

novembre 2011

Communication directe aux professionnels de santé sur l'importance de déterminer le statut *KRAS* avant d'instaurer le traitement par Vectibix® (panitumumab).

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

En accord avec l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), Amgen souhaite vous communiquer des informations importantes sur la sécurité d'emploi de Vectibix® (panitumumab).

Résumé

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

L'information contenue dans ce document a été acceptée par l'EMA.

Informations complémentaires sur la tolérance

La Commission Européenne a récemment autorisé une modification de l'information du produit Vectibix® afin d'inclure le traitement du CCRm par Vectibix® en association avec les protocoles FOLFOX et FOLFIRI (voir Annexes). L'indication approuvée est la suivante :

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

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

- en monothérapie après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan.

En outre, la contre-indication suivante a été ajoutée :

- **L'association de Vectibix[®] avec un protocole de chimiothérapie contenant de l'oxaliplatine est contre-indiquée chez les patients atteints d'un CCRm exprimant *KRAS* muté ou chez lesquels le statut *KRAS* n'a pas été déterminé**

Vectibix[®] n'a démontré aucun bénéfice chez les patients dont les tumeurs sont porteuses de *KRAS* muté. De plus, un effet délétère sur la survie sans progression et la survie globale a été démontré au cours d'un essai clinique de phase III mené chez des patients *KRAS* muté traités par Vectibix[®] en association avec un protocole FOLFOX.

Par conséquent, la détermination du statut *KRAS* type sauvage est obligatoire avant l'instauration du traitement par Vectibix[®]. Le statut mutationnel *KRAS* doit être déterminé par un laboratoire expérimenté utilisant un test validé.

Si Vectibix[®] doit être utilisé en association avec un protocole FOLFOX, il est alors recommandé que la détermination du statut mutationnel *KRAS* soit réalisée par un laboratoire qui participe à un programme d'Assurance Qualité Européen *KRAS* ou que le statut de type sauvage soit confirmé par un deuxième test.

Déclaration des effets indésirables concernant l'utilisation de Vectibix[®]

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être rapporté au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet de l'Afssaps : www.afssaps.fr ou dans les premières pages du Dictionnaire Vidal). Vous pouvez également le notifier au service de pharmacovigilance du laboratoire en appelant directement le 09 69 363 363.

Information médicale

Si vous avez des questions ou pour toute information complémentaire concernant l'utilisation de Vectibix[®], veuillez contacter notre service d'information médicale au 09 69 363 363.

Nous vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, cher Confrère, l'expression de nos salutations distinguées.

Philippe Labouret
Pharmacien Responsable

Sylvie Danten
Responsable pharmacovigilance

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Vectibix 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution à diluer contient 20 mg de panitumumab.

Chaque flacon contient soit 100 mg de panitumumab dans 5 ml, soit 200 mg dans 10 ml, soit 400 mg dans 20 ml.

Conformément aux instructions de la rubrique 6.6, la concentration finale de panitumumab après préparation ne devra pas dépasser 10 mg/ml.

Le panitumumab est un anticorps monoclonal IgG2 entièrement humain, produit à partir d'une lignée cellulaire de mammifère (CHO) par la technique de l'ADN recombinant.

Excipients :

Chaque ml de solution à diluer contient 0,150 mmol de sodium ce qui correspond à 3,45 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (solution stérile).

Solution incolore pouvant contenir des particules protéiques amorphes visibles, translucides à blanches, de panitumumab.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Vectibix doit être contrôlé par un médecin ayant l'expérience des traitements anticancéreux. La détermination du statut *KRAS* type sauvage est obligatoire avant l'instauration du traitement par Vectibix. Le statut mutationnel *KRAS* doit être déterminé par un laboratoire expérimenté utilisant un test validé.

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 0,9 %, la concentration finale ne devant pas dépasser 10 mg/ml (pour les instructions de préparation, se référer à la rubrique 6.6).

La sévérité des réactions dermatologiques est souvent corrélée à l'efficacité clinique de l'inhibiteur de l'EGFR. Il est recommandé de réévaluer l'effet du traitement pour les patients qui n'ont pas développé de toxicité cutanée après 2-4 cycles de thérapie.

Une modification de la dose de Vectibix peut être nécessaire en cas de réactions dermatologiques sévères (grade \geq 3) (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Vectibix doit être administré par perfusion intraveineuse (IV) 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 microns, 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, voir rubrique 6.6).

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 solutions intraveineuses.

Il peut être nécessaire de réduire le débit de perfusion de Vectibix en cas de réactions liées à la perfusion (voir rubrique 4.4).

Ne pas administrer par voie IV directe ou en bolus.

Pour les instructions de dilution du produit avant administration, voir rubrique 6.6.

Populations particulières

La tolérance et l'efficacité de Vectibix n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

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

Population pédiatrique

Aucune donnée n'étant disponible chez l'enfant, Vectibix ne doit pas être utilisé chez les patients de moins de 18 ans.

4.3 Contre-indications

Vectibix est contre-indiqué chez les patients ayant un antécédent d'hypersensibilité, sévère ou mettant en jeu le pronostic vital, à la substance active ou à l'un des excipients (voir rubrique 4.4).

Patients présentant une pneumopathie interstitielle ou une fibrose pulmonaire (voir rubrique 4.4).

L'association de Vectibix avec un protocole de chimiothérapie contenant de l'oxaliplatine est contre-indiquée chez les patients atteints d'un CCRm exprimant *KRAS* muté ou chez lesquels le statut *KRAS* n'a pas été déterminé.

4.4 Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi

Réactions dermatologiques

Presque tous les patients (environ 90 %) traités par Vectibix ont présenté des réactions dermatologiques reliées au produit, effet pharmacologique observé avec les inhibiteurs des récepteurs au facteur de croissance épidermique (EGFR). La majorité de ces réactions sont d'intensité légère à modérée (voir rubrique 4.8). Si un patient présente des réactions dermatologiques de grade 3 ou plus (CTCAE v 4.0), ou si celles-ci sont jugées intolérables, les modifications posologiques suivantes sont recommandées :

Développement de symptômes cutanés : grade $\geq 3$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.

Lors des essais cliniques, suite à l'apparition de réactions dermatologiques sévères (dont la stomatite), des complications infectieuses (dont la septicémie) fatales dans de rares cas, ainsi que des abcès locaux nécessitant des incisions et un drainage ont été rapportés. L'apparition de complications infectieuses ou inflammatoires (dont la cellulite infectieuse) doit être surveillée chez les patients manifestant des réactions dermatologiques sévères ou présentant une aggravation de ces réactions pendant le traitement par Vectibix et un traitement adapté doit être mis en place rapidement. Le traitement des réactions dermatologiques doit être basé sur leur sévérité et peut inclure un produit hydratant, un écran solaire (IP > 15 UVA et UVB) et un dermocorticoïde en crème (pas plus de 1 % d'hydrocortisone) appliqué sur les zones affectées, et/ou une antibiothérapie orale. Il est également recommandé aux patients qui développent des rash/toxicités dermatologiques de mettre de la crème solaire, de porter un chapeau et de limiter l'exposition au soleil, la lumière du soleil pouvant exacerber toutes les réactions cutanées possibles.

Un traitement cutané préventif incluant un produit hydratant, un écran solaire (IP > 15 UVA et UVB), un dermocorticoïde en crème (pas plus de 1 % d'hydrocortisone) et un antibiotique oral (par exemple doxycycline) peut être utile pour la prise en charge des réactions dermatologiques. Il convient de recommander aux patients d'appliquer un produit 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.

Complications pulmonaires

Les patients ayant des antécédents, ou présentant des signes de pneumopathie interstitielle ou de fibrose pulmonaire ont été exclus des essais cliniques. Des cas de pneumonie interstitielle ayant été observés avec les inhibiteurs de l'EGFR, le traitement par Vectibix doit être interrompu en cas d'apparition brutale ou d'aggravation de symptômes pulmonaires, et une exploration de ces

symptômes doit être effectuée au plus vite. Si une pneumopathie inflammatoire ou des infiltrats pulmonaires sont diagnostiqués, Vectibix devra être arrêté et le patient traité de façon appropriée.

