

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}**Vectibix**^{MD}
(panitumumab)

Solution stérile pour perfusion
100, 200, 400 mg (20 mg/mL)

Norme reconnue
Antinéoplasique

VECTIBIX, indiqué en monothérapie chez les patients atteints d'un carcinome colorectal métastatique exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFr) et comportant le gène *KRAS* non muté (type sauvage) après échec de chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotécan, bénéficie d'une autorisation de commercialisation avec conditions, en attendant les résultats d'essais permettant d'attester son avantage clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation accordée.

Fabriqué par :
Amgen Manufacturing, Limited,
filiale d'Amgen Inc.
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, Californie, États-Unis
91320-1799

Date de préparation :
29 août 2011

Date d'approbation :
2 septembre 2011

Distribué par :
Amgen Canada Inc.
6775 Financial Drive, bureau 100
Mississauga, Ontario
L5N 0A4

N° de contrôle : 148240

©2011 Amgen Canada Inc.

Ce produit a été approuvé en vertu de la politique sur les Avis de conformité avec conditions (AC-C) pour une ou toutes ses utilisations indiquées.

Qu'est-ce qu'un Avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est une autorisation de commercialisation décernée à un produit sur la base de données cliniques **prometteuses**, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits autorisés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic d'une maladie grave, mettant la vie en danger ou sévèrement débilitante. Ils ont démontré un bienfait prometteur, sont de grande qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable, sur la base de l'évaluation des risques et des bienfaits correspondants. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ils ont donné la preuve qu'ils affichaient un profil de risques et de bienfaits sensiblement amélioré par rapport à celui des médicaments existants. Santé Canada a donc décidé de mettre ce produit à la disposition des patients, à la condition que les fabricants entreprennent des essais cliniques supplémentaires pour vérifier les bienfaits escomptés, dans les délais convenus.

En quoi cette monographie de produit diffère-t-elle des autres?

La monographie de produit suivante contient des encadrés au début de chacune de ses principales sections qui précisent en termes clairs le caractère de l'autorisation de commercialisation dont le médicament bénéficie. Les sections pour lesquelles l'AC-C revêt une importance particulière sont identifiées par le symbole **AC-C** dans la marge gauche. La liste non exhaustive de ces sections est la suivante :

- Indications et utilisation clinique;
- Mode d'action;
- Mises en garde et précautions;
- Effets indésirables;
- Posologie et administration; et
- Essais cliniques.

Signalement des effets indésirables au médicament et reformulation de la monographie de produit

Les professionnels de la santé sont invités à signaler tous les effets indésirables associés à l'utilisation normale de tous les produits au Programme Canada Vigilance au 1 866 234-2345. La monographie de produit sera reformulée si de nouvelles préoccupations graves liées à l'innocuité du produit venaient à survenir ou lorsque le fabricant fournira les données nécessaires à l'appui du bienfait escompté du produit. À ce moment-là et conformément à la politique sur les Avis de conformité avec conditions, les conditions associées avec l'autorisation du produit seront retirées de l'AC par Santé Canada.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	4
DESCRIPTION.....	4
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	4
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	24
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	24
SURDOSAGE	26
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	26
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	28
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	28
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	28
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	30
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	30
ESSAIS CLINIQUES	31
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	38
TOXICOLOGIE	38
RÉFÉRENCES	43
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	44

PrVectibix^{MD}
(panitumumab)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

VECTIBIX, indiqué en monothérapie chez les patients atteints d'un carcinome colorectal métastatique exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFr) et comportant le gène *KRAS* non muté (type sauvage) après échec de chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotécan, bénéficie d'une autorisation de commercialisation avec conditions, en attendant les résultats d'essais permettant d'attester son avantage clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation accordée.

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / Concentration	Ingrédients non médicamenteux pertinents sur le plan clinique
Perfusion intraveineuse (i.v.) <i>Voir la section Posologie et administration</i>	Concentré stérile pour solution pour perfusion à 100, 200, 400 mg (20 mg/mL)	Sans objet <i>Pour obtenir la liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

DESCRIPTION

VECTIBIX (panitumumab) est un anticorps monoclonal recombinant de type IgG2 entièrement humain, se liant spécifiquement au récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFr) humain. VECTIBIX est constitué de deux chaînes lourdes gamma et de deux chaînes légères kappa et a un poids moléculaire d'environ 147 kDa. VECTIBIX est fabriqué à partir d'une lignée cellulaire provenant de mammifère (cellules CHO) par la technologie de l'ADN recombinant.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

AC-C

VECTIBIX (panitumumab) est indiqué en monothérapie chez les patients atteints d'un carcinome colorectal métastatique exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFr) et comportant le gène *KRAS* non muté (type sauvage) après échec de chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotécan.

L'efficacité de VECTIBIX en monothérapie dans le traitement des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique exprimant le récepteur EGF se fonde sur la survie sans progression (voir la section **ESSAIS CLINIQUES**). À ce jour, aucune donnée ne révèle une augmentation du taux de survie avec VECTIBIX.

Enfants

L'innocuité et l'efficacité de VECTIBIX chez les enfants n'ont pas été établies.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

En tout, 52 patients âgés de ≥ 65 ans et 71 patients âgés de < 65 ans dans le groupe comportant un gène *KRAS* non muté (type sauvage) ont été traités par VECTIBIX en plus des meilleurs soins de soutien (MSS). Les résultats sur l'efficacité et l'innocuité qualitative étaient similaires chez tous les patients âgés (65 ans et plus), comparativement aux patients plus jeunes.

CONTRE-INDICATIONS

VECTIBIX (panitumumab) est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité grave ou menaçant le pronostic vital au panitumumab ou à tout autre composant de ce produit. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

AC-C

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Toxicité dermatologique : Des effets toxiques dermatologiques liés au blocage du récepteur EGF par VECTIBIX (panitumumab) sont survenus chez 91 % des patients (721 sur 789) et étaient graves (grade 3 ou plus selon les critères de toxicité courants du National Cancer Institute [NCI-CTC]) chez 12 % des patients recevant VECTIBIX en monothérapie. Les manifestations cliniques comprenaient une dermatite acnéiforme, un prurit, un érythème, des éruptions cutanées, une desquamation cutanée, un périonyxis, une sécheresse cutanée et des fissures cutanées. Les effets toxicologiques dermatologiques graves ont été intensifiés par la présence d'infection, laquelle comprenait une sepsie, ayant entraîné dans de rares cas le décès, et des abcès locaux ayant nécessité une incision et un drainage. Chez les patients présentant des effets toxicologiques dermatologiques graves, il importe d'interrompre le traitement par VECTIBIX ou d'y mettre fin et de surveiller l'apparition de séquelles inflammatoires ou infectieuses (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Posologie recommandée et ajustement posologique**). Il est recommandé aux patients d'utiliser de la crème solaire, de porter un chapeau et de limiter leur exposition au soleil pendant leur traitement par VECTIBIX, étant donné que le soleil peut exacerber toute réaction cutanée qui pourrait survenir.

Réactions liées à la perfusion : Des réactions liées à la perfusion, y compris une réaction anaphylactique, un bronchospasme, de la fièvre, des frissons et de l'hypotension, ont été rapportées au cours des essais cliniques et après la commercialisation du produit. Dans l'ensemble des études cliniques, de graves réactions liées à la perfusion (de grade 3 ou 4 selon les critères CTC du NCI) se sont produites chez moins de 1 % des patients qui ont reçu VECTIBIX. Après la commercialisation du produit, de graves réactions liées à la perfusion ont été rapportées chez moins de 1 % des patients, et dans de très rares cas, ces réactions ont eu une issue fatale (< 0,01 %). Des réactions fatales ont également été observées chez des patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à VECTIBIX (voir la section **Autres réactions d'hypersensibilité**). Il importe de cesser la perfusion si une réaction grave ou potentiellement mortelle liée à cette dernière survient. Selon la gravité ou la persistance de la réaction, il convient d'envisager l'arrêt définitif de l'administration de VECTIBIX (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Posologie**

recommandée et ajustement posologique).

