



# Panitumumab (Vectibix<sup>md</sup>) pour le traitement du cancer colorectal métastatique

## PROGRAMME DE GESTION THÉRAPEUTIQUE DES MÉDICAMENTS

---

*Évaluation sommaire*



## Erratum

### Panitumumab dans le traitement du cancer colorectal métastatique

Il a été porté à l'attention des membres du comité exécutif du PGTm, qu'une coquille s'était glissée dans le poids utilisé pour le calcul des doses de panitumumab pour fins de comparaison avec le cétuximab. Les membres ont également été informés, au cours des dernières semaines, que la compagnie Amgen avait procédé à un ajustement à la baisse du prix d'acquisition du Vectibix<sup>md</sup>, passant de 624 \$ à 530 \$ (510 \$ plus marge bénéficiaire) la fiole de 100 mg. Or, le document publié sur le site du PGTm était à jour au mois de mars 2013, alors que le système de commande du grossiste affichait encore le prix unitaire de 624 \$.

Ainsi, par souci de transmettre des informations justes et valides, les informations suivantes, mises à jour, se retrouvent maintenant au tableau intitulé *coûts comparatifs du panitumumab et du cétuximab en monothérapie* et ce, afin de considérer le nouveau prix de 530 \$ ainsi qu'un poids moyen de 70 kg pour fins de comparaison avec le cétuximab.

Nous remercions les lecteurs ayant porté ce fait à notre attention.

Nathalie Marcotte, B.Pharm

Pour le comité exécutif du PGTm

Juin 2013

## SECTION 8. SOMMAIRE DES DONNÉES ÉCONOMIQUES

### Coûts d'acquisition

Le coût d'acquisition des deux anti-EGFR utilisés en troisième intention pour le traitement du cancer colorectal métastatique est présenté au tableau 2.

**Tableau 2 :** Coûts comparatifs du panitumumab et du cétuximab en monothérapie

	PANITUMUMAB (administré tous les 14 jours)	CÉTUXIMAB (administré tous les 7 jours)
<b>Posologie</b>	6 mg/kg/dose 1 fois toutes les 2 semaines	1 <sup>re</sup> dose : 400 mg/m <sup>2</sup> /dose puis 250 mg/m <sup>2</sup> /dose 1 fois par semaine
<b>Coût des médicaments pour 16 semaines de traitement</b>	panitumumab : 6 mg/kg x 70 kg x 5,30 \$/mg x 8 = 17 808 \$  <b>Coût total du médicament* : 17 808 \$</b>  Soit environ 2 226 \$ par cycle de deux semaines	<b>Cycle 1</b> cétuximab : 400 mg/m <sup>2</sup> x 1,73 m <sup>2</sup> x 2,85 \$/mg x 1 = 1 972 \$  <b>Cycle 2</b> et + cétuximab : 250 m <sup>2</sup> x 1,73 m <sup>2</sup> x 2,85 \$/mg x 15 = 18 490 \$  <b>Coût total du médicament* : 20 462 \$</b>  Soit environ 2 550 \$ par cycle de deux semaines

\* Estimations basées sur 16 semaines, soit 8 traitements pour le régime panitumumab administré toutes les 2 semaines et 16 traitements pour le cétuximab administré 1 fois par semaine considérant une surface corporelle moyenne de 1,73 m<sup>2</sup> (soit taille 160 cm et poids 70 kg).  
Source : Grossiste McKesson

## AVIS

Les recommandations émises dans ce document au regard d'un médicament donné sont conformes aux informations scientifiques disponibles au moment de la publication. Toutefois, ces recommandations n'ont aucunement pour effet de remplacer le jugement du clinicien. Les recommandations du PGTM sont faites à titre indicatif et n'engagent aucune responsabilité pouvant résulter de leur utilisation. En conséquence, le PGTM ne pourra être tenu responsable de dommages de quelque nature que ce soit au regard de l'utilisation de ces recommandations pour les soins prodigués aux individus ou le diagnostic des maladies.

Le lecteur est prié de prendre note que la version du présent document est à jour au mois de mars de l'année 2013. Le PGTM se réserve le droit en tout temps de modifier ou retirer les documents qui apparaissent sur son site, suite à la publication de nouvelles données.

La section sur le sommaire des données économiques a été révisée et mise à jour en juin 2013.

# ÉVALUATION SOMMAIRE

## Panitumumab (Vectibix<sup>md</sup>)

### pour le traitement du cancer colorectal métastatique

#### – Résumé –

Les thérapies ciblées représentent une avancée dans le traitement du cancer colorectal métastatique, le troisième type de cancer le plus fréquemment diagnostiqué au Québec et le deuxième le plus meurtrier.<sup>1</sup> Ces thérapies ont, en peu de temps, investi notre pratique quotidienne grâce à la mise en évidence de nouvelles voies de signalisation intervenant dans la survie cellulaire. Le cétuximab et le panitumumab sont deux de ces anticorps indiqués en monothérapie pour les patients atteints d'un carcinome colorectal métastatique exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR - *epidermal growth factor receptor*), après l'échec de chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatin et d'irinotécan, et dont la prescription est conditionnelle à l'absence d'une mutation KRAS au sein de la tumeur.<sup>2</sup>

À la lumière des données probantes actuellement disponibles dans la littérature médicale, les CHU du Québec désirent positionner de façon particulière le panitumumab comme option de traitement du cancer colorectal métastatique. Le présent document vise donc à décrire la molécule, à évaluer la littérature scientifique ayant permis d'établir sa valeur thérapeutique et son profil d'innocuité, à estimer les coûts d'acquisition de même qu'à en établir le profil comparatif avec le cétuximab.