Troubles électrolytiques

Chez certains patients une diminution progressive des concentrations sériques de magnésium conduisant à des hypomagnésémies sévères (grade 4) a été observée. Les patients doivent être surveillés périodiquement pour l'hypomagnésémie et l'hypocalcémie associée, préalablement à la mise en place du traitement par Vectibix, puis périodiquement jusqu'à 8 semaines après la fin du traitement (voir rubrique 4.8). Le cas échéant, une supplémentation en magnésium est recommandée.

D'autres troubles électrolytiques, incluant l'hypokaliémie, ont également été observés. Le cas échéant, une supplémentation par ces électrolytes est également recommandée.

Réactions liées à la perfusion

Au cours des études cliniques de Vectibix en monothérapie et en association dans le CCRm, des réactions liées à la perfusion (survenant dans les 24 heures suivant une perfusion) ont été signalées chez 3 % des patients traités par Vectibix, dont moins de 1 % ont été sévères (CTCAE v 4.0 grades 3 et 4).

Après commercialisation, des réactions graves liées à la perfusion ont été rapportées, incluant de rares cas d'issue fatale. Si une réaction sévère ou mettant en jeu le pronostic vital survient pendant une perfusion ou à tout moment après une perfusion (par exemple : apparition de bronchospasmes, œdème de Quincke, hypotension, besoin de médication parentérale ou anaphylaxie), Vectibix doit être définitivement arrêté (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Il est nécessaire de réduire le débit de perfusion chez les patients ayant une réaction liée à la perfusion légère ou modérée (CTCAE v 4.0 grades 1 et 2) pendant toute la durée de cette perfusion. Il est recommandé de maintenir ce débit de perfusion diminué pour toutes les perfusions suivantes.

Des réactions d'hypersensibilité survenues plus de 24 heures après la perfusion ont été rapportées dont un cas d'œdème de Quincke d'issue fatale survenu plus de 24 heures après la perfusion.

Les patients doivent être informés de la possibilité d'apparition tardive d'une réaction d'hypersensibilité et de la nécessité de contacter leur médecin si des symptômes d'une réaction d'hypersensibilité apparaissent.

Autres précautions

Ce médicament contient 0,150 mmol de sodium (ce qui correspond à 3,45 mg de sodium) par ml de solution à diluer. Ceci est à prendre en compte chez les patients ayant un régime sodique contrôlé.

Vectibix en association avec une chimiothérapie à base d'irinotécan, 5-fluorouracile en bolus et leucovorine (IFL)

Les patients recevant Vectibix en association avec le protocole IFL [5-fluorouracile (500 mg/m²) en bolus, leucovorine (20 mg/m²) et irinotécan (125 mg/m²)] ont présenté une incidence élevée de diarrhées sévères (voir rubrique 4.8). Par conséquent, l'administration de Vectibix en association avec le protocole IFL doit être évitée (voir rubrique 4.5).

Vectibix en association avec le bevacizumab et des protocoles de chimiothérapie

Un essai multicentrique, randomisé, en ouvert, mené chez 1053 patients, 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 cancer colorectal métastatique en première ligne. 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 plus grande incidence 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. Une analyse complémentaire des données d'efficacité en fonction du statut *KRAS* n'a pas révélé de sous-groupe de patients bénéficiant de l'association de Vectibix aux chimiothérapies à base d'oxaliplatine ou d'irinotecan et de bevacizumab. Une tendance à la dégradation du taux de survie a été observée avec Vectibix dans le sous-groupe de patients exprimant le *KRAS* type sauvage et inclus dans la cohorte bevacizumab plus oxaliplatine. Cette même tendance à la dégradation du taux de survie a été observée avec Vectibix dans la cohorte bevacizumab plus irinotecan, indépendamment du statut mutationnel *KRAS*. Par conséquent, Vectibix ne doit pas être administré en association avec les chimiothérapies associant du bevacizumab (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Vectibix en association avec une chimiothérapie à base d'oxaliplatine chez les patients atteints d'un CCRm exprimant le *KRAS* muté ou chez lesquels le statut *KRAS* n'a pas été déterminé

L'association de Vectibix avec une chimiothérapie à base d'oxaliplatine est contre-indiquée chez les patients atteints de CCRm présentant une mutation *KRAS* ou chez lesquels le statut *KRAS* n'a pas été déterminé. Lors d'un essai de phase 3 (n=1183, 656 patients avec le statut *KRAS* sauvage et 440 patients avec le statut *KRAS* muté) en première ligne de traitement du CCRm évaluant le panitumumab en association avec une perfusion de 5-fluorouracile, leucovorine et oxaliplatine (FOLFOX) *versus* FOLFOX seul, la survie sans progression et la survie globale ont été plus courtes chez les patients *KRAS* muté ayant reçu le panitumumab et le FOLFOX (n=221) *vs* le FOLFOX seul (n=219).

Le statut mutationnel *KRAS* doit être déterminé par un laboratoire expérimenté utilisant un test validé. Lorsque Vectibix doit être utilisé en association avec un protocole FOLFOX, il est alors recommandé que la détermination du statut mutationnel *KRAS* soit réalisé par un laboratoire qui participe à un programme d'Assurance Qualité Européen *KRAS* ou que le statut de type sauvage soit confirmé par un deuxième test.

Insuffisance rénale aiguë

Une insuffisance rénale aiguë a été observée chez des patients présentant une diarrhée sévère et une déshydratation.

Toxicité oculaire

De rares cas graves de kératite et de kératite ulcéreuse ont été rapportés depuis la commercialisation de Vectibix. Les patients présentant des signes et symptômes évocateurs d'une kératite tels que la survenue ou l'aggravation d'une inflammation de l'œil, de larmoiements, d'une sensibilité à la lumière, d'une vision trouble, d'une douleur oculaire et/ou d'une rougeur oculaire doivent être orientés rapidement vers un ophtalmologue.

Si un diagnostic de kératite ulcéreuse est confirmé, le traitement par Vectibix doit être suspendu ou arrêté. Si le diagnostic de kératite est confirmé, les bénéfices et les risques liés à la poursuite du traitement doivent être soigneusement pris en compte.

Vectibix doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant des antécédents de kératite, de kératite ulcéreuse ou de sécheresse oculaire sévère.

Le port de lentilles de contact est aussi un facteur de risque pour les kératites et les ulcérations cornéennes.

Patients ayant un indice de performance ECOG de 2 traités par Vectibix en association avec une chimiothérapie

Chez les patients ayant un indice de performance ECOG de 2, il est recommandé d'évaluer le rapport bénéfice-risque avant d'instaurer le traitement du CCRm par Vectibix en association avec une chimiothérapie. Un rapport bénéfice-risque positif n'a pas été documenté chez les patients avec un indice de performance ECOG de 2 (voir rubrique 5.1).

Patients âgés

Aucune différence globale en termes de tolérance ou d'efficacité n'a été observée chez les patients âgés (≥ 65 ans) traités par Vectibix en monothérapie. Cependant, une incidence plus élevée d'événements indésirables graves a été rapportée chez les patients âgés traités par Vectibix en association avec une chimiothérapie FOLFIRI ou FOLFOX par rapport aux patients traités par chimiothérapie seule (voir rubrique 4.8).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les données d'une étude d'interactions menée avec Vectibix et l'irinotécan chez des patients atteints d'un CCRm ont montré que la pharmacocinétique de l'irinotécan et de son métabolite actif, le SN-38, n'est pas modifiée lorsque les médicaments sont co-administrés. Les résultats d'une étude comparative croisée ont montré que les protocoles à base d'irinotécan (IFL ou FOLFIRI) n'ont pas d'effet sur la pharmacocinétique du panitumumab.

Vectibix ne doit pas être administré en association avec des chimiothérapies de type IFL ou des chimiothérapies associant du bevacizumab. Une forte incidence de diarrhées sévères a été observée au cours de l'administration du panitumumab en association avec le protocole IFL (voir rubrique 4.4), une augmentation de la toxicité et des cas de décès ont été observés lors de l'association du panitumumab avec la chimiothérapie et le bevacizumab (voir les rubriques 4.4 et 5.1).