Toxicité accrue et baisse de la survie globale liées à l'utilisation en association avec du bévacizumab et une chimiothérapie : VECTIBIX n'est pas indiqué en association avec une chimiothérapie incluant ou non du bévacizumab. Dans le cadre de l'analyse provisoire d'un essai multicentrique, ouvert et à répartition aléatoire visant à évaluer le traitement de premier recours du cancer colorectal métastatique, l'ajout de VECTIBIX à une association bévacizumab-chimiothérapie a entraîné une baisse de la survie globale et une augmentation de l'incidence d'effets indésirables de grade 3 à 5 (selon les critères CTC du NCI) (87 % par rapport à 72 %).

Fonction gastro-intestinale

Association avec le schéma de chimiothérapie par irinotécan, 5-fluorouracile en bolus, et leucovorine (IFL) : L'administration de VECTIBIX en association avec le schéma de chimiothérapie IFL devrait être évitée en raison de l'augmentation de la fréquence de la diarrhée de grades 3 à 5.

Autres réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été signalées, y compris un cas d'œdème angioneurotique ayant causé la mort, survenu plus de 24 heures après la perfusion. Selon la gravité de la réaction d'hypersensibilité (déterminée, entre autres, par la présence de bronchospasmes, d'œdème, d'œdème angioneurotique, d'hypotension, d'anaphylaxie et la nécessité de recourir à un traitement médicamenteux par voie parentérale) et/ou la persistance (p. ex., prolongée par rapport à transitoire) de ces réactions, on peut cesser définitivement le traitement par VECTIBIX (voir les sections **CONTRE-INDICATIONS ET EFFETS INDÉSIRABLES**). Les réactions d'hypersensibilité doivent immédiatement être prises en charge à l'aide d'un traitement médical jugé adéquat par le médecin traitant.

Il est recommandé de prévenir les patients du risque de réactions d'hypersensibilité tardives et de leur conseiller de communiquer avec leur médecin en cas de symptômes.

Carcinogénèse et mutagénèse

Aucune étude de carcinogénèse ou de mutagénèse n'a été menée avec VECTIBIX.

Fonction respiratoire

Des cas de maladie pulmonaire interstitielle fatale et non fatale ont été observés chez des patients traités par des inhibiteurs des récepteurs EGF, dont VECTIBIX. Le traitement par VECTIBIX doit être interrompu si des symptômes pulmonaires surviennent de façon aiguë ou s'aggravent et un examen doit être effectué rapidement. S'il y a confirmation d'une maladie pulmonaire interstitielle, VECTIBIX doit être cessé définitivement et le patient doit recevoir un traitement approprié.

Avant d'administrer le médicament, il importe de bien peser les risques de complications pulmonaires en regard des bienfaits liés à l'administration de VECTIBIX chez les patients ayant des antécédents de pneumonite interstitielle ou de fibrose pulmonaire ou présentant des signes de l'une ou l'autre affection. Ces patients ont été exclus des essais cliniques.

Fonction sexuelle/reproduction

Aucune étude n'a évalué l'effet de VECTIBIX sur la fonction sexuelle ou la reproduction chez l'humain. Des études sur les singes ont révélé des effets réversibles sur le cycle menstruel et une fertilité réduite chez les femelles. VECTIBIX pourrait altérer la fertilité chez les femmes en âge de procréer (voir la section **TOXICOLOGIE**).

Toxicités oculaires

Des cas graves de kératite et/ou de kératite ulcéreuse ont été très rarement signalés dans le contexte de pharmacovigilance. Les patients traités par VECTIBIX qui développent des toxicités oculaires doivent être surveillés pour la présence de kératite ou de kératite ulcéreuse. Selon la gravité et/ou la persistance de l'événement, l'interruption ou l'arrêt du traitement par VECTIBIX doit être envisagé.

Populations particulières

Femmes enceintes :

On ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de VECTIBIX chez les femmes enceintes. Le risque pour les humains est inconnu. Toutefois, le récepteur EGF a été impliqué dans le contrôle du développement prénatal et pourrait être essentiel dans l'organogenèse, la prolifération et la différenciation normales du développement de l'embryon. Par conséquent, VECTIBIX peut potentiellement nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. VECTIBIX ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes. Des études chez l'animal ont révélé des effets toxiques sur la reproduction (voir la section **TOXICOLOGIE**).

On sait que l'IgG humaine traverse la barrière placentaire; VECTIBIX peut donc être transmis de la mère au fœtus en développement. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des moyens de contraception appropriés au cours du traitement par VECTIBIX et durant les 6 mois suivant l'administration de la dernière dose. Si VECTIBIX est utilisé au cours de la grossesse ou si la patiente devient enceinte pendant le traitement par ce médicament, il importera qu'elle soit avisée du risque potentiel de fausse couche et de danger pour le fœtus (voir la section **TOXICOLOGIE**).

Femmes qui allaitent :

On ignore si VECTIBIX est excrété dans le lait maternel humain. L'IgG humaine étant sécrétée dans le lait maternel humain, VECTIBIX pourrait également y être sécrété. Le potentiel d'absorption et de danger pour le nouveau-né est inconnu. Il est recommandé aux femmes de ne pas allaiter pendant le traitement par VECTIBIX ni pendant les deux mois suivant la dernière dose.

Enfants (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de VECTIBIX chez les enfants n'ont pas été établies.

Personnes âgées (≥ 65 ans) :

En tout, 52 patients âgés de ≥ 65 ans et 71 patients âgés de < 65 ans dans le groupe comportant un gène *KRAS* non muté (type sauvage) ont été traités par VECTIBIX en plus

des meilleurs soins de soutien. Les résultats sur l'efficacité et l'innocuité qualitative étaient similaires chez tous les patients âgés (65 ans et plus), comparativement aux patients plus jeunes. Des différences pour ce qui est des événements indésirables suivants sont survenues entre les patients de 65 ans et plus et ceux de moins de 65 ans (regroupés en fonction des systèmes, appareils ou organes) : affections oculaires – croissance des cils (17 % par rapport à 4 %), hyperémie oculaire (10 % par rapport à 1 %) et conjonctivite (6 % par rapport à 1 %); troubles gastro-intestinaux – diarrhée (13 % par rapport à 7 %); manifestations générales et liées au site d'administration – fatigue (8 % par rapport à 3 %) et inflammation des muqueuses (13 % par rapport à 3 %); affections cutanées et sous-cutanées – dermatite acnéiforme (65 % par rapport à 56 %) et lésions unguéales (15 % par rapport à 7 %), respectivement. L'incidence des événements indésirables entraînant un arrêt permanent du traitement par VECTIBIX en plus des meilleurs soins de soutien chez les patients de 65 ans et plus (10 %) était supérieure à celle chez les patients de moins de 65 ans (6 %).

Fonction rénale/hépatique :

L'innocuité et l'efficacité de VECTIBIX chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique n'ont pas été établies.

Insuffisance rénale aiguë

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été observés chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique (CCRm) traités par VECTIBIX qui présentaient une diarrhée grave et une déshydratation (voir la section **Effets indésirables du médicament observés après la commercialisation - Troubles gastro-intestinaux**).

