

**SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****VECTIBIX** (panitumumab), anticorps monoclonal**Pas d'avantage clinique démontré dans les cancers colorectaux métastatiques sans mutation du gène KRAS****L'essentiel**

- ▶ VECTIBIX dispose désormais d'une AMM dans le cancer colorectal métastatique sans mutation du gène KRAS, en association à une chimiothérapie par FOLFOX en première ligne de traitement et par FOLFIRI en deuxième ligne.
- ▶ La quantité d'effet du panitumumab en association à ces chimiothérapies est modeste par rapport à ces chimiothérapies seules. Le gain médian de survie sans progression est de 1,6 mois et 2 mois respectivement en première et deuxième ligne, sans impact significatif démontré sur la survie globale et au prix d'une toxicité accrue, en particulier cutanée.

**Indication préexistante**

- VECTIBIX était déjà indiqué dans le cancer colorectal métastatique sans mutation du gène KRAS, en monothérapie, après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur cette indication.

**Stratégie thérapeutique**

- Dans le cancer colorectal métastatique, deux anticorps monoclonaux sont déjà disponibles et utilisés en association à une chimiothérapie : ERBITUX (cetuximab), en cas de tumeur sans mutation KRAS, et AVASTIN (bévacizumab) quel que soit le statut mutationnel KRAS. La détermination du statut du gène KRAS tumoral et éventuellement de celui du gène BRAF est utile dans le choix de la stratégie thérapeutique.
  - En première ligne, la place du cetuximab vis-à-vis du bévacizumab reste à préciser.
  - En seconde ligne, en cas de progression sous chimiothérapie plus thérapie ciblée, il faut changer soit la chimiothérapie soit l'anticorps monoclonal.

**Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

Dans le cancer colorectal métastatique sans mutation KRAS, VECTIBIX constitue une alternative à ERBITUX, lorsque les patients sont éligibles à :

- un protocole FOLFOX en première ligne ;
- un protocole FOLFIRI en deuxième ligne et à condition que la première ligne ait comporté une fluoropyrimidine, sans irinotécan ni anticorps anti-EGFR.

Cependant, la place précise de VECTIBIX est difficile à établir, notamment en raison de l'absence d'étude comparative *versus* un autre anticorps monoclonal après échec ou intolérance à un traitement comportant un anti-EGFR.

**Données cliniques**

L'association du panitumumab à une chimiothérapie a été évaluée dans deux études de phase III, randomisées ouvertes. Les protocoles ont été amendés en cours d'étude afin de permettre une analyse en fonction du statut KRAS des patients.

- En première ligne en association au FOLFOX
  - Dans le sous-groupe des 656 patients (55,5 %) sans mutation du gène KRAS, l'ajout du panitumumab au FOLFOX, par rapport au FOLFOX seul, a été associé à :
    - une augmentation modeste de la médiane de survie sans progression (critère principal, 9,6 mois *versus* 8 mois), soit un gain de 1,6 mois, sans impact significatif démontré sur la survie globale (23,9 mois *versus* 19,7 mois, HR = 0,83 ; [0,67-1,02] ; NS) ;
    - une augmentation des arrêts de traitement pour effets indésirables globaux (24 % *versus* 14 %) et une augmentation des effets indésirables de grade  $\geq 3$  (89 % *versus* 76 %).
    - Les événements indésirables plus fréquents avec panitumumab/FOLFOX qu'avec FOLFOX ont été : diarrhée (62 % *versus* 52 %), rash (54 % *versus* 7 %).
- En deuxième ligne en association au FOLFIRI
  - Dans le sous-groupe des 656 patients (55,5 %) sans mutation du gène KRAS, l'ajout du panitumumab au FOLFOX, par rapport au FOLFOX seul, a été associé à :
    - une augmentation de la médiane de survie sans progression (co-critère principal) : 5,9 mois *versus* 3,9 mois, HR = 0,73 ; [0,59 - 0,90] ; p = 0,004, soit un gain de 2 mois ;
    - l'absence de modification de la médiane de survie globale (autre co-critère principal) : 14,5 mois *versus* 12,5 mois (HR = 0,85 ; [0,70 - 1,04] ; NS) ;
    - une augmentation des arrêts de traitement pour effets indésirables (21 % *versus* 13 %) et une augmentation des effets indésirables de grade  $\geq 3$  (76 % *versus* 58 %).
    - Les événements indésirables plus fréquents avec panitumumab/FOLFIRI qu'avec FOLFIRI seul ont été : diarrhée (66 % *versus* 57 %), rash (52 % *versus* 8 %), nausées (51 % *versus* 48 %).
    - Dans le sous-groupe avec mutation du gène KRAS, l'ajout du panitumumab au FOLFOX ou au FOLFIRI n'a pas apporté de supériorité d'efficacité.
- On ne dispose pas d'étude comparant panitumumab au cetuximab.

## Conditions particulières de prescription

Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes et services de cancérologie, hématologie ou oncologie médicale.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par VECTIBIX est important dans le traitement des patients ayant un cancer colorectal métastatique sans mutation KRAS, en association à une chimiothérapie par FOLFOX en première ligne de traitement et par FOLFIRI en deuxième ligne de traitement.
- En l'absence d'étude comparative à 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).
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital dans ces extensions d'indications.

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