L'association de Vectibix avec une chimiothérapie à base d'oxaliplatine est contre-indiquée chez les patients atteints d'un CCRm présentant une mutation *KRAS* ou chez lesquels le statut *KRAS* n'a pas été déterminé. Une survie sans progression et une survie globale plus courtes ont été observées lors d'un essai clinique mené chez des patients *KRAS* muté recevant le panitumumab et le FOLFOX (voir rubriques 4.4 et 5.1).

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de Vectibix chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. L'EGFR est impliqué dans le contrôle du développement prénatal et pourrait s'avérer essentiel à l'organogenèse, à la prolifération et à la différenciation normales de l'embryogenèse. Par conséquent, Vectibix peut présenter un risque potentiel pour le fœtus en cas d'administration chez la femme enceinte.

L'IgG humaine traversant la barrière placentaire, le panitumumab peut être transmis de la mère au fœtus. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des mesures contraceptives efficaces au cours du traitement par Vectibix et pendant les 6 mois qui suivent la dernière administration. Si Vectibix est utilisé pendant la grossesse ou en cas de grossesse survenant au cours du traitement, la patiente devra être avertie des risques potentiels d'interruption de grossesse ou des risques potentiels pour le fœtus.

Les femmes qui débutent une grossesse pendant le traitement par Vectibix sont incitées à s'inscrire dans le Programme de surveillance des grossesses d'Amgen. Les coordonnées figurent à la rubrique 6 de la Notice - Information de l'utilisateur.

Allaitement

Le passage du panitumumab dans le lait maternel n'est pas connu. L'IgG humaine étant sécrétée dans le lait maternel, le panitumumab pourrait l'être également. La possibilité d'absorption et ses conséquences pour le nourrisson après ingestion ne sont pas connues. Il est recommandé aux femmes de ne pas allaiter pendant le traitement par Vectibix et pendant 3 mois après administration de la dernière dose.

Fécondité

Des études conduites chez l'animal ont montré des effets réversibles sur le cycle menstruel et une réduction de la fertilité des singes femelles (voir rubrique 5.3). Le panitumumab peut affecter la capacité d'une femme à être enceinte.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Si les patients présentent des symptômes liés au traitement pouvant modifier leur vision et/ou leur capacité à se concentrer ou à réagir, il est recommandé de ne pas conduire ou d'utiliser des machines jusqu'à ce que les effets disparaissent.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

L'analyse de tous les patients inclus dans les essais cliniques menés dans le CCRm ayant reçu Vectibix en monothérapie et en association avec une chimiothérapie (n = 2 588) montre que les effets indésirables les plus fréquemment rapportés 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). Pour la prise en charge clinique des réactions cutanées, incluant les recommandations de modifications de posologie, voir rubrique 4.4.

Les effets indésirables fréquemment rapportés chez ≥ 20 % des patients sont des troubles gastro-intestinaux [diarrhées (50 %), nausées (41 %), vomissements (27 %), constipation (23%) et douleurs abdominales (23 %)] ; des troubles généraux [fatigue (37%), pyrexie (20%)] ; des troubles du métabolisme et de la nutrition [anorexie (27 %)] ; des infections et infestations [paronychie (20%)] ; et des affections de la peau et du tissu sous-cutané [rash (45 %), dermatite acnéiforme (39 %), prurit (35 %), érythème (30 %) et sécheresse cutanée (22 %)].

Tableau de synthèse des effets indésirables

Les données du tableau ci-dessous décrivent des effets indésirables rapportés lors des essais cliniques chez des patients atteints d'un CCRm et traités par panitumumab en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie (n = 2588). Dans chaque niveau d'incidence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables			
	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000,$ $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000,$ $< 1/1\ 000$)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie	Leucopénie		
Affections cardiaques		Tachycardie	Cyanose	

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables			
	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥1/10 000, <1/1 000)
Affections oculaires	Conjonctivites	Blépharite Croissance des cils Larmolement Hyperhémie oculaire Sécheresse oculaire Prurit oculaire Irritation oculaire	Irritation de la paupière Kératite	Kératite ulcéreuse ¹
Affections gastro-intestinales	Diarrhées Nausées Vomissements Douleur abdominale Stomatite Constipation	Hémorragies rectales Sécheresse buccale Dyspepsie Stomatite aphteuse Chéilite Reflux gastro-oesophagien	Gerçures des lèvres	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue Pyrexie Asthénie Mucite Œdème périphérique	Douleur thoracique Douleurs Frissons	Réaction liées à la perfusion	
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité		Réaction anaphylactique
Infections et infestations	Paronychie	Rash pustuleux Cellulite Folliculite Infection localisée	Infection oculaire Infection des paupières	
Investigations	Perte de poids	Diminution de la magnésémie		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie Anorexie Hypomagnésémie	Hypocalcémie Déshydratation Hyperglycémie Hypophosphatémie		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleurs dorsales	Douleurs dans les membres		
Affections du système nerveux		Céphalées Étourdissements		
Affections psychiatriques	Insomnie	Anxiété		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée Toux	Embolie pulmonaire Epistaxis	Bronchospasme Sécheresse nasale	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Dermatite acnéiforme Rash ² Erythème Prurit Sécheresse cutanée Fissures cutanées Acné Alopécie	Syndrome d'érythrodysestésie palmo-plantaire Ulcères cutanés Escarres Hypertrichose Onychoclasie Onychopathie	Angio-œdème Hirsutisme Ongle incarné Onycholyse	

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables			
	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥1/10 000, <1/1 000)
Affections vasculaires		Thrombose veineuse profonde Hypotension Hypertension Bouffées vasomotrices		

¹ Cet effet indésirable a été rapporté après commercialisation

² Rash comprend les termes communs de toxicité cutanée, desquamation, rash exfoliatif, rash papuleux, rash pruritique, rash érythémateux, rash généralisé, rash maculaire, rash maculo-papuleux, lésions cutanées

Le profil de tolérance de Vectibix en association avec une chimiothérapie est constitué des effets indésirables rapportés avec Vectibix (en monothérapie) et des toxicités reliées au protocole de chimiothérapie. Aucune toxicité nouvelle ni aggravation de toxicités identifiées antérieurement autre que les effets additifs attendus n'ont été observées. Les réactions cutanées ont été les effets indésirables survenant le plus fréquemment chez les patients recevant le panitumumab en association avec une chimiothérapie. Les autres toxicités qui ont été observées à une fréquence plus élevée qu'avec la monothérapie sont notamment hypomagnésémie, diarrhée et stomatite. Ces toxicités ont rarement nécessité l'arrêt de Vectibix ou de la chimiothérapie.

Description des effets indésirables sélectionnés

Affections gastro-intestinales

Les diarrhées décrites ont été d'intensité légère à modérée. Une diarrhée sévère (NCI-CTC grades 3 et 4) a été rapportée chez 2 % des patients traités par Vectibix en monothérapie et chez 17 % des patients recevant Vectibix en association avec une chimiothérapie.

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez les patients présentant des diarrhées et une déshydratation (voir rubrique 4.4).

Réactions liées à la perfusion

Sur l'ensemble des essais cliniques, les réactions liées à la perfusion (survenant dans les 24 heures après une perfusion), pouvant inclure des symptômes/signes tels que des frissons, une fièvre ou une dyspnée, ont été rapportés chez 3% des patients traités par Vectibix, parmi lesquels moins de 1% étaient sévères (NCI-CTC grades 3 et 4).

Un cas d'œdème de Quincke d'issue fatale a été rapporté chez un patient atteint d'un carcinome métastatique squameux et récurrent de la tête et du cou traité par Vectibix lors d'un essai clinique. Cet événement est survenu lors de la réintroduction du Vectibix, suite à un premier épisode d'œdème de Quincke; ces deux événements sont survenus plus de 24 heures après l'administration (voir rubriques 4.3 et 4.4). Des réactions d'hypersensibilité survenant plus de 24 heures après une perfusion ont aussi été rapportées après commercialisation.

Pour la prise en charge clinique des réactions liées à la perfusion, voir rubrique 4.4.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

L'éruption cutanée est apparue le plus fréquemment sur le visage, le haut de la poitrine et le dos, mais a pu s'étendre aux extrémités. Suite à l'apparition de réactions cutanées et sous-cutanées sévères, des complications infectieuses telles que la septicémie, fatales dans de rares cas, des cellulites infectieuses ainsi que des abcès locaux nécessitant des incisions et un drainage ont été rapportés. Le délai médian

d'apparition du premier symptôme de réaction dermatologique a été de 10 jours, et le délai médian de résolution après la dernière dose de Vectibix a été de 28 jours.