On doit surveiller l'apparition de signes et de symptômes de diarrhée grave et de déshydratation (comme la diminution de la diurèse, les étourdissements, l'hypotension artérielle et l'accélération du rythme cardiaque) et prendre immédiatement ces manifestations en charge à l'aide d'un traitement médical jugé adéquat par le médecin traitant. Le traitement par VECTIBIX doit être interrompu jusqu'à ce que le patient ne présente plus de diarrhée grave, de déshydratation ou d'insuffisance rénale aiguë.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Surveillance des électrolytes :

Une diminution progressive des taux sériques de magnésium menant à une hypomagnésémie grave a été observée chez certains patients. Les patients doivent faire l'objet d'évaluations visant à déceler l'hypomagnésémie et l'hypocalcémie qui l'accompagne, avant l'instauration du traitement par VECTIBIX, périodiquement durant ce traitement, ainsi qu'au cours des 8 semaines suivant la fin du traitement. Un supplément de magnésium est recommandé s'il y a lieu.

D'autres perturbations de l'équilibre électrolytique, telles que l'hypokaliémie, ont été observées. L'administration des électrolytes en cause est également recommandée, au besoin.

AC-C**Test de détection du gène *KRAS* :**

Les tests de détection du gène *KRAS* non muté doivent être effectués dans un laboratoire réputé en utilisant une méthode d'essai validée.

AC-C**EFFETS INDÉSIRABLES****Aperçu des effets indésirables**

On dispose de données sur l'innocuité provenant de 15 essais cliniques dans lesquels 1 467 patients ont reçu VECTIBIX; 1 293 ont reçu VECTIBIX en monothérapie et 174 ont reçu VECTIBIX en association avec une chimiothérapie. Les événements indésirables observés le plus souvent dans les essais cliniques sur VECTIBIX (n = 1 467) étaient les éruptions cutanées à manifestations variables, l'hypomagnésémie, le périonyxis, la fatigue, les douleurs abdominales, les nausées et la diarrhée, y compris la diarrhée entraînant une déshydratation. Les événements indésirables les plus graves observés étaient la fibrose pulmonaire, l'embolie pulmonaire, les effets toxiques dermatologiques graves aggravés par des séquelles infectieuses et le décès à la suite d'un choc septique, les réactions liées à la perfusion, les douleurs abdominales, l'hypomagnésémie, les nausées, les vomissements et la constipation. Les événements indésirables nécessitant l'interruption du traitement avec VECTIBIX étaient les réactions liées à la perfusion, les effets toxiques cutanés graves, le périonyxis et la fibrose pulmonaire.

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques sont utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Effets indésirables du médicament en fonction du gène *KRAS* au cours de l'essai clinique pivot

Le profil d'innocuité de VECTIBIX chez les patients dont les tumeurs expriment le gène *KRAS* de type sauvage (n = 123) correspondait généralement au profil des divers types de monothérapies utilisées dans les cas de cancer colorectal métastatique (CCRm).

Dans le cadre de l'essai contrôlé à répartition aléatoire, des effets indésirables ont été observés chez les 123 patients (100 %), ayant le gène *KRAS* non muté (type sauvage), traités par VECTIBIX. Il s'agissait d'événements de grade 3 ou 4 dans 62 % des cas.

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés (≥ 20 % des patients) étaient les suivants : érythème (71 %), prurit (69 %), dermatite acnéiforme (60 %), périonyxis (33 %), fatigue (33 %), anorexie (30 %), douleurs abdominales (27 %), dermatite exfoliative (25 %), constipation (24 %), diarrhée (24 %), fissures cutanées (24 %), éruption cutanée (20 %) et toux (20 %); certains effets étaient qualifiés d'événements de grade 3 ou 4, notamment : dermatite acnéiforme (9 %), érythème (8 %), douleurs abdominales (7 %), anorexie (6 %), constipation (5 %), fatigue (5 %), prurit (4 %),

périonyxis (3 %), dermatite exfoliative (3 %), fissures cutanées (2 %), éruption cutanée (2 %) et diarrhée (2 %).

Les effets indésirables du médicament en fonction du gène *KRAS* signalés chez ≥ 1 % des patients dont les tumeurs expriment le gène *KRAS* de type sauvage sont indiqués dans le Tableau 1.

Tableau 1. Incidence par patient des événements indésirables survenant chez ≥ 1 % des patients pour lesquels le gène *KRAS* est de type sauvage (N = 123)

Système, organe, classe Terme préféré	Panitumumab plus MSS (N = 123)		MSS seuls (N = 120)	
	Tous les grades	Grade 3 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4
Sujets avec au moins 1 événement indésirable – n (%)	123 (100)	76 (62)	108 (90)	36 (30)
TROUBLES DU SYSTÈME LYMPHATIQUE ET DU SANG	10 (8)	4 (3)	5 (4)	1 (1)
Anémie	8 (7)	2 (2)	3 (3)	1 (1)
AFFECTIONS DES OREILLES ET ATTEINTE DU LABYRINTHE	3 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Vertige	2 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
AFFECTIONS OCULAIRES	29 (24)	1 (1)	4 (3)	0 (0)
Conjonctivite	5 (4)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Irritation oculaire	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Irritation des paupières	3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Croissance des cils	12 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Augmentation de la sécrétion lacrymale	5 (4)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Hyperémie oculaire	7 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX	87 (71)	27 (22)	64 (53)	10 (8)
Distension abdominale	5 (4)	1 (1)	3 (3)	0 (0)
Douleur abdominale	33 (27)	9 (7)	21 (18)	5 (4)
Douleur abdominale inférieure	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)
Douleur abdominale supérieure	11 (9)	2 (2)	12 (10)	3 (3)
Stomatite aphteuse	3 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Ascite	6 (5)	2 (2)	2 (2)	0 (0)
Constipation	30 (24)	6 (5)	11 (9)	0 (0)
Diarrhée	30 (24)	3 (2)	13 (11)	0 (0)
Sécheresse buccale	6 (5)	1 (1)	0 (0)	0 (0)

Tableau 1. Incidence par patient des événements indésirables survenant chez ≥ 1 % des patients pour lesquels le gène *KRAS* est de type sauvage (N = 123), suite

Système, organe, classe Terme préféré	Panitumumab plus MSS (N = 123)		MSS seuls (N = 120)	
	Tous les grades	Grade 3 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4
Dyspepsie	5 (4)	0 (0)	3 (3)	0 (0)
Flatulences	4 (3)	0 (0)	2 (2)	0 (0)
Gastrite	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Reflux gastro-œsophagien pathologique	2 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Obstruction intestinale	9 (7)	4 (3)	3 (3)	1 (1)
Nausées	22 (18)	1 (1)	19 (16)	1 (1)
Proctalgie	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Hémorragie rectale	3 (2)	0 (0)	4 (3)	0 (0)
Stomatite	9 (7)	0 (0)	2 (2)	0 (0)
Vomissements	18 (15)	4 (3)	8 (7)	1 (1)
MANIFESTATIONS GÉNÉRALES ET LIÉES AU SITE D'ADMINISTRATION	83 (67)	24 (20)	50 (42)	15 (13)
Asthénie	18 (15)	8 (7)	12 (10)	3 (3)
Frissons	4 (3)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Fatigue	40 (33)	6 (5)	15 (13)	4 (3)
Détérioration générale de la santé physique	11 (9)	7 (6)	4 (3)	2 (2)
Inflammation des muqueuses	10 (8)	1 (1)	2 (2)	0 (0)
Œdème	7 (6)	1 (1)	4 (3)	1 (1)
Œdème périphérique	14 (11)	1 (1)	9 (8)	1 (1)
Douleurs	5 (4)	0 (0)	4 (3)	2 (2)
Pyrexie	22 (18)	1 (1)	14 (12)	3 (3)

Tableau 1. Incidence par patient des événements indésirables survenant chez ≥ 1 % des patients pour lesquels le gène *KRAS* est de type sauvage (N = 123), suite