#### Considérant que :

- ◆ les données probantes actuellement disponibles ont démontré l'efficacité du cétuximab et du panitumumab en monothérapie pour le traitement de troisième intention du cancer colorectal métastatique des patients porteurs d'un gène KRAS non muté, en termes d'amélioration de la survie médiane sans progression et du taux de réponse objective. Seul le cétuximab a démontré une amélioration significative de la survie globale;
- ◆ seule une comparaison directe entre les deux agents pourra clairement évaluer la supériorité d'un agent par rapport à l'autre en termes d'efficacité et d'innocuité; des résultats de l'étude comparative de phase III sont attendus en 2013-14;
- ◆ l'absence de la nécessité d'un suivi immédiatement après l'infusion de même que l'administration du panitumumab sur une période d'une heure toutes les deux semaines facilitent l'utilisation de ce produit par rapport au cétuximab.

#### Recommandation du comité scientifique du PGTM :

Le PGTM reconnaît l'efficacité du panitumumab en monothérapie pour le traitement de troisième intention du cancer colorectal métastatique des patients ayant un statut KRAS non muté, en termes d'amélioration de la survie sans progression et de taux de réponse objective. En ce qui concerne la survie globale, seul le cétuximab a montré une amélioration statistiquement significative. Ainsi, en l'absence de données probantes comparatives entre le panitumumab et le cétuximab, le PGTM recommande à chaque CHU de baser son choix en fonction des avantages ou des inconvénients liés à l'utilisation de l'un ou l'autre des anti-EGFR pour les usagers qui fréquentent leur clinique externe d'oncologie.

## SECTION 1. CONTEXTE

Le cancer colorectal est, par sa fréquence, le troisième cancer au Québec et le deuxième le plus meurtrier. Selon Statistiques Canada, on estime que 5 800 nouveaux cas auront été diagnostiqués au Québec en 2009, ce qui en fait l'une des maladies les plus traitées dans les cliniques de chimiothérapie des CHU au Québec. L'âge moyen des personnes atteintes au Canada se situe autour de 65 ans, et la maladie est métastatique chez 30 % des patients lors du diagnostic.<sup>1</sup>

Au cours des dix dernières années, de nouvelles molécules sont apparues pour le traitement du cancer colorectal métastatique. D'importants progrès au chapitre de la survie globale ont été réalisés et, grâce à l'avancement de la biologie, de nouvelles voies de signalisation intervenant dans la survie cellulaire, la prolifération ou la différentiation ont été mises en évidence et ont permis l'émergence d'anticorps dirigés contre le *vascular endothelial growth factor* (le bevacizumab) ou contre le récepteur à l'*epidermal growth factor* (le cétuximab et le panitumumab) exprimés par les cellules tumorales.<sup>2</sup>

# ÉVALUATION SOMMAIRE

## Panitumumab (Vectibix<sup>md</sup>)

### pour le traitement du cancer colorectal métastatique

#### SECTION 2. STATUT DU MÉDICAMENT

Le 27 septembre 2006, la FDA a approuvé l'utilisation du panitumumab pour les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), suite à l'échec de chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotécan.<sup>3</sup>

Depuis avril 2008, au Canada, le panitumumab est indiqué en monothérapie pour les patients atteints d'un carcinome colorectal métastatique exprimant l'EGFR et dont le gène KRAS est non muté (type sauvage) après l'échec de chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotécan.<sup>4</sup>

Le panitumumab figure à la liste des médicaments remboursés de sept provinces canadiennes, dont l'Ontario, la Colombie-Britannique, l'Alberta, le Manitoba, la Saskatchewan, le Nouveau-Brunswick et le Québec. Dans les autres provinces, cet anticorps est actuellement à l'étude par les agences responsables du remboursement des médicaments.<sup>5</sup> Au Québec, le panitumumab a été ajouté à la Liste de médicaments - Établissements de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) publiée le 15 mars 2013.<sup>6</sup>

#### SECTION 3. PHARMACOLOGIE

##### Mécanisme d'action<sup>7,8</sup>

Le panitumumab est un anticorps monoclonal d'origine entièrement humaine de la sous-classe des immunoglobulines G2 (IgG2), qui possède le même mécanisme d'action que le cétuximab. Il se lie sélectivement au récepteur du facteur de croissance épidermique humain, récepteur transmembranaire situé à la surface de la cellule et qui est surexprimé dans certains types de tumeurs. La liaison du panitumumab au récepteur de l'EGF (*epidermal growth factor*) inhibe la croissance et la survie des cellules tumorales.

##### Pharmacocinétique<sup>4,7,8</sup>

La biodisponibilité du panitumumab est de 100 % après une administration par voie intraveineuse.

Le volume de distribution se rapproche du volume plasmatique (42 ml/kg) pour le compartiment central et est estimé à environ 26 ml/kg pour le compartiment périphérique.

La pharmacocinétique du panitumumab est non linéaire. Son élimination non linéaire est probablement

associée à une liaison saturable du panitumumab à l'EGFR.

L'équilibre pharmacocinétique est atteint après trois doses de 6 mg/kg, sans dose d'attaque.