L'inflammation périunguéale a été associée à un gonflement des replis cutanés latéraux des orteils et des doigts.

Les réactions dermatologiques (incluant les affections unguéales), observées chez des patients traités par Vectibix ou autres inhibiteurs de l'EGFR, sont connues pour être associées aux effets pharmacologiques du traitement.

Dans l'ensemble des essais cliniques, des réactions cutanées ont été observées chez 93 % des patients recevant Vectibix en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie (n = 2 588). Ces événements se présentaient essentiellement en rash et dermatite acnéiforme et ont été généralement de sévérité légère à modérée. Des réactions cutanées sévères (NCI-CTC grade 3) et des réactions cutanées engageant le pronostic vital (NCI-CTC grade 4) ont été rapportées respectivement chez 34 % et chez moins de 1 % des patients recevant Vectibix en association avec une chimiothérapie (n = 1 536).

Pour la prise en charge clinique des réactions cutanées, incluant les recommandations de modifications posologiques, voir rubrique 4.4.

Des cas de nécrose cutanée ont été rapportés après la commercialisation.

Population pédiatrique

Il n'existe pas de données chez l'enfant et Vectibix ne doit pas être utilisé chez les patients âgés de moins de 18 ans.

Autres populations particulières

Aucune différence globale en termes de tolérance ou d'efficacité n'a été observée chez les patients âgés (≥ 65 ans) traités par Vectibix en monothérapie. Cependant, une incidence plus élevée d'événements indésirables graves a été rapportée chez les patients âgés traités par Vectibix en association avec une chimiothérapie FOLFIRI (45% vs 37%) ou FOLFOX (52% vs 37%) par rapport aux patients traités par chimiothérapie seule (voir rubrique 4.4). Les événements indésirables graves dont l'incidence a le plus augmenté ont été les diarrhées chez les patients traités par Vectibix en association avec FOLFOX ou FOLFIRI, et les déshydratations et embolies pulmonaires lorsque les patients étaient traités par Vectibix en association avec FOLFIRI.

Toxicité oculaire

Des cas non graves de kératite ont été rapportés chez 0,2 à 0,7 % des patients au cours des essais cliniques. De rares cas graves de kératite et de kératite ulcéreuse ont été rapportés depuis la commercialisation (voir rubrique 4.4).

La tolérance de Vectibix n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

4.9 Surdosage

Les essais cliniques ont évalué des doses allant jusqu'à 9 mg/kg. Des cas de surdosage ont été rapportés à des doses allant jusqu'à environ deux fois la dose thérapeutique recommandée (12 mg/kg). Les effets indésirables observés ont été une toxicité cutanée, des diarrhées, une déshydratation, une fatigue ; ils ont été cohérents avec le profil de tolérance de la dose recommandée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux, code ATC : L01XC08

Mécanisme d'action

Le panitumumab est un anticorps monoclonal IgG2 recombinant entièrement humain se liant avec une grande affinité et spécificité à l'EGFR humain. L'EGFR est une glycoprotéine transmembranaire, membre d'une sous-famille de récepteurs à tyrosine kinase de type I comprenant l'EGFR (HER1/c-ErbB-1), HER2, HER3, et HER4. L'EGFR favorise le développement cellulaire des tissus épithéliaux normaux, tels que la peau et les follicules pileux, et est exprimé sur un grand nombre de cellules tumorales.

Le panitumumab se fixe au domaine de liaison du ligand de l'EGFR et inhibe l'autophosphorylation du récepteur induite par tous les ligands connus de l'EGFR. La fixation du panitumumab à l'EGFR a pour effet l'internalisation du récepteur, l'inhibition du développement cellulaire, l'induction d'une apoptose et la diminution de la production d'interleukine 8 et du facteur de croissance endothélial vasculaire.

Le gène *KRAS* (Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homologue) code pour une petite protéine liée au GTP, impliquée dans la transduction du signal. Différents stimuli, incluant celui de l'EGFR, activent la protéine *KRAS* qui stimule alors d'autres protéines intracellulaires entraînant ainsi la prolifération cellulaire, la survie cellulaire et l'angiogénèse.

Les mutations constitutives du gène *KRAS* sont observées fréquemment dans différentes tumeurs humaines et sont impliquées à la fois dans l'oncogénèse et la progression tumorale.

Effets pharmacodynamiques

Les tests *in vitro* et les études animales *in vivo* ont mis en évidence que le panitumumab inhibe le développement et la survie des cellules tumorales exprimant l'EGFR. Aucun effet anti-tumoral du panitumumab n'a été observé sur les xénogreffes tumorales humaines n'exprimant pas l'EGFR. L'ajout du panitumumab à une radiothérapie, une chimiothérapie ou à d'autres agents de thérapie ciblée, dans les études animales, a entraîné une augmentation des effets anti-tumoraux par rapport à la chimiothérapie ou aux agents thérapeutiques ciblés utilisés seuls.

Les réactions dermatologiques (incluant les affections unguéales), observées chez des patients traités par Vectibix ou autres inhibiteurs de l'EGFR, sont connues pour être associées aux effets pharmacologiques du traitement (voir rubriques 4.2 et 4.8). La sévérité des réactions dermatologiques est souvent corrélée à l'efficacité clinique de l'inhibiteur de l'EGFR. Il est recommandé de réévaluer l'effet du traitement pour les patients qui n'ont pas développé de toxicité cutanée après 2-4 cycles de thérapie.

Immunogénicité

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un potentiel d'immunogénicité. Les données sur l'apparition d'anticorps dirigés contre le panitumumab ont été évaluées par deux tests immunologiques de dépistage différents pour la détection d'anticorps anti-panitumumab (un test ELISA qui détecte les anticorps de forte affinité, et un test immunologique Biosensor qui détecte à la fois les anticorps de forte et de faible affinité). Chez les patients ayant une sérologie positive à l'un des tests immunologiques de dépistage, un dosage biologique *in vitro* a été réalisé pour détecter les anticorps neutralisants.

En monothérapie :

- L'incidence d'anticorps anti-panitumumab (en excluant les patients qui étaient positifs avant la première administration et les patients présentant une positivité transitoire) a été inférieure à 1 % avec la méthode ELISA avec dissociation par l'acide et de 3,8 % avec le test Biacore ;
- L'incidence d'anticorps neutralisants (en excluant les patients qui étaient positifs avant la première administration et les patients présentant une positivité transitoire) a été inférieure à 1 % ;
- En comparaison avec les patients n'ayant pas développé d'anticorps, aucun lien n'a été observé entre la présence d'anticorps dirigés contre le panitumumab et la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance du traitement.

En association avec une chimiothérapie à base d'irinotécan ou d'oxaliplatine :

- L'incidence d'anticorps anti-panitumumab (en excluant les patients qui étaient positifs avant la première administration) a été de 1,0 % avec la méthode ELISA avec dissociation par l'acide et inférieure à 1 % avec le test Biacore ;
- L'incidence d'anticorps neutralisants (en excluant les patients qui étaient positifs avant la première administration) a été inférieure à 1 % ;
- Aucun signe de modification du profil de tolérance n'a été observé chez les patients qui étaient positifs pour les anticorps anti-panitumumab.

La détection de la formation d'anticorps dépend de la sensibilité et de la spécificité des tests.

L'incidence observée d'un test positif aux anticorps peut être influencée par plusieurs facteurs dont la méthodologie du dosage, la manipulation de l'échantillon, le moment du prélèvement de l'échantillon, les traitements concomitants et la maladie sous-jacente. Par conséquent, la comparaison entre les incidences d'anticorps dirigés contre les autres produits peut induire en erreur.

Efficacité clinique en monothérapie

L'efficacité de Vectibix en monothérapie chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique (CCRM) avec progression de la maladie pendant ou après la chimiothérapie a été étudiée lors d'un essai clinique contrôlé randomisé (463 patients) et lors d'essais ouverts à un seul bras (384 patients).