Système, organe, classe Terme préféré	Panitumumab plus MSS (N = 123)		MSS seuls (N = 120)	
	Tous les grades	Grade 3 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4
TROUBLES HÉPATOBLIAIRES	20 (16)	10 (8)	13 (11)	8 (7)
Insuffisance hépatique	2 (2)	0 (0)	2 (2)	2 (2)
Douleur hépatique	1 (1)	0 (0)	3 (3)	0 (0)
Hépatomégalie	7 (6)	2 (2)	4 (3)	3 (3)
Hyperbilirubinémie	1 (1)	1 (1)	2 (2)	1 (1)
Ictère (jaunisse)	9 (7)	4 (3)	5 (4)	1 (1)
INFECTIONS ET INFESTATIONS	68 (55)	11 (9)	19 (16)	6 (5)
Bronchite	3 (2)	0 (0)	3 (3)	1 (1)
Infection liée au cathéter	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infection oculaire	4 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infection des paupières	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Folliculite	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infection fongique	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Impétigo	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rhinopharyngite	7 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Périonyxis	41 (33)	4 (3)	0 (0)	0 (0)
Pharyngite	1 (1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)
Éruption pustuleuse	5 (4)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Infection des voies respiratoires	3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Choc septique	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)
Infection des voies respiratoires supérieures	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Tableau 1. Incidence par patient des événements indésirables survenant chez ≥ 1 % des patients pour lesquels le gène KRAS est de type sauvage (N = 123), suite

Système, organe, classe Terme préféré	Panitumumab plus MSS (N = 123)		MSS seuls (N = 120)	
	Tous les grades	Grade 3 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4
Infection urinaire	2 (2)	1 (1)	3 (3)	0 (0)
BLESSURES, EMPOISONNEMENTS ET COMPLICATIONS LIÉES À UNE INTERVENTION	10 (8)	6 (5)	2 (2)	1 (1)
Douleur suivant une intervention	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
EXAMENS	15 (12)	6 (5)	5 (4)	1 (1)
Augmentation de la bilirubine dans le sang	2 (2)	2 (2)	1 (1)	0 (0)
Diminution du magnésium dans le sang	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Présence de sang dans les urines	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Souffle cardiaque	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)
Perte pondérale	7 (6)	1 (1)	1 (1)	0 (0)
TROUBLES MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELS	49 (40)	13 (11)	32 (27)	6 (5)
Anorexie	37 (30)	7 (6)	25 (21)	4 (3)
Émaciation	4 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Diminution de l'appétit	3 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)
Déshydratation	5 (4)	3 (2)	3 (3)	0 (0)
Goutte	1 (1)	0 (0)	2 (2)	1 (1)
Hypocalcémie	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypokaliémie	5 (4)	1 (1)	1 (1)	0 (0)
Hypomagnésiémie	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
TROUBLES DE L' APPAREIL LOCOMOTEUR ET DU TISSU CONJONCTIF	38 (31)	5 (4)	27 (23)	1 (1)
Arthralgie	7 (6)	2 (2)	3 (3)	1 (1)
Dorsalgie	16 (13)	1 (1)	6 (5)	0 (0)
Douleur osseuse	4 (3)	1 (1)	1 (1)	0 (0)

Tableau 1. Incidence par patient des événements indésirables survenant chez ≥ 1 % des patients pour lesquels le gène *KRAS* est de type sauvage (N = 123), suite

Système, organe, classe Terme préféré	Panitumumab plus MSS (N = 123)		MSS seuls (N = 120)	
	Tous les grades	Grade 3 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4
Douleur à l'aîne	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)
Spasmes musculaires	5 (4)	0 (0)	2 (2)	0 (0)
Faiblesse musculaire	2 (2)	0 (0)	2 (2)	0 (0)
Douleur musculo-squelettique à la poitrine	5 (4)	0 (0)	4 (3)	0 (0)
Myalgie	2 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Douleur dans les membres	6 (5)	1 (1)	4 (3)	0 (0)
Douleur à l'épaule	4 (3)	1 (1)	5 (4)	0 (0)
TUMEURS BÉNIGNES, MALIGNES ET NON SPÉCIFIÉES (Y COMPRIS KYSTES ET POLYPES)	25 (20)	3 (2)	21 (18)	2 (2)
Douleur cancéreuse	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Cancer colorectal	7 (6)	0 (0)	4 (3)	0 (0)
Cancer colorectal métastatique	14 (11)	0 (0)	13 (11)	0 (0)
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX	25 (20)	7 (6)	19 (16)	5 (4)
Étourdissements	2 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Dysgueusie	2 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Céphalées	5 (4)	1 (1)	4 (3)	0 (0)
Léthargie	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Neuropathie	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Paresthésie	4 (3)	0 (0)	4 (3)	1 (1)
Somnolence	0 (0)	0 (0)	3 (3)	0 (0)
TROUBLES PSYCHIATRIQUES	19 (15)	3 (2)	13 (11)	2 (2)
Agitation	1 (1)	1 (1)	2 (2)	1 (1)
Anxiété	4 (3)	0 (0)	3 (3)	1 (1)
État confusionnel	2 (2)	1 (1)	1 (1)	1 (1)

Tableau 1. Incidence par patient des événements indésirables survenant chez ≥ 1 % des patients pour lesquels le gène *KRAS* est de type sauvage (N = 123), suite

Système, organe, classe Terme préféré	Panitumumab plus MSS (N = 123)		MSS seuls (N = 120)	
	Tous les grades	Grade 3 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4
Dépression	6 (5)	1 (1)	1 (1)	0 (0)
Insomnie	6 (5)	1 (1)	6 (5)	0 (0)
TROUBLES RÉNAUX ET URINAIRES	16 (13)	6 (5)	2 (2)	0 (0)
Dysurie	3 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Hématurie	5 (4)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Oligurie	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Insuffisance rénale	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Douleur rénale	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rétention urinaire	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINAUX	49 (40)	8 (7)	27 (23)	4 (3)
Toux	24 (20)	0 (0)	9 (8)	0 (0)
Dysphonie	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dyspnée	23 (19)	6 (5)	18 (15)	4 (3)
Épistaxis	6 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hémoptysie	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Douleur laryngopharyngée	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Épanchement pleural	2 (2)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
Toux productive	2 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
AFFECTIONS CUTANÉES ET SOUS-CUTANÉES	112 (91)	24 (20)	10 (8)	0 (0)
Acné	21 (17)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Alopécie	3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dermatite acnéiforme	74 (60)	11 (9)	1 (1)	0 (0)
Sécheresse cutanée	16 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ecchymoses	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)

Tableau 1. Incidence par patient des événements indésirables survenant chez ≥ 1 % des patients pour lesquels le gène *KRAS* est de type sauvage (N = 123), suite

Système, organe, classe Terme préféré	Panitumumab plus MSS (N = 123)		MSS seuls (N = 120)	
	Tous les grades	Grade 3 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4
Érythème	87 (71)	10 (8)	1 (1)	0 (0)
Dermatite exfoliative	31 (25)	4 (3)	0 (0)	0 (0)
Affections capillaires	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hyperhidrose	3 (2)	0 (0)	2 (2)	0 (0)
Intertrigo	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lésions unguéales	13 (11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sueurs nocturnes	2 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Onychoclasie	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Onychomadèse	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Douleur cutanée	3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Prurit	85 (69)	5 (4)	2 (2)	0 (0)
Éruptions cutanées	25 (20)	2 (2)	1 (1)	0 (0)
Éruption érythémateuse	3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Éruption papuleuse	4 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Éruption pruritique	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Croûte	6 (5)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Desquamation cutanée	14 (11)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Fissures cutanées	30 (24)	3 (2)	0 (0)	0 (0)
Effet toxique cutané	4 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ulcère cutané	8 (7)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
TROUBLES VASCULAIRES	12 (10)	4 (3)	3 (3)	0 (0)
Hypertension	6 (5)	3 (2)	2 (2)	0 (0)
Pâleur	2 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)

VECTIBIX utilisé en monothérapie dans les cas de cancer colorectal métastatique (CCRm)

Sauf indication contraire, les données sur l'innocuité décrites ci-dessous reflètent une exposition à VECTIBIX (panitumumab) utilisé seul chez 789 patients atteints de CCRm. Les patients ayant reçu VECTIBIX selon le schéma posologique de 2,5 mg/kg administré toutes les semaines ont reçu un nombre médian de 8 perfusions; les patients ayant reçu VECTIBIX selon le schéma posologique de 6 mg/kg administré toutes les deux semaines ont reçu un nombre médian de 4 perfusions; les patients ayant reçu VECTIBIX selon le schéma posologique de 9 mg/kg administré toutes les trois semaines ont reçu un nombre médian de 4 perfusions. La population, dont l'âge médian était de 61 ans, était constituée à 60 % d'hommes et à 90 % de Caucasiens. Les patients ont reçu entre 1 et 69 doses de VECTIBIX, ce qui correspondait à 1 à 87 semaines de traitement. En tout, 34 % des patients ont reçu VECTIBIX pendant au moins 3 mois.

