de cancérologie digestive SNFGE, MAJ 07/2022.
Recommandations ESMO pour le diagnostic et le traitement du cancer colorectal métastatique, MAJ 10/2022.

Références:

Chan, David Lok Hang, Eva Segelov, Rachel Sh Wong, Annabel Smith, Rebecca A. Herbertson, Bob T. Li, Niall Tebbutt, Timothy Price, and Nick Pavlakis. 2017. "Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibitors for Metastatic Colorectal Cancer." *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 6: CD007047. doi:10.1002/14651858.CD007047.pub2.

Douillard, Jean-Yves, Kelly S. Oliner, Salvatore Siena, Josep Tabernero, Ronald Burkes, Mario Barugel, Yves Humblet, et al. 2013. "Panitumumab-FOLFOX4 Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer." *The New England Journal of Medicine* 369 (11): 1023–34. doi:10.1056/NEJMoa1305275.

Hecht, J. Randolph, Edith Mitchell, Tarek Chidiac, Carroll Scroggin, Christopher Hagenstad, David Spigel, John Marshall, et al. 2009. "A Randomized Phase IIIB Trial of Chemotherapy, Bevacizumab, and Panitumumab Compared with Chemotherapy and Bevacizumab Alone for Metastatic Colorectal Cancer." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 27 (5): 672–80. doi:10.1200/JCO.2008.19.8135.

Henricks, Linda M., Jan H. M. Schellens, Alwin D. R. Huitema, and Jos H. Beijnen. 2015. "The Use of Combinations of Monoclonal Antibodies in Clinical Oncology." *Cancer Treatment Reviews* 41 (10): 859–67. doi:10.1016/j.ctrv.2015.10.008.

Peeters, Marc, Timothy Jay Price, Andrés Cervantes, Alberto F. Sobrero, Michel Ducreux, Yevhen Hotko, Thierry André, et al. 2010. "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." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 28 (31): 4706–13. doi:10.1200/JCO.2009.27.6055.

Price, Timothy J., Marc Peeters, Tae Won Kim, Jin Li, Stefano Cascinu, Paul Ruff, Atilli Satya Suresh, et al. 2014. "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." *The Lancet. Oncology* 15 (6): 569–79. doi:10.1016/S1470-2045(14)70118-4.