omedit ILE DE FRANCE

JUSTE PRESCRIPTION
Ile-de-France

RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :

PANITUMUMAB

Nom commercial :

VECTIBIX®

OMEDIT IDF 2023

Version : 16

Création : Avril 2008
Révision : Mars 2023

Classe pharmaco thérapeutique : agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux, Code ATC : L01XC08

⚠ **Lettres de l'ANSM aux professionnels de santé :**

- ⇨ Détermination obligatoire du **statut RAS (*KRAS*** (exons 2, 3 et 4) **et *NRAS*** (exons 2,3 et 4)), **avant l'instauration** du traitement (09/2013 et 12/2011).
- ⇨ **Complications infectieuses** avec **réactions dermatologiques sévères** (G 3) : 5 cas décrits de fasciite nécrosante (3 décès) (07/2012)
- ⇨ **Kératites et kératites ulcéreuses** (06/2011)
- ⇨ Réactions graves d'**hypersensibilité** (réaction anaphylactique, œdème de Quincke…) (05/2010)

MAJ 03/20203 - EXTRAITS RCP - Source : EMA /EPAR révision 34 du 06/07/2022

MODALITÉS DE PRESCRIPTION

Liste I

- Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie.
- Médicament réservé à l'usage hospitalier, nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

POSOLOGIE ET MODALITES D'ADMINISTRATION

La détermination du statut ***RAS (KRAS et NRAS)* type sauvage** est **obligatoire**[1] avant l'instauration du traitement. 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).

Population	Posologie, voie d'administration	Surveillance particulière/Commentaire
Population générale adulte	**6 mg/kg,** une fois toutes les 2 semaines. En perfusion* IV à l'aide d'une pompe à perfusion, en utilisant un filtre en ligne **0,20µ ou 0,22µ.**	**Ne pas administrer par voie IV directe ou en bolus.** Administrer : - en **60 min** environ pour la 1ère perfusion. - Si bien tolérée, les perfusions **suivantes** en **30 à 60 minutes**. - Si **doses >1000 mg** en **90 min environ**
Patients présentant des réactions dermatologiques de grade ≥ 3	Modifications posologiques recommandées cf. tableau ci-dessous.	
Population pédiatrique	Utilisation non justifiée	
Insuffisance hépatique	Pas d'étude de tolérance et d'efficacité	
Insuffisance rénale	Pas d'étude de tolérance et d'efficacité	
Patients âgés	Pas de données cliniques pour soutenir une adaptation posologique. **Une incidence plus élevée d'événements indésirables graves** a été rapportée, par rapport à la chimiothérapie seule.	

***** Le cathéter doit être **rincé** avec une solution de NaCl **avant et après** l'administration de Vectibix® afin d'éviter toute interaction avec d'autres médicaments ou d'autres solutions intraveineuses.

[1] Voir coordonnées plateformes de génétiques moléculaires des cancers

Si un patient présente des réactions dermatologiques de grade 3 ou plus, ou si celles-ci sont jugées intolérables, les **modifications posologiques suivantes** sont recommandées :

Développement de symptômes cutanés : grade ≥ 3[1]	**Administration de Vectibix**	**Evolution**	**Adaptation posologique**
Première apparition	Suspendre 1 ou 2 doses	Amélioration (grade < 3)	Continuer les perfusions à 100 % de la dose initiale
		Pas de récupération	Arrêter le traitement
A la deuxième apparition	Suspendre 1 ou 2 doses	Amélioration (grade < 3)	Continuer les perfusions à 80 % de la dose initiale
		Pas de récupération	Arrêter le traitement
A la troisième apparition	Suspendre 1 ou 2 doses	Amélioration (grade < 3)	Continuer les perfusions à 60 % de la dose initiale
		Pas de récupération	Arrêter le traitement
A la quatrième apparition	Arrêter le traitement	-	-

[1] Les réactions de grade ≥ 3 sont définies comme les réactions sévères ou engageant le pronostic vital.

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

Précautions d'emploi	**Conduite à tenir**	**Remarques particulières**
Vectibix® + FOLFOX si RAS muté ou si statut RAS non déterminé	**Contre-indication**	Survie globale et survie sans progression plus courtes chez les patients avec KRAS muté (exon 2) ou ayant des mutations supplémentaires RAS (KRAS (exon 3 et 4) ou NRAS (exons 2,3, 4)) par rapport au FOLOFOX seul.
Vectibix® en monothérapie ou associé au FOLFIRI chez les patients RAS muté ou chez lesquels le statut RAS n'a pas été déterminé	**Traitement non indiqué** (cf ANSM 09/2013)	Aucun bénéfice clinique chez les patients traités par Vectibix® en monothérapie et dont les tumeurs sont porteuses de mutations RAS au-delà de l'exon 2 de KRAS.
Vectibix® + bévacizumab + protocoles de chimiothérapie	**Ne pas administrer**	↓ de la durée de la survie sans progression ↑ augmentation de l'incidence de décès et d'EI.
Vectibix® + Protocole IFL (*5-fluorouracile, leucovorine, irinotécan*)	**A éviter**	Incidence élevée de diarrhées sévères.