Les effets indésirables graves liés au traitement par VECTIBIX comprenaient une hypersensibilité survenant dans les 24 heures après la première dose (1 %), une hypomagnésémie (1 %), une déshydratation (1 %), une embolie pulmonaire et de la diarrhée (< 1 %). En tout, 3 % des patients recevant VECTIBIX ont cessé le traitement, principalement en raison d'effets indésirables qui étaient surtout liés à des affections cutanées.

Les effets indésirables signalés le plus souvent étaient les effets toxiques dermatologiques, y compris, mais ne s'y limitant pas, la dermatite acnéiforme, le prurit, l'érythème, les éruptions cutanées, la desquamation cutanée, le périonyxis, la sécheresse cutanée et les fissures cutanées; ces effets sont survenus chez 91 % des patients traités par VECTIBIX. Ces effets toxiques correspondent aux effets pharmacologiques de VECTIBIX et sont surtout d'intensité légère à modérée; 13 % des effets signalés étaient graves (\geq grade 3).

Dans des essais cliniques menés avec VECTIBIX utilisé seul, des diarrhées ont été signalées chez 13 % des patients. La plupart de ces cas de diarrhée étaient d'intensité légère à modérée; < 2 % des patients traités par VECTIBIX ont signalé une diarrhée de grade 3 ou plus.

Les données décrites dans le Tableau 2 reflètent une exposition à VECTIBIX utilisé seul, administré selon la dose et le schéma posologique recommandés (6,0 mg/kg toutes les deux semaines) chez 229 patients atteints de CCRm répartis aléatoirement dans l'essai contrôlé et qui ont reçu VECTIBIX. Le groupe témoin était composé de 234 sujets ayant reçu les meilleurs soins de soutien (au total n = 463).

Les effets indésirables du médicament signalés chez \geq 5 % des 463 patients atteints d'un CCRm exprimant le récepteur EGF et traités par VECTIBIX, dans l'essai contrôlé à répartition aléatoire, sont indiqués dans le Tableau 2.

Tableau 2. Incidence par patient des événements indésirables survenant chez ≥ 5 % des patients – différences entre les groupes de l'ordre de ≥ 5 % (Essai contrôlé et à répartition aléatoire, N = 463)

Système, organe, classe Terme préféré	Panitumumab plus MSS (N = 229)		MSS seuls (N = 234)	
	Tous les grades	Grade 3 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4
Sujets avec au moins 1 événement indésirable – n (%)	229 (100)	128 (56)	204 (87)	67 (29)
AFFECTIONS OCULAIRES	36 (16)	0 (0)	7 (3)	0 (0)
Croissance des cils	13 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX	159 (69)	40 (17)	117 (50)	23 (10)
Douleur abdominale	58 (25)	17 (7)	40 (17)	12 (5)
Constipation	48 (21)	7 (3)	21 (9)	2 (1)
Diarrhée	49 (21)	4 (2)	26 (11)	0 (0)
Nausées	52 (23)	2 (1)	37 (16)	1 (0)
Stomatite	15 (7)	0 (0)	2 (1)	0 (0)
Vomissements	43 (19)	5 (2)	28 (12)	2 (1)
MANIFESTATIONS GÉNÉRALES ET LIÉES AU SITE D'ADMINISTRATION	143 (62)	41 (18)	104 (44)	27 (12)
Fatigue	60 (26)	10 (4)	34 (15)	7 (3)
Détérioration générale de la santé physique	26 (11)	19 (8)	9 (4)	6 (3)
Inflammation des muqueuses	14 (6)	1 (0)	2 (1)	0 (0)
Œdème périphérique	27 (12)	2 (1)	13 (6)	1 (0)

Tableau 2. Incidence par patient des événements indésirables survenant chez $\geq 5\%$ des patients – différences entre les groupes de l'ordre de $\geq 5\%$ (Essai contrôlé et à répartition aléatoire, N = 463), suite

Système, organe, classe Terme préféré	Panitumumab plus MSS (N = 229)		MSS seuls (N = 234)	
	Tous les grades	Grade 3 ou 4	Tous les grades	Grade 3 ou 4
INFECTIONS ET INFESTATIONS	108 (47)	14 (6)	34 (15)	7 (3)
Périonyxis	57 (25)	4 (2)	0 (0)	0 (0)
TROUBLES MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELS	86 (38)	16 (7)	58 (25)	7 (3)
Anorexie	66 (29)	8 (3)	45 (19)	5 (2)
TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINAUX	81 (35)	15 (7)	50 (21)	9 (4)
Toux	32 (14)	1 (0)	17 (7)	0 (0)
AFFECTIONS CUTANÉES ET SOUS-CUTANÉES	205 (90)	33 (14)	20 (9)	1 (0)
Acné	30 (13)	3 (1)	0 (0)	0 (0)
Dermatite acnéiforme	130 (57)	17 (7)	2 (1)	0 (0)
Sécheresse cutanée	22 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Érythème	149 (65)	12 (5)	2 (1)	0 (0)
Lésions unguéales	21 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Prurit	131 (57)	5 (2)	4 (2)	0 (0)
Éruptions cutanées	50 (22)	2 (1)	2 (1)	0 (0)
Desquamation cutanée	58 (25)	5 (2)	0 (0)	0 (0)
Fissures cutanées	45 (20)	2 (1)	1 (0)	0 (0)

Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques (< 1 %)

Les effets indésirables suivants ont été signalés à un taux inférieur à 1 % lors des études cliniques, et sont survenus chez plus de 1 patient avec VECTIBIX :

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : embolie pulmonaire

Infections et infestations : cellulite

Effets toxiques dermatologiques et troubles apparentés

Des effets toxiques dermatologiques et des troubles qui y sont apparentés ont été observés chez 91 % des patients recevant VECTIBIX. Des éruptions cutanées sont survenues le plus souvent sur le visage, la région supérieure du dos et de la poitrine, pouvaient s'étendre aux membres et se caractérisaient par la présence de multiples lésions d'apparence pustuleuse, maculaire ou papuleuse. Une sécheresse et des fissures cutanées étaient fréquentes et, dans certains cas, étaient associées à des séquelles inflammatoires et infectieuses, y compris une sepsis, ayant entraîné dans de rares cas le décès, et des abcès locaux ayant nécessité une incision et un drainage (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Le périonyxis survenant chez 19 % des patients (de grade 3 chez 1 %) se manifestait par une inflammation des tissus entourant les ongles des orteils et des doigts. Les réactions suivantes ont également été observées chez les patients traités par VECTIBIX : éruption cutanée exfoliative (14 %)*, acné (10 %)*, éruption cutanée pustuleuse (6 %)*, trouble unguéal (8 %)*, éruption cutanée papuleuse (5 %)*, ulcère de la peau (5 %)*, conjonctivite (3 %), éruption cutanée érythémateuse (3 %)*, éruption cutanée maculeuse (3 %)*, croûte (3 %)*, croissance des cils (2 %), éruption cutanée maculopapuleuse (2 %)*, éruption cutanée prurigineuse (2 %)*, augmentation de la sécrétion lacrymale (1 %), hyperémie oculaire (1 %), infection oculaire (1 %)*, irritation oculaire (< 1 %), sécheresse oculaire (< 1 %), prurit oculaire (< 1 %), infection de la paupière (< 1 %)* et irritation de la paupière (< 1 %)*.