Un essai international, randomisé, contrôlé, a été réalisé chez 463 patients atteints de cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR après échec confirmé des protocoles incluant de l'oxaliplatine et de l'irinotécan. Les patients ont été randomisés 1 : 1 afin de recevoir soit Vectibix à une dose de 6 mg/kg une fois toutes les deux semaines plus des soins palliatifs (SP) (hors chimiothérapie), soit des soins palliatifs seuls. Les patients étaient traités jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable. Dès progression de la maladie, les patients avec SP seuls étaient éligibles pour passer vers une étude complémentaire et recevoir Vectibix à une dose de 6 mg/kg une fois toutes les deux semaines.

Sur les 463 patients, 63 % étaient de sexe masculin. L'âge médian était de 62 ans (de 27 à 83 ans), et 99 % étaient caucasiens. Trois cent quatre-vingt seize patients (86 %) avaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1. Soixante-sept pour cent des patients étaient atteints de cancer du colon et 33 % d'un cancer du rectum.

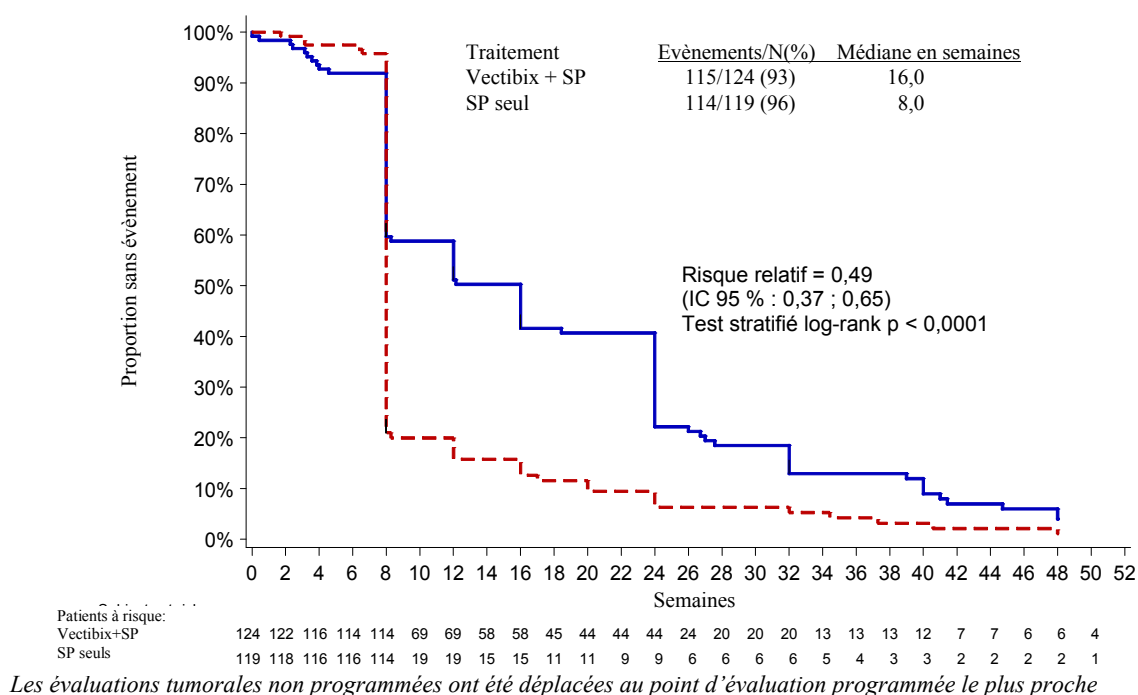
Le critère principal a été la survie sans progression (SSP). Dans une analyse avec ajustement des biais potentiels dus à des évaluations non programmées, le taux de progression de la maladie ou de mortalité chez les patients traités par Vectibix a été réduit de 40 % par rapport aux patients traités par SP [Risque relatif = 0,60 (IC 95 % : 0,49 ; 0,74), log-rank stratifié, $p < 0,0001$]. Aucune différence de durée médiane de survie sans progression n'a été observée, plus de 50 % des patients ayant progressé avant la première visite programmée dans les deux groupes de traitement.

Une analyse rétrospective de cette étude a été réalisée en fonction du statut *KRAS* type sauvage *versus* *KRAS* muté. Le statut mutationnel *KRAS* a été déterminé par l'analyse du tissu tumoral conservé dans la paraffine.

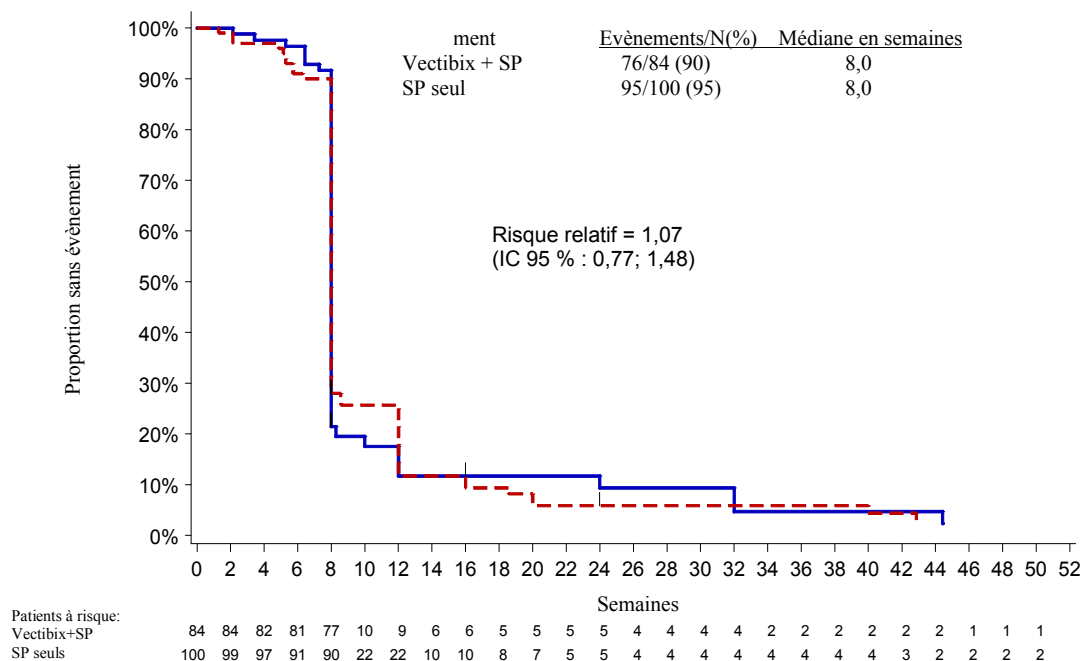
La présence des sept plus fréquentes mutations constitutives des codons 12 et 13 (Gly12Asp, Gly12Ala, Gly12Val, Gly12Ser, Gly12Arg, Gly12Cys et Gly13Asp) du gène *KRAS* ont été analysées en utilisant une réaction en chaîne de la polymérase (PCR) allèle-spécifique. Cette analyse a été faite à partir d'échantillons de tumeur obtenus lors de la première résection de cancer colorectal. Cent quatre-vingt-quatre patients des 427 (92 %) évaluable pour le statut *KRAS* présentaient des mutations. Dans une analyse avec ajustement des biais potentiels dus à des évaluations non programmées, le risque relatif de la SSP a été de 0,49 (IC 95 % : 0,37 ; 0,65) en faveur du panitumumab dans le groupe *KRAS* non muté et de 1,07 (IC 95 % : 0,77 ; 1,48) dans le groupe *KRAS* muté. La différence de SSP médiane dans le groupe *KRAS* non muté a été de 8 semaines. Le taux de survie sans progression à la première visite programmée (semaine 8) dans le groupe *KRAS* non muté a été de 59,7 % pour le bras Vectibix plus SP et de 21,0 % pour le bras SP seul, soit une différence de 38,7 % [IC 95 % : 27,4 ; 50,0]. La différence de SSP médiane dans le groupe *KRAS* muté a été de 0 semaines. Le taux de survie sans progression à la première visite programmée (semaine 8) dans le groupe *KRAS* muté a été de 21,4 % dans le bras Vectibix plus SP et de 28,0 % dans le bras SP seuls, soit une différence de -6,6 % [IC 95 % : -19,0 ; 5,9]. Aucune différence de la survie globale n'a été observée entre les deux groupes. Dans le groupe *KRAS* non muté, le taux de réponse a été de 17 % dans le bras panitumumab et de 0 % dans le bras SP. Dans le groupe *KRAS* muté, aucune réponse n'a été observée dans aucun des deux bras de traitement. Les taux de stabilisation de la maladie du groupe *KRAS* non muté ont été de 34 % dans le bras panitumumab et de 12 % dans le bras SP. Les taux de stabilisation de la maladie du groupe *KRAS* muté ont été de 12 % dans le bras panitumumab et de 8 % dans le bras SP. Le taux de réponse (selon l'évaluation de l'investigateur) des patients qui, après progression dans le bras SP seuls, étaient passés au panitumumab a été de 22 % (IC 95 % : 14,0 ; 31,9) dans le groupe *KRAS* non muté et de 0 % (IC 95 % : 0,0 ; 4,3) dans le groupe muté.