En ce qui concerne le cétuximab, la clairance est très élevée à faible dose, elle diminue avec l'augmentation des doses puis se stabilise à une valeur constante correspondant à la saturation des récepteurs à l'EGF. Ces observations ont conduit à opter pour des modalités d'administration impliquant une dose de charge suivie d'un schéma d'entretien.

##### Interactions médicamenteuses<sup>7</sup>

Aucune étude n'a été menée sur les interactions médicamenteuses entre le panitumumab et d'autres agents.

##### Posologie et administration<sup>4,7</sup>

Le panitumumab est offert en solution pour perfusion concentrée à 20 mg/ml. La dose recommandée est de 6 mg/kg, administrée une fois toutes les deux semaines.

Il doit être administré par voie intraveineuse sur une période de 60 minutes à l'aide d'une pompe à perfusion et d'un filtre intégré ayant une faible affinité pour les protéines.

#### SECTION 4. ÉTUDES CLINIQUES

##### Description brève des résultats

**Van Cutsem et coll.** ont mené une étude randomisée de phase III auprès de 463 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique afin de comparer l'efficacité et l'innocuité du panitumumab combiné aux meilleurs soins de soutien (n = 231 patients) à celles des meilleurs soins de soutien seuls (n = 232).<sup>9</sup> Les patients étaient inclus sans égard au statut du gène KRAS. La survie sans progression était l'issue primaire, alors que les objectifs secondaires étaient le taux de réponse, la survie globale et la toxicité. Les réponses tumorales objectives obtenues après les examens radiologiques réalisés à partir de la huitième semaine jusqu'à la progression étaient évaluées par un comité central. Cette étude était de bonne qualité mais présentait un devis méthodologique permettant aux patients initialement assignés aux meilleurs soins de soutien seuls de recevoir le panitumumab en cas de progression de leur maladie. En effet, 76 % soit 166/219 patients recevant initialement les

# ÉVALUATION SOMMAIRE

## Panitumumab (Vectibix<sup>md</sup>)

### pour le traitement du cancer colorectal métastatique

meilleurs soins de soutien seuls ont reçu le panitumumab à la suite d'une progression de leur maladie, tel que le permettait le devis croisé. Les analyses d'efficacité ont été faites selon l'intention de traiter. De plus, cette étude était ouverte, et le panitumumab n'a pas été comparé au placebo.

Une diminution statistiquement significative du risque de progression de 46 % a été démontrée en faveur du panitumumab comparativement aux meilleurs soins de soutien seuls ( $HR = 0,54$  [IC 95 % : 0,44-0,66];  $p < 0,0001$ ). La survie médiane sans progression a été de 8,0 semaines dans le groupe panitumumab et de 7,3 semaines pour les patients assignés aux meilleurs soins de soutien. Après un suivi minimal de 12 mois, un meilleur taux de réponses objectives (toutes partielles) a été observé dans le groupe panitumumab (10 % contre 0 %;  $p < 0,0001$ ). Après un suivi médian de 72 semaines, aucune différence n'a été observée sur le plan de la survie globale entre les deux groupes, indépendamment du statut du gène KRAS ( $HR = 1,00$  [IC 95 % : 0,82-1,22]).

En 2008, Amado et collaborateurs ont publié une analyse rétrospective par sous-groupes afin d'évaluer les données de l'étude de Van Cutsem et coll. en fonction du statut KRAS.<sup>10</sup> Ainsi, les patients pour lesquels on disposait des résultats aux tests de détection de KRAS ( $n = 427$ ), soit 92 % de tous les patients initialement inclus dans l'étude de Van Cutsem et coll., ont été divisés en deux groupes en fonction de la mutation du gène KRAS.

L'analyse des résultats a montré que, parmi les patients ne présentant pas de mutation du gène au niveau tumoral, la médiane de survie sans progression était de 12,3 semaines pour ceux ayant reçu le panitumumab contre 7,3 semaines dans le groupe ayant reçu un traitement palliatif exclusif. Ainsi, l'ajout du panitumumab a permis de réduire le risque de progression de 55 % ( $HR = 0,45$  [IC 95 % : 0,34-0,59];  $p < 0,0001$ ) comparativement aux meilleurs soins de soutien seuls. Cependant, aucune différence n'a été observée quant à la survie globale entre les deux groupes de traitement ( $HR = 0,99$  [IC 95 % : 0,75-1,29]). Le taux de réponse s'établissait à 17 % pour le groupe panitumumab sans mutation de l'oncogène KRAS et à 0 % pour l'ensemble des patients recevant les soins de soutien seuls (quel que soit le statut du gène).

Les dernières avancées du traitement du cancer colorectal métastatique, la diversité sans cesse grandissante des traitements disponibles de même que les interruptions de traitement afin de réduire les toxicités ont augmenté la difficulté d'évaluer la survie au cours d'une étude clinique. Certains auteurs considèrent ainsi que la valeur de la survie sans progression comme issue primaire en remplacement de la survie globale pourrait être acceptable, comme cela a été démontré dans le traitement adjuvant du cancer du côlon. Ils mentionnent que les gains obtenus sur la survie sans progression devraient être significatifs et corroborés par des changements touchant au moins une autre issue de l'étude.<sup>11</sup>

Le tableau de l'annexe 1 présente le sommaire des deux études décrites ci-dessus.