* n = 1052.

Le délai médian avant l'apparition du premier symptôme d'un effet toxique dermatologique était de 10 jours, et le délai médian avant sa disparition après la dernière dose de VECTIBIX était de 28 jours. On a noté chez les sujets que l'incidence et la durée des affections dermatologiques et des autres troubles apparentés étaient liées à l'exposition à VECTIBIX.

Réactions liées à la perfusion

Dans le cadre de tous les essais cliniques, des réactions pouvant être liées à la perfusion (survenant dans les 24 heures suivant toute perfusion), lesquelles pouvaient comprendre des signes ou des symptômes tels que frissons, fièvre ou dyspnée, ont été signalées chez 3 % des patients traités par VECTIBIX; < 1 % de ces réactions étaient graves (de grade 3 ou de grade 4, selon les critères CTC du NCI).

La plupart des symptômes de réactions pouvant être liées à la perfusion étaient d'intensité légère, se sont résorbés sans autre traitement, étaient des événements isolés et n'ont pas nécessité de modification ou d'interruption du traitement par VECTIBIX.

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Baisse des électrolytes

Dans les essais cliniques au cours desquels les concentrations de magnésium étaient mesurées à des intervalles de temps précis lors du traitement par VECTIBIX, on a observé une hypomagnésémie (tous grades) chez 39 % des patients évalués (n = 649), laquelle est survenue à différents moments au cours du traitement. Une hypomagnésémie de grade 3 ou plus a été signalée chez 5 % de ces patients, la plupart desquels ont ensuite reçu des électrolytes par voie i.v. Des cas graves d'hypomagnésémie sont survenus 6 semaines ou plus après le début du traitement par VECTIBIX. Chez < 1 % des patients, les effets indésirables d'hypomagnésémie ont été associés à des effets indésirables d'hypocalcémie. Il importe de surveiller périodiquement les concentrations en électrolytes des patients, avant d'entreprendre le traitement par VECTIBIX, pendant ce traitement ainsi qu'au cours des 8 semaines suivant la fin du traitement. Entreprendre un traitement approprié, p. ex., l'administration d'électrolytes par voie orale ou intraveineuse, au besoin (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Autres effets indésirables

Association avec des traitements anti-tumoraux

Dans le cadre d'une étude menée auprès de 19 patients atteints de CCRm traités par VECTIBIX en association avec une chimiothérapie de type IFL (5-fluorouracile en bolus, leucovorine et irinotécan), l'incidence de diarrhée de grade 3 ou plus était de 58 % (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Dans le cadre d'un essai mené auprès de 24 patients atteints de CCRm traités par VECTIBIX en plus d'une chimiothérapie de type FOLFIRI (5-fluorouracile en perfusion, leucovorine et irinotécan), l'incidence de diarrhée de grade 3 ou plus était de 25 %.

Un essai multicentrique, ouvert et à répartition aléatoire mené auprès de 1 053 patients a permis d'évaluer l'efficacité du bévacicumab et des chimiothérapies à base d'oxaliplatine ou d'irinotécan, associés ou non à VECTIBIX, dans le traitement de première intention du cancer colorectal métastatique. Dans le cadre d'une analyse provisoire effectuée auprès de 947 patients répartis aléatoirement, un délai plus court de survie sans progression de la maladie et une augmentation des décès ont été observés chez les patients recevant VECTIBIX en plus de l'association chimiothérapie-bévacicumab. Une plus grande fréquence d'embolies pulmonaires, d'infections (surtout d'origine dermatologique), de diarrhées et de déshydratations a également été observée dans les groupes de traitement recevant VECTIBIX en plus de l'association bévacicumab-chimiothérapie. L'ajout de VECTIBIX à l'association bévacicumab-chimiothérapie dans le traitement de première intention du cancer colorectal métastatique n'est pas indiqué.

Immunogénicité

L'immunogénicité du panitumumab a été évaluée grâce à deux immuno-essais différents (un par la technique ELISA qui détecte les anticorps de haute affinité, et un par biocapteur qui détecte les anticorps de haute et de basse affinité). On a détecté des anticorps avant l'administration de la dose chez < 1 % (5 sur 636) et chez 2,5 % (16 sur 635) des patients testés, respectivement, par la technique ELISA et par la technique de biocapteur. L'incidence globale de la formation d'anticorps anti-panitumumab post-dose était faible. On a détecté des anticorps neutralisants après l'administration de la dose chez 0,2 % (1 sur 447) et chez 1,6 % (7 sur 447) des patients testés,

respectivement, par la technique d'immuno-essai ELISA et par la technique de biocapteur. Comparativement aux 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 l'innocuité du médicament.

La détection de la formation d'anticorps dépend de la sensibilité et de la spécificité du test. Plusieurs facteurs, comme la façon de manipuler les échantillons, la prise concomitante d'autres médicaments et la maladie sous-jacente, peuvent influencer sur l'incidence de la réponse positive des anticorps observée lors d'une épreuve. La comparaison de la fréquence d'apparition d'anticorps du panitumumab avec celle d'anticorps dirigés contre d'autres produits pourrait donc fausser les résultats.

AC-C

Effets indésirables du médicament observés après la commercialisation

Troubles gastro-intestinaux

On a signalé des cas de diarrhée grave et de déshydratation chez des patients traités par VECTIBIX. Parmi ces cas de diarrhée grave et de déshydratation, certains patients ont présenté une réduction de la fonction rénale. Bien que dans certains cas, il semblait y avoir des facteurs confondants, p. ex. la présence de sepsie, de diabète ou d'hypertension, les résultats des examens suggéraient un risque d'insuffisance rénale aiguë (secondaire à la diarrhée et/ou à la déshydratation), particulièrement dans le cadre d'une chimiothérapie associative, chez les patients traités par VECTIBIX (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

On doit surveiller l'apparition chez les patients de signes et de symptômes de diarrhée grave et de déshydratation (tels les diminutions de la diurèse, les étourdissements, l'hypotension artérielle et l'accélération du rythme cardiaque) et prendre immédiatement ces manifestations en charge à l'aide d'un traitement médical jugé adéquat par le médecin traitant. Le traitement par VECTIBIX doit être interrompu jusqu'à ce que le patient ne présente plus de diarrhée grave, de déshydratation ou d'insuffisance rénale aiguë.

Œdème angioneurotique

Des cas d'œdème angioneurotique ont été observés au cours de la période suivant l'approbation de VECTIBIX. Parce que ces réactions ont été signalées dans une population de patients dont le nombre est imprécis, il n'est pas toujours possible d'obtenir une estimation fiable de leur fréquence ou d'établir une relation causale avec l'utilisation du médicament.

Réactions liées à la perfusion

Après la commercialisation du produit, des réactions graves liées à la perfusion ont été rapportées chez moins de 1 % des patients, et dans de rares cas, elles ont eu une issue fatale (< 0,01 %). Les événements indésirables associés à des réactions graves à la perfusion comprennent l'arrêt cardiorespiratoire, l'anaphylaxie et l'élévation de la tension artérielle.

Autres expériences de pharmacovigilance

Nécrose cutanée

Kératite/kératite ulcéreuse

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune étude portant spécifiquement sur les interactions médicamenteuses entre VECTIBIX (panitumumab) et d'autres médicaments n'a été effectuée. Aucun signe d'interaction pharmacocinétique n'a été noté au cours d'essais cliniques dans lesquels VECTIBIX était administré en concomitance avec des chimiothérapies comprenant du paclitaxel ou de l'irinotécan.