SSP – Patients avec et sans mutation *KRAS*

KRAS non muté



KRAS muté



Les évaluations tumorales non programmées ont été déplacées au point d'évaluation programmée le plus proche

Efficacité clinique en association avec une chimiothérapie

Synthèse des principaux résultats d'efficacité dans les études pivots : Vectibix en association avec une chimiothérapie.

	Première ligne CCRm FOLFOX ± Vectibix KRAS type sauvage		Seconde ligne CCRm FOLFIRI ± Vectibix KRAS type sauvage	
	Pmab (n = 325)	Contrôle (n = 331)	Pmab (n = 303)	Contrôle (n = 294)
Statut KRAS déterminé	93 %		91 %	
Taux de réponse	57 %	48 %	36 %	10 %
Risque relatif de la SSP (IC 95 %)	0,799 (0,674 ; 0,946) p = 0,0092		0,820 (0,692 ; 0,972) p = 0,0231	
Médiane de la SSP (mois) (IC 95 %)	10,0 (9,3 ; 11,4)	8,6 (7,5 ; 9,5)	6,7 (5,8 ; 7,4)	4,9 (3,8 ; 5,5)
Bénéfice absolu (mois)	1,4		1,8	
Risque relatif de la SG (IC 95 %)	0,878 (0,728 ; 1,058) p = 0,1710		0,922 (0,775 ; 1,098) p = 0,3660	
Médiane de la SG (mois) (IC 95 %)	23,9 (20,3 ; 27,7)	19,7 (17,6 ; 22,7)	14,5 (13,0 ; 16,1)	12,5 (11,2 ; 14,2)
Bénéfice absolu (mois)	4,2		2,0	

En première ligne en association avec FOLFOX

L'efficacité de Vectibix en association avec l'oxaliplatine, le 5-fluorouracile (5-FU) et la leucovorine (FOLFOX) a été évaluée dans un essai randomisé, contrôlé, mené chez 1 183 patients atteints d'un CCRm, dans lequel le critère d'évaluation principal était la survie sans progression (SSP). Les autres critères d'évaluation étaient la survie globale (SG), le taux de réponse objective (RO), le temps jusqu'à la réponse, le délai jusqu'à progression (DP) et la durée de la réponse. Une analyse prospective a été effectuée en fonction du statut *KRAS* qui était évaluable chez 93% des patients. Une synthèse des résultats chez les patients atteints d'un CCRm exprimant le *KRAS* type sauvage est présentée dans le tableau ci-dessus.

Dans une analyse covariée exploratoire des patients ayant un indice de performance ECOG de 2 (n = 40), une SSP médiane plus courte a été observée dans le bras panitumumab plus FOLFOX (4,8 mois) par rapport au bras FOLFOX seul (7,5 mois), (risque relatif 1,800 ; IC 95 % : 0,879 ; 3,686 ; $p = 0,1060$). Chez les patients ayant un indice de performance ECOG de 0 ou 1 (n = 616), la médiane de SSP a été de 10,8 mois dans le bras panitumumab plus FOLFOX et de 8,7 mois dans le bras FOLFOX seul (risque relatif 0,762 ; IC 95 % : 0,640 ; 0,907 ; $p = 0,0022$).

Chez les patients présentant un CCRm avec statut *KRAS* type sauvage (n = 656), la SSP médiane estimée a été de 10,0 mois (IC 95 % : 9,3 ; 11,4) dans le bras panitumumab plus FOLFOX et de 8,6 mois (IC 95 % : 7,5 ; 9,5) dans le bras FOLFOX seul, soit une différence absolue de 1,4 mois. La SSP a été significativement améliorée dans le bras panitumumab plus FOLFOX par rapport au bras FOLFOX seul ($p = 0,0092$). Dans les analyses primaires, le taux de SSP estimé (IC 95 %) à douze (12) mois a été de 45 % (39 % ; 51 %) dans le bras panitumumab plus FOLFOX et de 33 % (28 % ; 39 %) dans le bras FOLFOX seul.

La médiane de SG estimée a été de 23,9 mois (IC 95 % : 20,3 ; 27,7) dans le bras panitumumab plus FOLFOX et de 19,7 mois (IC 95 % : 17,6 ; 22,7) dans le bras FOLFOX seul, soit une différence absolue de 4,2 mois. La différence n'a pas atteint la significativité statistique ($p = 0,1710$). Le risque relatif a été de 0,878 (IC 95 % : 0,728 ; 1,058) en faveur du bras panitumumab plus FOLFOX. Dans les analyses primaires, le taux de SG estimé (IC 95 %) à vingt-quatre (24) mois a été de 49 % (43 % ; 55 %) dans le bras panitumumab plus FOLFOX et de 40 % (35 % ; 46 %) dans le bras FOLFOX seul.

Une chimiothérapie ultérieure (irinotécan, oxaliplatine ou fluoropyrimidine) a été administrée chez 191 patients (59 %) du bras panitumumab plus FOLFOX et 214 patients (65 %) du bras FOLFOX seul. Un traitement anti-EGFR ultérieur a été administré chez 42 patients (13 %) du bras panitumumab plus FOLFOX et 84 patients (25 %) du bras FOLFOX seul. Le délai médian jusqu'à la chimiothérapie ultérieure a été de 11,5 mois dans le bras panitumumab plus FOLFOX et de 10,0 mois dans le bras FOLFOX seul. Le délai médian jusqu'au traitement anti-EGFR a été de 21,5 mois (panitumumab plus FOLFOX) et 15,6 mois (FOLFOX seul). Le rôle du traitement anti-EGFR ou de la chimiothérapie ultérieure(e) dans l'effet du traitement sur la SG estimée est inconnu.

En termes de réponse tumorale objective, qui était également un critère secondaire, il y a eu 181 répondeurs (57 %) (IC 95 % : 51 % ; 63 %) dans le bras panitumumab plus FOLFOX et 154 répondeurs (48 %) (IC 95 % : 42 % ; 53 %) dans le bras FOLFOX seul. L'odds ratio a été de 1,47 (IC 95 % : 1,07 ; 2,04) en faveur du bras panitumumab plus FOLFOX. Une stabilisation de la maladie a été observée chez 91 patients (29 %) du bras panitumumab plus FOLFOX et 117 patients (36 %) du bras FOLFOX seul.

Le délai de réponse moyen estimé (ET) chez les patients répondeurs a été de 2,3 (0,9) mois (panitumumab plus FOLFOX) *versus* 2,7 (1,3) mois (FOLFOX seul). La durée de la réponse a été plus longue dans le bras panitumumab plus FOLFOX (médiane 11,1 mois [IC 95 % : 9,5 ; 13,0]) que dans le bras FOLFOX seul (médiane 8,8 mois [IC 95 % : 7,8 ; 9,7]). Le délai jusqu'à la progression de la maladie a également été plus long dans le bras panitumumab plus FOLFOX (médiane 10,8 mois [IC 95 % 9,4 ; 12,4]) que dans le bras FOLFOX seul (médiane 9,2 mois [IC à 95 % 7,7 ; 9,9]) ; risque relatif 0,774), en faveur du bras panitumumab plus FOLFOX.