## SECTION 5. EFFETS INDÉSIRABLES / CONTRE-INDICATIONS / MISES EN GARDE / PRÉCAUTIONS

Les effets indésirables les plus fréquents dus au panitumumab sont d'ordre cutané, notamment les éruptions, l'acné, le prurit et la sécheresse de la peau. La paronychie, l'hypomagnésémie, la fatigue et les troubles gastro-intestinaux sont également fréquents sous l'effet de cette molécule. Parmi les effets indésirables les plus graves mais peu fréquents (< 1 %) figurent la fibrose et l'embolie pulmonaire, les effets dermatologiques graves accompagnés de séquelles infectieuses et de septicémie mortelle de même que les réactions liées à la perfusion.<sup>4,7</sup>

La prévalence des réactions infusionnelles est cependant supérieure avec l'utilisation du cétximab, anticorps murin chimérique. Ces réactions seraient causées par le développement d'anticorps au galactose-alpha-1,3 présents dans les cellules murines utilisées pour la production du cétximab. Quoi qu'il en soit, le risque d'une réaction allergique est réduit par l'administration d'acétaminophène et d'un antihistaminique avant la perfusion de cétximab. Quant au panitumumab, anticorps monoclonal entièrement humanisé, il est produit selon des techniques différentes et ne contient pas de galactose-alpha-1,3.<sup>12</sup>

# ÉVALUATION SOMMAIRE

## Panitumumab (Vectibix<sup>md</sup>)

### pour le traitement du cancer colorectal métastatique

Le panitumumab est contre-indiqué pour les patients qui présentent une hypersensibilité connue au produit ou à l'un de ses composants. Son administration doit être interrompue quand les patients présentent des réactions cutanées graves ou des réactions graves liées à la perfusion.

Le tableau 1 suivant présente les caractéristiques comparatives quant à l'administration des deux anti-EGFR.<sup>13</sup>

**Tableau 1**

	Cétuximab	Panitumumab
Voie d'administration	I.V.	I.V.
Prémédication	Prémédication recommandée	Prémédication non requise
Dose de charge	Dose de charge (400 mg/m <sup>2</sup> )	Pas de dose de charge
Durée d'administration	120 minutes (dose de charge) puis 60 minutes	30-60 minutes
Posologie	250 mg/m <sup>2</sup> 1 fois par semaine	6 mg/kg 1 fois toutes les 2 semaines
Réactions allergiques	3-10 % réaction d'hypersensibilité de grade 3-4	< 1 % réaction d'hypersensibilité de grade 3-4

Adapté de la référence Cripps et coll.<sup>13</sup>

## SECTION 6. DESCRIPTION DES TRAITEMENTS DISPONIBLES

### 6.1. Efficacité des anti-EGFR en monothérapie

En ce qui concerne le cétuximab, son efficacité en monothérapie a également été démontrée dans le cadre d'une étude comparable à celle de Van Cutsem et coll., à la différence près qu'aucun *crossover* n'était permis. Jonker et coll. ont ainsi évalué l'utilisation du cétuximab comparativement à une prise en charge symptomatique auprès de 572 patients atteints d'une maladie avancée et pour qui les chimiothérapies conventionnelles avaient échoué.<sup>14</sup> La survie globale médiane des patients traités par cétuximab était de 6,1 mois, alors qu'elle était de 4,6 mois chez les malades ne recevant que des soins de confort et le placebo (HR = 0,77 [IC 95 % : 0,64-0,92]; p = 0,0046). L'ajout du cétuximab aux meilleurs soins de soutien a réduit le risque de progression de 32 % comparativement aux meilleurs soins de soutien seuls

(HR = 0,68 [IC 95 % : 0,57-0,80]; p < 0,001). La survie sans progression médiane a été de 1,9 mois dans le groupe cétuximab et de 1,8 mois dans le groupe meilleurs soins de soutien seuls.

Parmi la cohorte de patients de l'étude de Jonker et coll., qui présentait un statut KRAS non muté (n = 230), Karapetis et coll. ont démontré que le cétuximab était associé à une réduction statistiquement significative du risque de mortalité de 45 % (HR = 0,55 [IC 95 % : 0,41-0,74]; p < 0,001) et à une amélioration de la survie globale médiane (9,5 contre 4,8 mois), comparativement aux meilleurs soins de soutien associés au placebo.<sup>15</sup> Le risque de progression a quant à lui montré une diminution significative de 60 % en faveur du cétuximab (HR = 0,40 [IC 95 % : 0,30-0,54]; p < 0,001). La survie médiane sans progression a été de 3,7 mois pour les patients ayant reçu le cétuximab, comparativement à 1,9 mois pour les patients ayant bénéficié des soins de confort seuls, ce qui représente une amélioration de 7,8 semaines.

Afin de permettre une mise en parallèle des résultats entre les deux anti-EGFR, rappelons qu'Amado et coll. avaient démontré une réduction du risque de progression de la maladie de 55 % (HR = 0,45 [IC 95 % : 0,34 à 0,59]) de même qu'une amélioration de la survie sans progression de 5 semaines parmi les patients ayant reçu le panitumumab, comparativement aux soins de soutien seuls.