Interactions médicament-médicament

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec les herbes médicinales n'a été établie.

Effets du médicament observés au cours d'épreuves de laboratoire

Aucune interaction avec les épreuves de laboratoire n'a été établie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Les perfusions de VECTIBIX (panitumumab) doivent être préparées à l'aide d'une technique d'asepsie appropriée. **Ne pas administrer VECTIBIX en i.v. directe ou bolus. VECTIBIX doit être administré à l'aide d'une pompe à perfusion i.v. et d'un filtre de conduite, à faible liaison aux protéines, de 0,2 µm ou 0,22 µm.**

Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée de VECTIBIX est de 6 mg/kg de poids corporel, administrée une fois toutes les 2 semaines.

Réactions liées à la perfusion

Réduire la vitesse de perfusion de 50 % chez les patients qui présentent une réaction légère à modérée (grade 1 ou 2) liée à perfusion pendant la durée de celle-ci.

On doit mettre fin à la perfusion s'il se produit une réaction grave ou potentiellement mortelle. Selon la gravité ou la persistance de la réaction, il convient d'envisager l'arrêt définitif de l'administration de VECTIBIX.

Prise en charge des toxicités cutanées

Un traitement de la peau proactif, incluant un hydratant pour la peau, un écran solaire (FPS > 15 UVA et UVB), une crème stéroïde topique (pas plus forte que 1 % d'hydrocortisone) et un antibiotique par voie orale (par exemple, la doxycycline), tel que prescrit par le médecin, peut être

utile dans la prise en charge des toxicités cutanées. Les patients pourraient devoir appliquer un hydratant et un écran solaire sur le visage, les mains, les pieds, le cou, le dos et la poitrine tous les matins pendant le traitement, et appliquer le stéroïde topique sur le visage, les mains, les pieds, le cou, le dos et la poitrine tous les soirs. Le traitement des réactions cutanées doit être fondé sur la gravité et peut inclure un hydratant, un écran solaire (FPS > 15 UVA et UVB), et une crème stéroïde topique (pas plus forte que 1 % d'hydrocortisone) appliquée sur les zones atteintes, et/ou des antibiotiques par voie orale, comme prescrit par le médecin (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Réactions dermatologiques :

Si un patient présente des effets toxiques dermatologiques de grade 3 ou plus liés à VECTIBIX, ou que ces effets sont jugés intolérables, l'administration de VECTIBIX devra être suspendue temporairement jusqu'à l'atténuation des effets toxiques (à un grade ≤ 2). Une fois que l'état relatif aux effets toxiques s'est amélioré, rétablir le traitement par VECTIBIX en l'administrant à 50 % de sa dose originale. Si les effets toxiques ne s'aggravent pas, augmenter chaque nouvelle dose de VECTIBIX par intervalles de 25 % de la dose originale, jusqu'à ce que la dose initiale recommandée soit atteinte. Si, après avoir sauté une ou deux doses de VECTIBIX, les effets toxiques ne s'atténuent pas à un grade 2 ou moins, ou si les effets toxiques s'aggravent ou deviennent intolérables avec l'administration de 50 % de la dose originale, l'utilisation de VECTIBIX devra être cessée définitivement (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Dose oubliée

Il faut tenter autant que possible d'administrer VECTIBIX 3 jours avant ou 3 jours après la dose prévue (à l'exception des cas notés dans la section Posologie recommandée et ajustement posologique : Réactions dermatologiques). Si la dose prévue est oubliée, VECTIBIX doit être administré aussitôt que possible. La dose suivante doit être administrée selon une nouvelle posologie, relativement à la journée où la dernière dose a été administrée (c.-à-d. toutes les deux semaines pour les doses de 6 mg/kg de VECTIBIX).

Administration

VECTIBIX est offert en solution stérile et incolore, sans agent de conservation, renfermant 20 mg/mL de panitumumab, en flacons unidoses. La solution peut contenir une petite quantité de particules de panitumumab visibles et amorphes. La solution VECTIBIX ne doit pas être agitée.

Les perfusions de VECTIBIX doivent être préparées à l'aide d'une technique d'asepsie appropriée. **Ne pas administrer VECTIBIX en i.v. directe ou bolus. On doit administrer VECTIBIX à l'aide d'une pompe à perfusion i.v. de la façon suivante :**

- Retirer la quantité de VECTIBIX nécessaire pour une dose de 6 mg/kg.
- Diluer dans un volume total de 100 mL contenant du chlorure de sodium à 0,9 % pour préparations injectables, USP*. La concentration finale ne doit pas dépasser 10 mg/mL.
- Mélanger la solution diluée en la renversant délicatement. **Ne pas agiter.**
- **Administrer à l'aide d'un filtre de conduite, à faible liaison aux protéines, de 0,2 µm ou 0,22 µm.**

- Perfuser pendant environ 60 minutes à l'aide d'un cathéter périphérique ou d'une sonde à demeure*.
- Rincer le cathéter avant et après l'administration de VECTIBIX avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour préparations injectables, USP, afin d'éviter de mélanger le produit à d'autres médicaments ou à d'autres solutions i.v.

*Si le poids corporel réel d'un patient nécessite un volume supérieur à 150 mL par perfusion, VECTIBIX peut être administré pendant environ 90 minutes.

VECTIBIX ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments ou administré en concomitance avec d'autres substances par perfusion. Il ne faut ajouter aucun autre médicament aux solutions contenant VECTIBIX, et VECTIBIX doit être dilué dans une solution contenant du chlorure de sodium à 0,9 % pour préparations injectables, USP.

Il se peut que la solution contienne une petite quantité de particules de panitumumab visibles et amorphes qui disparaîtront pendant la perfusion à l'aide d'un filtre de conduite, à faible liaison aux protéines, de 0,2 µm ou de 0,22 µm; le processus de filtration n'exerce pas d'effet sur la qualité du produit administré.

Si l'on constate une décoloration de la substance, VECTIBIX ne doit pas être administré.

On n'a observé aucune incompatibilité entre VECTIBIX et le chlorure de sodium à 0,9 % pour préparations injectables, USP, dans des sacs pour perfusion en polychlorure de vinyle ou en polyoléfine.

SURDOSAGE

Des doses maximales de 9 mg/kg ont été évaluées dans des essais cliniques. Des cas de surdosage ont été rapportés à des doses allant jusqu'à environ deux fois la dose thérapeutique recommandée. Les événements indésirables observés comprenaient des effets toxiques cutanés, des diarrhées, une déshydratation et de la fatigue, et correspondaient au profil d'innocuité à la dose recommandée.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

AC-C

Mode d'action

VECTIBIX (panitumumab) est un anticorps monoclonal recombinant de type IgG2 entièrement humain, se liant spécifiquement au récepteur EGF humain. Ce récepteur est une glycoprotéine transmembranaire qui fait partie d'une sous-famille des récepteurs des tyrosine-kinases de type I qui comprennent EGFr (HER1/c-ErbB-1), HER2, HER3 et HER4. Le récepteur EGF favorise la croissance cellulaire dans des tissus épithéliaux normaux, y compris la peau et les follicules pileux, et est exprimé dans différentes cellules tumorales (y compris les carcinomes du côlon, des poumons, du sein, de la prostate, du pancréas, de la tête et du cou).

VECTIBIX se lie au domaine EGFr de liaison aux ligands et inhibe de façon compétitive l'autophosphorylation du récepteur induite par tous les ligands du récepteur EGF. La liaison de VECTIBIX au récepteur EGF entraîne l'internalisation du récepteur, une inhibition de la croissance cellulaire, le déclenchement de l'apoptose et une baisse de la production d'interleukine 8 et du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire.

Le gène *KRAS* code pour une petite protéine liant le GTP, impliquée dans la transduction du signal. Différents stimuli, y compris celui du récepteur EGF, activent le *KRAS* qui stimule alors d'autres protéines intracellulaires favorisant ainsi la prolifération cellulaire, la survie cellulaire et l'angiogenèse.