Dans une analyse covariée exploratoire des patients ayant un indice de performance ECOG de 2 (n = 40), une SG médiane plus courte a été observée dans le bras panitumumab plus FOLFOX (7,0 mois) par rapport au bras FOLFOX seul (11,7 mois) (risque relatif 1,589 ; IC 95 % : 0,800 ; 3,157, $p = 0,1850$). Chez les patients ayant un indice de performance ECOG de 0 ou 1 (n = 616), la médiane de SG a été de 25,8 mois dans le bras panitumumab plus FOLFOX et de 20,6 mois dans le bras FOLFOX seul (risque relatif 0,837 ; IC 95 % : 0,690 ; 1,017 ; $p = 0,0735$).

Dans une analyse post-hoc des données finales, le taux de résection complète chez les sujets qui présentaient à l'inclusion des métastases uniquement hépatiques était de 27,9 % (IC 95 % : 17,2 ; 40,8) dans le bras panitumumab plus FOLFOX et de 17,5 % (IC 95 % : 8,8 ; 29,9) dans le bras FOLFOX seul.

Chez les patients atteints d'un CCRm avec *KRAS* muté (n = 440), la SSP a été plus courte ($p = 0,0194$) chez les patients recevant Vectibix en association avec le protocole FOLFOX (7,4 mois ; IC 95 % : 6,9 ; 8,1) que chez ceux qui recevaient FOLFOX seul (9,2 mois ; IC 95 % : 8,1 ; 9,9). La SG médiane estimée a été plus courte ($p = 0,14$) chez les patients recevant Vectibix en association avec FOLFOX (15,5 mois ; IC 95 % : 13,1 ; 17,6) que chez ceux qui recevaient FOLFOX seul (19,2 mois ; IC 95 % : 16,5 ; 21,7) (voir rubriques 4.4 et 4.5). Vectibix est indiqué uniquement dans le traitement du CCRm avec *KRAS* type sauvage.

En seconde ligne en association avec FOLFIRI

L'efficacité de Vectibix en association avec l'irinotécan, le 5-fluorouracile (5-FU) et la leucovorine (FOLFIRI) a été évaluée dans un essai randomisé, contrôlé, mené chez 1 186 patients atteints d'un CCRm, dans lequel les critères d'évaluation principaux étaient la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP). Les autres critères d'évaluation étaient le taux de réponse objective (RO), le temps jusqu'à la réponse, le délai jusqu'à progression (DP) et la durée de la réponse. Une analyse prospective a été effectuée en fonction du statut *KRAS* tumoral qui était évaluable chez 91% des patients. Une synthèse des résultats chez les patients atteints d'un CCRm exprimant *KRAS* type sauvage est présentée dans le tableau ci-dessus.

Chez les patients atteints d'un CCRm avec un statut *KRAS* type sauvage (n = 597), une différence significative de la SSP en faveur du panitumumab a été démontrée ($p = 0,0231$). La SSP médiane estimée a été de 6,7 mois (IC 95 % : 5,8 ; 7,4) dans le bras panitumumab plus FOLFIRI et de 4,9 mois (IC 95 % : 3,8 ; 5,5) dans le bras FOLFIRI seul, soit une différence absolue de 1,8 mois. Le risque relatif a été de 0,820 (IC 95 % : 0,692 ; 0,972) en faveur du bras panitumumab plus FOLFIRI. Dans les analyses primaires, le taux de SSP estimé (IC 95 %) à six (6) mois a été de 56 % (49 % ; 62 %) dans le bras panitumumab plus FOLFIRI et de 41 % (34 % ; 47 %) dans le bras FOLFIRI seul.

La SG médiane estimée a été de 14,5 mois (IC à 95 % : 13,0 ; 16,1) dans le bras panitumumab plus FOLFIRI et de 12,5 mois (IC 95 % : 11,2 ; 14,2) dans le bras FOLFIRI seul, soit une différence absolue de 2,0 mois. La différence en termes de SG n'a pas atteint la significativité statistique ($p = 0,3660$). Le risque relatif a été de 0,922 (IC 95 % : 0,775 ; 1,098) en faveur du bras panitumumab plus FOLFIRI. Dans les analyses primaires, le taux de SG estimé (IC à 95 %) à douze (12) mois a été de 59 % (53 % ; 64 %) dans le bras panitumumab plus FOLFIRI et de 53 % (47 %, 59 %) dans le bras FOLFIRI seul. Dans les analyses primaires, le taux de SG estimé (IC 95 %) à dix-huit (18) mois a été de 40 % (35 % ; 46 %) dans le bras panitumumab plus FOLFIRI et de 33 % (27 %, 39 %) dans le bras FOLFIRI seul. Une chimiothérapie ultérieure (irinotécan, oxaliplatine ou fluoropyrimidine) a été administrée chez 160 patients (53 %) du bras panitumumab plus FOLFIRI et 148 patients (50 %) du bras FOLFIRI seul. Un traitement anti-EGFR ultérieur a été administré chez 38 patients (13 %) du bras panitumumab plus FOLFIRI et 101 patients (34 %) du bras FOLFIRI seul. Le délai médian jusqu'à la chimiothérapie ultérieure a été de 10,9 mois dans le bras panitumumab plus FOLFIRI et de 7,8 mois dans le bras FOLFIRI seul. Le délai médian jusqu'au traitement anti-EGFR a été de 12,4 mois (panitumumab plus FOLFIRI) et de 7,9 mois (FOLFIRI seul). Le rôle du traitement anti-EGFR ou de la chimiothérapie ultérieur(e) dans l'effet du traitement sur la SG estimée est inconnu.

Le taux de réponse objective a été de 36 % chez les patients recevant le panitumumab plus FOLFIRI et de 10 % chez les patients recevant le protocole FOLFIRI seul. L'odds ratio de la réponse objective a été de 5,50 (IC 95 % : 3,32 ; 8,87) en faveur du bras panitumumab plus FOLFIRI. Une stabilisation de la maladie a été observée chez 114 patients (38 %) du bras panitumumab plus FOLFIRI et 157 patients (55 %) du bras FOLFIRI seul.

Le délai de réponse moyen estimé (ET) chez les patients répondeurs a été de 2,8 (1,6) mois (panitumumab plus FOLFOX) *versus* 3,3 (1,4 mois) (FOLFOX seul). La durée de la réponse a été plus longue dans le bras panitumumab plus FOLFIRI (médiane 7,6 mois [IC 95 % : 6,7 ; 9,4]) que dans le bras FOLFIRI seul (médiane 6,6 mois [IC 95 % : 5,7 ; 10,4]). Le délai jusqu'à la progression de la maladie a également été plus long dans le bras panitumumab plus FOLFIRI (médiane 7,3 mois [IC 95 % : 5,9 ; 7,5]) que dans le bras FOLFIRI seul (médiane 5,3 mois [IC 95 % : 3,9 ; 5,7]) ; risque relatif 0,683) en faveur du bras panitumumab plus FOLFIRI. Au total, dix huit (18 %) des patients recevant le panitumumab (n = 115) avaient reçu un traitement antérieur par le bevacizumab. La SSP et le taux de réponse ont été similaires quels que soient les antécédents de traitement par le bevacizumab.

Chez les patients atteints d'un CCRm avec *KRAS* muté (n = 486), aucune différence significative en termes de SSP (RR (IC 95 %) : 0,95 (0,78 ; 1,14) et de SG (RR (IC à 95 %) : 0,93 (0,77 ; 1,13) n'a été observée entre les bras de traitement. Vectibix est indiqué uniquement dans le traitement du CCRm avec un *KRAS* type sauvage.

En première ligne en association avec du bevacizumab et une chimiothérapie à base d'oxaliplatine ou d'irinotécan

Dans un essai clinique randomisé, contrôlé, en ouvert, une chimiothérapie (oxaliplatine ou irinotécan) et du bevacizumab ont été administrés avec ou sans panitumumab, en traitement de première ligne des patients atteints de cancer colorectal métastatique (n = 1053 [n = 823 dans la cohorte oxaliplatine, n = 230 dans la cohorte irinotécan]). Le traitement par panitumumab a été interrompu en raison d'une réduction significative de la survie sans progression chez les patients du bras panitumumab, observée à l'occasion d'une analyse intermédiaire.