Une seule étude, actuellement en cours, fait l'objet d'une comparaison directe entre l'efficacité et la sécurité du panitumumab et du cétuximab pour le prétraitement des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique. Des résultats sont attendus en 2013-14.<sup>16</sup>

## SECTION 7. PRISE DE POSITION D'ASSOCIATIONS OU DE GROUPES D'EXPERTS

### Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)<sup>17,18</sup>

En février 2012, l'INESSS recommandait, à la suite d'une réévaluation des anti-EGFR pour le traitement de troisième intention du cancer colorectal métastatique, de n'inscrire ni le panitumumab ni le cétuximab à la liste de médicaments des établissements, car ils ne satisfaisaient pas aux critères économiques et pharmacoéconomiques.

## ÉVALUATION SOMMAIRE

### Panitumumab (Vectibix<sup>md</sup>)

### pour le traitement du cancer colorectal métastatique

Toutefois, dans le cadre d'un projet pilote visant à établir un nouveau cadre de référence pour l'évaluation des médicaments onéreux en oncologie, l'INESSS avait modifié sa recommandation, qui devenait alors favorable à l'inscription du cétuximab mais conditionnelle à la négociation d'une entente de partage des risques financiers avec le fabricant en vue de réduire les coûts de traitement et de permettre de ramener le ratio coût-utilité à une valeur acceptable. Cependant, le panitumumab n'avait à ce moment pas fait l'objet d'une telle recommandation dans le cadre dudit projet pilote et n'avait donc pas été considéré comme une option favorable quant au rapport coût-efficacité.

Ainsi, en février 2012, le cétuximab a été ajouté sur la Liste de médicaments - Établissements de la RAMQ. Il y figure à titre de médicament d'exception selon l'indication suivante :

*« en monothérapie, pour le traitement de troisième intention du cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR chez les personnes présentant un gène KRAS non muté ainsi qu'un statut de performance selon l'ECOG de 0 à 2 et qui sont réfractaires aux chimiothérapies à base d'irinotécan et d'oxaliplatin et qui ont reçu un traitement par fluoropyrimidine. »*

En ce qui concerne le panitumumab, il est à noter qu'un cinquième dossier avait été préparé par la compagnie Amgen pour le soumettre à l'INESSS, toujours dans le but d'inscrire la molécule à la Liste de médicaments de la RAMQ. Ainsi, en mars 2013, le panitumumab a été ajouté sur la Liste de médicaments-Établissements de la RAMQ. Il y figure à titre de médicaments d'exception selon les mêmes indications que le cétuximab.<sup>6</sup>

#### **Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO)<sup>19</sup>**

En ce qui concerne la monothérapie avec les anti-EGFR, les recommandations du CEPO se lisent comme suit :

1) *que l'utilisation du cétuximab en monothérapie soit considérée comme un standard pour le traitement de troisième intention ou plus du cancer colorectal métastatique réfractaire à la chimiothérapie à base d'oxaliplatin et d'irinotécan chez les patients atteints d'une tumeur sans mutation de l'oncogène KRAS (recommandation de grade A);*

2) *que l'utilisation du panitumumab en monothérapie soit considérée comme un standard pour le traitement de troisième intention ou plus du cancer colorectal métastatique réfractaire à la chimiothérapie à base d'oxaliplatin et d'irinotécan chez les patients atteints d'une tumeur sans mutation de l'oncogène KRAS, et ce, sur la base de la très grande similitude entre les deux molécules et l'extrapolation d'un gain de survie globale issue des données disponibles pour le cétuximab (recommandation de grade A).*

#### **NICE<sup>20</sup>**

Dans ses dernières recommandations publiées en janvier 2012, l'Organisme reconnaît l'efficacité du cétuximab et du panitumumab, mais ne les considère pas comme des options thérapeutiques à cause de leur rapport coût-efficacité pour les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique ayant progressé après l'administration de chimiothérapies.

#### **National Comprehensive Cancer Network (NCCN)<sup>21</sup>**

En 2012, le NCCN a publié une mise à jour de son consensus d'experts sur le traitement du cancer du côlon avancé ou métastatique. En ce qui concerne l'utilisation des anti-EGFR en troisième intention de traitement ou plus, les principales recommandations sont les suivantes :

- *La combinaison du cétuximab avec l'irinotécan est recommandée pour les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique réfractaire à la chimiothérapie et présentant un statut KRAS non muté, puisqu'en cas de mutation, il n'y a aucun bénéfice et que les toxicités et les dépenses liées au traitement ne sont pas justifiées (recommandation de catégorie 2A);*
- *Le cétuximab ou le panitumumab en monothérapie sont indiqués pour les patients ne tolérant pas la combinaison cétuximab/irinotécan (recommandation de catégorie 2A);*
- *Aucune donnée n'appuie l'utilisation du panitumumab après un échec avec le cétuximab et vice-versa. Ainsi, l'utilisation d'un anti-EGFR après l'échec de l'autre n'est pas recommandée (recommandation de catégorie 2A).*

# ÉVALUATION SOMMAIRE

## Panitumumab (Vectibix<sup>md</sup>)

### pour le traitement du cancer colorectal métastatique

#### **European Society for Medical Oncology (ESMO)**

#### **Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE)<sup>22</sup>**

Dans sa version émise en octobre 2011, le Thésaurus national de cancérologie digestive, consistant en un travail collaboratif auquel participe la SNFGE, reconnaît les options suivantes en cas de progression de la maladie sous irinotécan et oxaliplatin (plus ou moins bévacizumab) pour les patients dont le statut du gène KRAS tumoral est non muté :

- cétximab  $400 \text{ mg/m}^2$  puis  $250 \text{ mg/m}^2$  hebdomadaire avec prémedication par corticoïdes et anti-H1 plus irinotécan tous les 14 jours (niveau de la recommandation de grade B).
- panitumumab  $6 \text{ mg/kg}$  tous les 14 jours en monothérapie (niveau de la recommandation de grade B).
- cétximab  $400 \text{ mg/m}^2$  puis  $250 \text{ mg/m}^2$  hebdomadaire en monothérapie avec prémedication par corticoïdes et anti-H1 (niveau de la recommandation de grade B).