Réactions dermatologiques et toxicité des tissus mous	**Surveillance** apparition d'éventuelles complications infectieuses ou inflammatoires. Recommander aux patients d'appliquer un soin hydratant et un écran solaire sur le visage, les mains, les pieds, le cou, le dos et le thorax chaque matin et un dermocorticoïde sur le visage, les mains, les pieds, le cou, le dos et le thorax chaque soir pendant toute la durée du traitement. **Selon sévérité, mise en place d'un traitement approprié** : - Produit hydratant, écran solaire, dermocorticoïde en crème (max 1 % d'hydrocortisone) et/ou antibiothérapie orale - Limitation de l'exposition au soleil. **Adaptations posologiques si grade ≥3** (Voir tableau ci-dessus)*	Presque tous les patients (~94 %) traités par Vectibix ont présenté des réactions dermatologiques reliées au produit, effet pharmacologique observé avec les inhibiteurs de l'EGFR.
Toxicité dermatologique ou des tissus mous associée à des complications infectieuses ou inflammatoires sévères ou engageant le pronostic vital	**Suspendre ou arrêter** le traitement Mise en place d'un traitement adapté rapidement	Complications infectieuses ou inflammatoires observées dans les essais cliniques dont certains d'issue fatale : cellulite, septicémie, fasciite nécrosante, abcès locaux nécessitant des incisions et un drainage, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique → Surveillance .
Pneumopathie interstitielle ou fibrose pulmonaire	**Contre-indication**	
Complications pulmonaires *maladies pulmonaires interstitielles*	**Interruption,** et exploration au plus vite. **Arrêt définitif**, si maladie interstitielle pulmonaire diagnostiquée, et prise en charge appropriée.	Des cas de pneumpathies interstitielles diffuses, dont certaines d'issue fatales, ont été rapportés.
Troubles électrolytiques **↓ Mg, Ca, K**	**Surveillance** avant l'initiation du traitement puis régulièrement	**Hypomagnésémies sévères** (grade 4) observées.

	jusqu'à 8 semaines après l'arrêt du traitement **Supplémentation** le cas échéant	
Réactions liées à la perfusion, *avec rares cas de réactions graves d'issue fatale rapportés*	**Réduire débit perfusion**, si réaction légère ou modérée (grade 1-2) pendant toute la durée de la perfusion. Il est recommandé de maintenir ce débit de perfusion diminué pour toutes les perfusions ultérieures. **Arrêt définitif Vectibix®,** si réaction sévère	Informer les patients de **la possibilité d'apparition tardive** d'une réaction d'hypersensibilité **(plus de 24h** après la perfusion) Et **de la nécessité de contacter leur médecin**.
Toxicité oculaire	**Suspension ou arrêt,** si diagnostic de kératite ulcéreuse confirmé	Lentilles de contact = facteur de risque
Insuffisance rénale aiguë, *observée chez des patients présentant une diarrhée sévère et une déshydratation*	Intervention immédiate	Informer les patients qui développent une diarrhée de la nécessité de consulter immédiatement.
Patients dont **indice de performance ECOG=2** traités par **Vectibix®+chimio**	Evaluer le rapport bénéfice-risque avant d'instaurer le traitement	
Présence de Sodium (0,150 mmol// 3,45 mg par ml de solution à diluer).	A prendre en compte chez les patients ayant un régime sodique contrôlé	

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

❖ **Source EPAR :**
+ Bevacizumab et protocoles de chimiothérapie

↑ augmentation de l'incidence des décès et d'EI.	Ne pas administrer

+ Protocole IFL (5-fluorouracile, leucovorine, irinotécan)

Forte incidence de diarrhées sévères	Ne pas administrer

❖ **Source ANSM/ thésaurus des interactions médicamenteuses** (10/2020) :

+ Vaccins vivants atténués

Risque de maladie vaccinale généralisée, éventuellement mortelle	A prendre en compte

FÉCONDITÉ, GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Aucune donnée sur la CRAT au 15/02/2023

	Conduite à tenir	Niveau de preuve
Grossesse*	Femmes en âge de procréer : Mise en place de mesures contraceptives efficaces au cours du traitement et pendant les 2 mois qui suivent la dernière administration. - Programme de Surveillance des Grossesses : patientes averties des risques potentiels d'interruption de grossesse.	**Chez l'animal :** mise en évidence une toxicité sur la reproduction. L'EGFR est impliqué dans le contrôle du développement prénatal et pourrait s'avérer essentiel à l'organogenèse, à la prolifération et à la différentiation normales de l'embryogénèse. L'IgG humaine traverse la barrière placentaire : la panitumumab peut être transmis de la mère au fœtus. → risque potentiel pour fœtus.
Allaitement	- Ne pas allaiter pendant le traitement et pendant 2 mois après administration de la dernière dose. - Programme de Surveillance de l'Allaitement.	L'IgG humaine étant sécrétée dans le lait maternel, le panitumumab pourrait l'être également.
Fécondité	Risque d'atteinte de la fécondité féminine.	**Chez l'animal** : effets réversibles sur le cycle menstruel et réduction de la fertilité des singes femelles.

- *Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de Vectibix® chez la femme enceinte.*