L'objectif principal de l'étude était la comparaison de la SSP dans la cohorte oxaliplatine. Lors de l'analyse finale, le risque relatif de SSP était de 1,27 (IC 95% : 1,06 ; 1,52). La médiane de SSP était de 10,0 (IC 95% : 8,9 ; 11,0) et 11,4 (IC 95% : 10,5 ; 11,9) mois respectivement dans les bras avec et sans panitumumab. Une augmentation de la mortalité dans le bras panitumumab a été observée. Le risque relatif pour la survie globale était 1,43 (IC 95% : 1,11 ; 1,83). La médiane de survie globale était de 19,4 (IC 95% : 18,4 ; 20,8) et 24,5 (IC 95% : 20,4 ; 24,5) respectivement dans les bras avec et sans panitumumab.

Une analyse complémentaire des données d'efficacité en fonction du statut *KRAS* n'a pas révélé de sous-groupe de patients bénéficiant de l'association de Vectibix aux chimiothérapies à base d'oxaliplatine ou d'irinotécan et de bevacizumab. Pour les patients présentant un gène *KRAS* de type sauvage et faisant partie de la cohorte oxaliplatine le risque relatif de SSP était de 1,36 (IC 95% : 1,04 ; 1,77). Pour les patients présentant un gène *KRAS* muté, le risque relatif de SSP était de 1,25 avec (IC 95% : 0,91 ; 1,71). Les résultats de la survie globale en faveur du bras de contrôle ont été observés chez les patients présentant un gène *KRAS* type sauvage appartenant à la cohorte oxaliplatine (Risque relatif : 1,89, IC 95% : 1,30 ; 2,75). Une tendance à la dégradation du taux de survie a également été observée avec le panitumumab dans la cohorte de l'irinotécan, indépendamment du statut mutationnel *KRAS*. Globalement, le traitement par panitumumab combiné aux chimiothérapies standard et le bevacizumab est associé à un profil bénéfice-risque défavorable, quel que soit le statut mutationnel du gène *KRAS*.

Ce médicament a obtenu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle. Cela signifie que des données complémentaires sur ce médicament sont attendues, en particulier des données confirmant l'effet chez les patients présentant une tumeur *KRAS* non mutée, qui repose actuellement sur une analyse rétrospective. Des données supplémentaires sont également attendues concernant les effets sur la SSP du panitumumab en association avec la chimiothérapie chez les patients présentant une tumeur

KRAS non mutée. Des études évaluant cet effet sont actuellement en cours. Chaque année, l'agence européenne des médicaments (EMA) évaluera les nouvelles données et le résumé des caractéristiques du produit (RCP) sera mis à jour si nécessaire.

Population pédiatrique

L'Agence européenne du médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Vectibix dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le cancer colorectal. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Vectibix administré en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie présente des propriétés pharmacocinétiques non linéaires.

Après une administration unique de panitumumab en perfusion d'une heure, l'aire sous la courbe (ASC) a été augmentée plus que proportionnellement à la dose. La clairance (CL) du panitumumab est descendue de 30,6 à 4,6 ml/jour/kg pour des doses augmentées de 0,75 à 9 mg/kg. Cependant, à des doses supérieures à 2 mg/kg, l'ASC du panitumumab augmente presque proportionnellement à la dose.

Après administration de la dose recommandée (6 mg/kg une fois toutes les 2 semaines pendant une perfusion d'une heure), les concentrations de panitumumab ont atteint leur état d'équilibre après la troisième injection avec un pic moyen (\pm DS) et un point minimal respectivement de 213 ± 59 et de 39 ± 14 μ g/ml. L'ASC moyenne (\pm DS) et la clairance ont été respectivement de 1306 ± 374 μ g•jour/ml et de $4,9 \pm 1,4$ ml/kg/jour. La demi-vie d'élimination a été approximativement de 7,5 jours (3,6 à 10,9 jours).

Une analyse pharmacocinétique de population a été effectuée afin d'étudier les effets potentiels de co-variables sélectionnées sur les propriétés pharmacocinétiques du panitumumab. Les résultats suggèrent que l'âge (de 21 à 88 ans), le sexe, l'ethnie, les fonctions hépatiques et rénales, les agents chimiothérapeutiques et l'intensité de coloration de l'EGFR (1+, 2+, 3+) sur la membrane des cellules tumorales n'ont eu aucun impact observable sur la pharmacocinétique du panitumumab.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, aucune étude pharmacocinétique du panitumumab n'a été réalisée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les effets secondaires observés chez l'animal à des niveaux d'exposition similaires à l'exposition clinique et présentant un intérêt clinique potentiel ont été :

Les rashes et les diarrhées, principales observations des études de toxicité à doses répétées, allant jusqu'à 26 semaines, sur des singes *Cynomolgus*. Ces résultats ont été observés à des doses approximativement équivalentes à celle recommandée chez l'homme et ont été réversibles à l'arrêt de l'administration du panitumumab. Les rashes et les diarrhées observés chez les singes sont considérés comme reliés à l'action pharmacologique du panitumumab et sont cohérents avec les toxicités observées avec d'autres inhibiteurs anti-EGFR.

Aucune étude de mutagénèse et carcinogénèse du panitumumab n'a été effectuée.

Les études animales ne sont pas suffisantes pour déterminer les effets délétères sur le développement embryo-fœtal, les niveaux d'exposition fœtale au panitumumab n'ayant pas été étudiés. Le panitumumab a été responsable d'avortements et/ou de morts fœtales chez le singe *Cynomolgus* lors de son administration pendant la période d'organogénèse, à des doses approximativement équivalentes à la dose recommandée chez l'Homme.

Aucune étude fondamentale sur la fertilité masculine n'a été menée. Néanmoins, l'observation microscopique des organes de reproduction masculins lors d'études de toxicité à doses répétées chez le singe *Cynomolgus*, à des doses approximativement 5 fois supérieures à la dose humaine exprimées en mg/kg, n'a révélé aucune différence avec les singes mâles contrôles. Les études de fertilité chez les femelles *Cynomolgus* ont montré que le panitumumab est susceptible d'allonger les cycles menstruels et/ou de provoquer des aménorrhées et de diminuer le taux de grossesses survenues pour toutes les doses évaluées.

Aucune étude animale du panitumumab sur le développement pré- et postnatal n'a été menée. Avant de commencer le traitement par Vectibix, les patients devront être prévenus des risques potentiels du panitumumab sur le développement pré- et postnatal.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Trihydrate d'acétate de sodium
Acide acétique glacial (pour ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux cités en rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Vectibix ne contient aucun conservateur antimicrobien ou agent bactériostatique. Le produit doit être utilisé immédiatement après dilution. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de stockage avant l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur, et ne doivent pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C. Ne pas congeler la solution diluée.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du produit dilué, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon à usage unique (en verre de Type I), avec bouchon élastomère, fermeture en aluminium et capuchon en plastique flip-off.

Un flacon contient : 100 mg de panitumumab dans 5 ml, 200 mg de panitumumab dans 10 ml, ou 400 mg de panitumumab dans 20 ml de solution à diluer pour perfusion.

Boîte de 1 flacon contenant 5 ml.
Boîte de 1 flacon contenant 10 ml.
Boîte de 1 flacon contenant 20 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Vectibix doit être dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %, par un professionnel de santé dans des conditions d'asepsie. Ne pas secouer ni agiter vigoureusement le flacon. Ne pas administrer Vectibix si vous observez une décoloration. Prélever la quantité nécessaire de Vectibix pour une dose de 6 mg/kg. Diluer dans un volume total de 100 ml. La concentration finale ne doit pas dépasser 10 mg/ml. Les doses supérieures à 1000 mg doivent être diluées dans 150 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (voir rubrique 4.2). La solution diluée doit être mélangée délicatement par retournement, ne pas agiter.

Aucune incompatibilité n'a été observée entre Vectibix et la solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % dans les poches en PVC ou en polyoléfine.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Pays-Bas

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/07/423/001
EU/1/07/423/002
EU/1/07/423/003

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 3 décembre 2007
Date du dernier renouvellement : 17 mars 2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

10 novembre 2011

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.