#### **Cancer Care Ontario (CCO)<sup>23</sup>**

En juillet 2008, le sous-comité formé de CCO et du comité d'évaluation des médicaments a publié un rapport sur l'utilisation des anti-EGFR dans le traitement du cancer colorectal avancé. Sur la base des données disponibles, le sous-comité a émis les recommandations suivantes :

## **SECTION 8. SOMMAIRE DES DONNÉES ÉCONOMIQUES**

### **Coûts d'acquisition**

Le coût d'acquisition des deux anti-EGFR utilisés en troisième intention pour le traitement du cancer colorectal métastatique est présenté au tableau 2.

**Tableau 2 : Coûts comparatifs du panitumumab et du cétximab en monothérapie**

	PANITUMUMAB (administré tous les 14 jours)	CÉTUXIMAB (administré tous les 7 jours)
<b>Posologie</b>	6 mg/kg/dose 1 fois toutes les 2 semaines	1 <sup>re</sup> dose : $400 \text{ mg/m}^2/\text{dose}$ puis $250 \text{ mg/m}^2/\text{dose}$ 1 fois par semaine
<b>Coût des médicaments pour 16 semaines de traitement</b>	panitumumab : $6 \text{ mg/kg} \times 70 \text{ kg} \times 5,30 \text{ \$/mg} \times 8 = 17\ 808 \$$ <b>Coût total du médicament* : 17 808 \$</b> Soit environ 2 226 \$ par cycle de deux semaines	<b>Cycle 1</b> cétximab : $400 \text{ mg/m}^2 \times 1,73 \text{ m}^2 \times 2,85 \text{ \$/mg} \times 1 = 1\ 972 \$$ <b>Cycle 2 et+ cétximab :</b> $250 \text{ mg/m}^2 \times 1,73 \text{ m}^2 \times 2,85 \text{ \$/mg} \times 15 = 18\ 490 \$$ <b>Coût total du médicament* : 20 462 \$</b> Soit environ 2 550 \$ par cycle de deux semaines

\* Estimations basées sur 16 semaines, soit 8 traitements pour le régime panitumumab administré toutes les 2 semaines et 16 traitements pour le cétximab administré 1 fois par semaine considérant une surface corporelle moyenne de  $1,73 \text{ m}^2$  (soit taille 160 cm et poids 70 kg).  
 Source : Grossiste McKesson

▪ Que les deux anti-EGFR disponibles, le cétximab et le panitumumab, soient recommandés pour les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique après l'échec de la chimiothérapie standard et dont la tumeur est exempte de mutations pour l'oncogène KRAS;

▪ Les deux anti-EGFR disponibles, le cétximab et le panitumumab, n'ont jamais été comparés directement en termes d'efficacité et d'innocuité dans un essai clinique randomisé. Par conséquent, aucun de ces agents ne peut être recommandé plus que l'autre après l'échec de chimiothérapie standard.

#### **British Columbia Cancer Agency (BCCA)<sup>24</sup>**

Depuis 2009, le cétximab (en combinaison avec l'irinotécan) ainsi que le panitumumab en monothérapie sont recommandés pour le traitement de l'adénome colorectal métastatique préalablement traité avec le fluorouracile, l'irinotécan et l'oxaliplatin pour les patients présentant un gène KRAS non muté, avec un bon statut de performance (ECOG 0-2) ainsi que des fonctions rénale et hépatique adéquates.

En novembre 2012, les deux organismes canadiens (CCO et BCCA) ont reconnu, outre la posologie hebdomadaire mentionnée à la monographie du cétximab, l'administration de la molécule à raison de  $500 \text{ mg/m}^2$  toutes les deux semaines sur la base de données provenant d'études de phase II.<sup>23-25</sup>

# ÉVALUATION SOMMAIRE

## Panitumumab (Vectibix<sup>md</sup>)

### pour le traitement du cancer colorectal métastatique

#### SECTION 9. ANALYSE / RECOMMANDATIONS

##### Faits à considérer

- ◆ Les données probantes actuellement disponibles ont démontré l'efficacité du cétximab et du panitumumab en monothérapie pour le traitement de troisième intention du cancer colorectal métastatique pour les patients porteurs d'un gène KRAS non muté en termes d'amélioration de la survie médiane sans progression et du taux de réponse objective. Seul le cétximab a démontré une amélioration significative de la survie globale.
- ◆ Seule une comparaison directe entre les deux agents pourrait clairement permettre d'évaluer la supériorité d'un agent par rapport à l'autre en termes d'efficacité et d'innocuité; des résultats de l'étude comparative de phase III sont attendus en 2013-14.
- ◆ L'absence de la nécessité d'un suivi immédiatement après l'infusion de même que l'administration du panitumumab sur une période d'une heure toutes les deux semaines facilitent l'utilisation de ce produit par rapport au cétximab.

##### Recommandation du comité scientifique du PGTM

Le PGTM reconnaît l'efficacité du panitumumab en monothérapie pour le traitement de troisième intention du cancer colorectal métastatique pour les patients ayant un statut KRAS non muté en termes d'amélioration de la survie sans progression et du taux de réponse objective. En ce qui concerne la survie globale, seul le cétximab a montré une amélioration statistiquement significative.

Ainsi, en l'absence de données probantes comparatives entre le panitumumab et le cétximab, le PGTM recommande à chaque CHU de baser son choix en fonction des avantages ou des inconvénients liés à l'utilisation de l'un ou de l'autre des anti-EGFR pour les usagers qui fréquentent leur clinique externe d'oncologie.

#### SECTION 10. STRATÉGIE DE RECHERCHE

- ◆ Les bases de données Medline et Embase ont été consultées.
- ◆ Le PGTM a privilégié la stratégie de recherche suivante; les mêmes critères ont été appliqués pour la recherche « cétximab » :

((("panitumumab"[Supplementary Concept] OR "panitumumab"[All Fields]) AND ("colorectal neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colorectal"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colorectal neoplasms"[All Fields] OR ("colorectal"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "colorectal cancer"[All Fields])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb] OR Practice Guideline[ptyp]) AND (English[lang] OR French[lang])))

# ÉVALUATION SOMMAIRE

## Panitumumab (Vectibix<sup>md</sup>)

### pour le traitement du cancer colorectal métastatique

#### SECTION 11. AUTEURS ET RÉVISEURS

##### Rédaction du document PGTM

Nathalie Marcotte, pharmacienne, CHU de Québec

Disponible sur le site web du PGTM :  
[www.pgtm.qc.ca](http://www.pgtm.qc.ca)

##### Révision du document PGTM

##### Réviseurs (Membres du PGTM)

Ghislain Bérard, pharmacien, Centre hospitalier de l'Université de Sherbrooke (CHUS)

Julie Leblond, pharmacienne, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

##### Révision expert

Dr Raghu Rajan, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Nathalie Letarte, pharmacienne, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

#### Révisé et approuvé par le comité scientifique du PGTM le : 6 décembre 2012

**Les membres du comité scientifique du PGTM ne rapportent aucun conflit d'intérêts lors de la préparation de ce document.**

##### Membres du comité scientifique :

Dre Louise Deschênes, CHU de Québec

Céline Dupont, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Dr Paul Farand, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Dr Daniel Froment, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Dr Pierre Gaudreault, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)

Marie-Claude Michel, CHU de Québec

Élaine Pelletier, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)

Dr Raghu Rajan, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Martin Turgeon, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

France Varin, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

#### Révisé et approuvé par le comité exécutif du PGTM en : avril 2013

**Mise à jour section Sommaire des données économiques approuvée en juin 2013**

# ÉVALUATION SOMMAIRE

## Panitumumab (Vectibix<sup>md</sup>)

### pour le traitement du cancer colorectal métastatique

#### SECTION 12. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES

##### Bibliographie

1. Comité directeur de la Société canadienne du cancer; Statistiques canadiennes sur le cancer 2009. Toronto: Société canadienne du cancer, 2009.
2. Tournigand C, Bengrine-Lefevre L. What are the new therapeutic strategies in metastatic colorectal cancer including biotherapies? Revue de médecine interne 2009; 30(5):411-5.
3. U. S. Food and Drug Administration, Panitumumab Approval 2006. Site consulté le 11 juillet 2012. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/appletter/2006/125147LTR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2006/125147LTR.pdf)
4. Santé Canada. Renseignements - avis de conformité. Panitumumab (Vectibix<sup>md</sup>), 2008. [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/hpb-dgpsa/pdf/prodpharma/sbd\\_smd\\_2008\\_vectibix\\_105601-fra.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpb-dgpsa/pdf/prodpharma/sbd_smd_2008_vectibix_105601-fra.pdf). Site consulté le 11 juillet 2012.
5. Drug coverage Canada. Panitumumab. <http://profiles.drugcoverage.ca/en/default.asp?DrugID=534>. Site consulté le 18 septembre 2012.
6. RAMQ. Liste de médicaments – Liste Établissements – Mars 2013. Site consulté le 15 mars 2013.
7. Amgen Canada. Monographie de Vectibix<sup>md</sup>. Ontario, 12 avril 2012.
8. Bristol Myers Squibb Canada. Monographie de Erbitux<sup>md</sup>. Québec, 25 mai 2010.
9. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-Label Phase III Trial of Panitumumab Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care Alone in Patients With Chemotherapy-Refractory Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol 2007 May 1;25(13):1658-64.
10. Amado RG, Wolf M, Peeters M et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26(10):1626-1634.
11. Gill S, Berry S, Biagi J et al. Progression-free survival as a primary endpoint in clinical trials of metastatic colorectal cancer. Current Oncol 2011; 18(Suppl 2):S5-S10.
12. George TJ Jr. Managing cetuximab hypersensitivity-infusion reactions: incidence, risk factors, prevention, and retreatment. J Support Oncol 2010;8(2):72.
13. Cripps C, Gill S et al. Consensus recommendations for the use of anti-EGFR therapies in metastatic colorectal cancer. Current oncol 2010;17(6) : 39-45.
14. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. N Engl J Med 2007;357(20):2040-2048.
15. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med 2008;359(17):1757-1765.
16. A randomized, multicenter, open label, phase 3 study to compare the efficacy and safety of panitumumab and cetuximab in subjects with previously treated wild-type KRAS, metastatic colorectal cancer. Site clinicaltrials.gov consulté en mars 2013.
17. Institut Nationale d'Excellence en Santé et Services Sociaux (INESSS). Erbitux<sup>md</sup> Cancer colorectal métastatique. Février 2012. Site consulté le 3 octobre 2012.
18. Institut Nationale d'Excellence en Santé et Services Sociaux (INESSS). Vectibix<sup>md</sup> Cancer colorectal métastatique. Février 2012. Site consulté le 3 octobre 2012.

## ÉVALUATION SOMMAIRE **Panitumumab (Vectibix<sup>md</sup>)** pour le traitement du cancer colorectal métastatique

19. Comité d'évolution des pratiques en oncologie (CEPO). Utilisation des anticorps monoclonaux de la classe des anti-EGFR pour le traitement de troisième intention ou plus du cancer colorectal métastatique. Québec, août 2011.
20. National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE technology appraisal guidance 242. Cetuximab, Bevacizumab and Panitumumab for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy. Janvier 2012. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11612/33929/33929.pdf>. Site consulté le 18 septembre 2012.
21. National Comprehensive Cancer Network. Colon Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 3.2012. Site consulté le 18 septembre 2012.
22. Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE en collaboration). Cancer du côlon métastatique version du 14-10-2011 Dans : Thésaurus National de Cancérologie Digestive. Site SNFGE consulté le 18 septembre 2012.
23. Jonker D, Biagi J and Haynes AE. The use of epidermal growth factor receptor inhibitors in advanced colorectal cancer. Committee to evaluate Drugs/Cancer Care Ontario Special Advice Report #8. Juillet 2008. <http://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=14274>. Site consulté le 18 septembre 2012.
24. British Columbia Cancer Agency. Cancer management guidelines - Gastrointestinal - 05 Colon/Rectum cancer - 5.5 Management - Palliative treatment. 2008. <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/CancerManagementGuidelines/Gastrointestinal/05.Colon/Management/Palliative.htm>. Site consulté le 18 septembre 2012.
25. Carneiro BA, Ramanatham RK, Fakih MG et al. Phase II study of irinotecan and cetuximab given every 2 weeks as second-line therapy for advanced colorectal cancer. Clin colorectal cancer 2012. 11(1) : 53-9.

# ÉVALUATION SOMMAIRE

## Panitumumab (Vectibix<sup>md</sup>)

### pour le traitement du cancer colorectal métastatique

#### ANNEXE 1 : SOMMAIRE DES ÉTUDES CLINIQUES

#### EFFICACITÉ CLINIQUE DU PANITUMUMAB EN MONOTHÉRAPIE

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Traitements	Résultats				Effets indésirables (EI) Commentaires
<b>Van Cutsem E. JCO 2007<sup>9</sup></b>	463	Étude ouverte de phase III, randomisée, multicentrique	Patients atteints d'un CCRm ayant progressé après traitements standards	Soins de soutien et panitumumab (6 mg/kg q 2 sem) N = 231  OU  Soins de soutien uniquement N = 232	<b>Résultats</b>	<b>SS + panitumumab (n = 231)</b>	<b>SS seuls (n = 232)</b>		<b>Crossover :</b> <b>76 % des pts recevant SS seuls ont reçu le panitumumab au moment de la progression</b>  <b>panitumumab vs SS</b> Effets indésirables grades 3-4 : Érythème : 5 % vs 0 % Acné : 7 % vs 0 % Douleur abdominale : 7 % vs 4 % Dyspnée : 5 % vs 3 %
					Taux de réponse ( <i>après 12 mois</i> )	10 %	0 %	(p < 0,0001)	
					Survie médiane sans progression	8,0 sem.	7,3 sem.	HR = 0,54 [IC 95 % : 0,44-0,66] (p < 0,0001)	
					Survie globale médiane ( <i>après un suivi médian de 72 semaines</i> )	Non atteinte	Non atteinte	HR = 1,00 [IC 95 % : 0,82-1,22] (p = 0,81)	
Auteurs-Année	N	Devis	Population	Traitements	Résultats				Effets indésirables (EI) Commentaires
<b>Amado RG JCO 2008<sup>10</sup></b>	427	Données d'extension de l'étude Van Cutsem 2007	Population de patients de l'étude de Van Cutsem pour lesquels on disposait des résultats aux tests de détection KRAS (427 pts) : - sauvage : 243 - muté : 184	KRAS sauvage : panitumumab + SS : 124 pts SS : 119 pts  KRAS mutant : panitumumab + SS : 84 pts SS : 100 pts	<b>Résultats</b> (population KRAS sauvage)	<b>SS + panitumumab (n = 124)</b>	<b>SS seuls (n = 119)</b>		<b>N/A</b>
					Survie médiane sans progression	12,3 sem.	7,3 sem.	HR = 0,45 [IC 95 % : 0,34-0,59] (p < 0,0001)	
					Taux de réponse	17 %	0 %*		

CCRM : Cancer colorectal métastatique; SS : Soins de soutien; HR : Rapport de risques (hazard ratio); pts : patients

\* : taux de réponse obtenu pour l'ensemble des patients recevant les SS seuls quel que soit le statut du gène KRAS