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

Pharmacodynamique

Des essais *in vitro* et des études *in vivo* sur des animaux ont démontré que VECTIBIX inhibe la croissance et la survie des cellules tumorales exprimant le récepteur EGF. Aucun effet anti-tumoral de VECTIBIX n'a été observé sur les xénogreffes de tumeurs humaines n'exprimant pas le récepteur EGF. L'ajout de VECTIBIX à une chimiothérapie ou à d'autres agents de thérapie ciblée, dans les études chez l'animal, a entraîné une augmentation des effets anti-tumoraux par rapport à la chimiothérapie ou aux agents thérapeutiques ciblés utilisés seuls.

Pharmacocinétique

Absorption : Dans tous les essais cliniques, VECTIBIX (panitumumab) a été administré par perfusion intraveineuse. La biodisponibilité du panitumumab est de 100 % dans la circulation sanguine.

Distribution : Après la perfusion intraveineuse, le panitumumab présent dans le sérum a baissé de façon bi-exponentielle selon un modèle à deux compartiments : central et périphérique. L'analyse par compartiment a suggéré que le volume de distribution s'est rapproché du volume plasmatique (42 mL/kg) pour le compartiment central et qu'il était d'environ 26 mL/kg pour le compartiment périphérique.

Élimination (Métabolisme et excrétion) : L'examen d'un large éventail de doses cliniques (0,75 à 9 mg/kg) a révélé que la pharmacocinétique du panitumumab est non linéaire; la clairance moyenne en fonction du temps (estimée en fonction d'une dose divisée par l'aire sous la courbe [ASC]) a baissé proportionnellement à l'augmentation de la dose. Il semblerait que l'élimination du panitumumab emprunte deux voies différentes : (1) le système réticulo-endothélial (SRE), une voie commune pour les immunoglobulines endogènes, et (2) le récepteur EGF (EGFr). Étant donné que le panitumumab, qui est lié au récepteur EGF à la surface de la cellule, peut être internalisé et dégradé, la clairance non linéaire est probablement associée à une liaison saturable du panitumumab à l'EGFr.

À des doses > 2 mg/kg, la clairance moyenne en fonction du temps du panitumumab demeure relativement constante; à ces doses plus élevées, la voie de clairance non linéaire est saturée et devient relativement peu importante, permettant ainsi au processus global de clairance de s'effectuer principalement par la voie linéaire. Lorsque la clairance du panitumumab est relativement constante, l'exposition à cette substance (ASC) augmente de manière proportionnelle à la dose.

L'équilibre pharmacocinétique est atteint après 3 doses de 6 mg/kg administrées une fois toutes les deux semaines sans dose d'attaque. Les paramètres pharmacocinétiques du panitumumab à l'état d'équilibre sont résumés dans le Tableau 3 suivant.

Tableau 3. Paramètres pharmacocinétiques moyens (écart-type) du panitumumab à l'état d'équilibre

Schéma posologique	N	C _{max} (µg/mL)	C _{min} (µg/mL)	ACS _{0-t} (µg·jour/mL)	t _{1/2} (jour)	CL (mL/jour/kg)
6 mg/kg toutes les deux semaines	14	219 (54)	47 (19)	1 431 (412)	7,5 (1,8)	4,6 (1,4)

C_{max} = concentration sérique maximale; C_{min} = concentration sérique minimale; ACS_{0-t} = aire sous la courbe dans l'intervalle posologique; t_{1/2} = demi-vie dans l'intervalle posologique; CL = clairance sérique.

Populations particulières et états pathologiques

Une analyse pharmacocinétique de population a été effectuée afin d'étudier les effets potentiels de co-variables sélectionnées sur les propriétés pharmacocinétiques de VECTIBIX. Les résultats suggèrent que l'âge, le sexe, le type de tumeur, l'origine ethnique, les fonctions hépatiques et rénales, les agents chimiothérapeutiques et l'expression des récepteurs EGF de membrane dans les cellules tumorales n'ont eu aucun effet observable sur la pharmacocinétique de VECTIBIX.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, aucune étude n'a été menée pour évaluer la pharmacocinétique de VECTIBIX. Aucune différence liée à l'âge n'a été observée sur les propriétés pharmacocinétiques de VECTIBIX dans les essais cliniques chez des patients de 26 à 85 ans (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Personnes âgées**).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver les flacons dans la boîte originale au réfrigérateur, à une température comprise entre 2 °C et 8 °C (36 °F et 46 °F), jusqu'au moment de son utilisation. Protéger de la lumière. **Ne pas congeler VECTIBIX (panitumumab)**. Ne pas agiter. Étant donné que VECTIBIX ne contient pas d'agent de conservation, il faut jeter toute portion non utilisée dans le flacon.

La solution diluée de panitumumab pour perfusion devrait être utilisée dans les 6 heures suivant sa reconstitution si elle était entreposée à la température ambiante, ou dans les 24 heures suivant sa dilution si elle était entreposée à une température comprise entre 2 °C et 8 °C (36 °F et 46 °F). **Ne pas congeler la solution diluée de VECTIBIX pour perfusion.**

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

VECTIBIX (panitumumab) ne doit pas être agité ni congelé.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

VECTIBIX (panitumumab) est une solution stérile et incolore ne contenant aucun agent de conservation et renfermant 20 mg/mL de panitumumab, dans un flacon unidose. La composition quantitative de VECTIBIX est la suivante :

panitumumab	20 mg/mL
chlorure de sodium, USP	5,8 mg/mL
acétate de sodium, USP	6,8 mg/mL
eau pour injection, USP	pH : 5,8

Forme posologique

VECTIBIX est offert en solution (20 mg/mL) sans agent de conservation, renfermant 100, 200 ou 400 mg de panitumumab, en flacons unidoses de 5, 10 et 20 mL, respectivement. VECTIBIX est fourni dans une boîte contenant un seul flacon.

PrVectibix^{MD}
(panitumumab)

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

VECTIBIX, indiqué en monothérapie chez les patients atteints d'un carcinome colorectal métastatique exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFr) et comportant le gène *KRAS* non muté (type sauvage) après échec de chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotécan, bénéficie d'une autorisation de commercialisation avec conditions, en attendant les résultats d'essais permettant d'attester son avantage clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation accordée.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

- Nom propre : panitumumab
- Nom chimique : anticorps monoclonal recombinant de type IgG2 humain anti-EGFr
- Masse moléculaire : La masse moléculaire totale du panitumumab est de 147 000 daltons.
- Formule développée : Le panitumumab est un anticorps monoclonal recombinant de type IgG2 fabriqué à partir d'une lignée cellulaire provenant de mammifère (cellules CHO). Le panitumumab est constitué de deux chaînes lourdes gamma et de deux chaînes légères kappa.

Caractéristiques du produit

VECTIBIX (panitumumab) est une solution stérile et incolore, sans agent de conservation. La solution peut contenir une petite quantité de particules de panitumumab visibles et amorphes.

ESSAIS CLINIQUES

Aspect démographique et modalités de l'essai**Tableau 4. Résumé des données démographiques sur les patients qui concerne les essais cliniques sur le cancer colorectal métastatique**

Essai n°	Modalités	Posologie, voie d'administration et durée de traitement*	Sujets d'étude (n = nombre)	Âge moyen (plage), années	Sexe (femme/homme)
Essai contrôlé et à répartition aléatoire et phase de prolongation					
20020408	Essai de phase III ouvert, à répartition aléatoire, sur VECTIBIX plus meilleurs soins de soutien (MSS), comparativement à MSS, 1:1	Perfusion i.v. de 6 mg/kg administrée toutes les deux semaines	n = 463 (n = 231 VECTIBIX plus MSS; n = 232 MSS seuls)	61,2 (10,3) VECTIBIX plus MSS 61,4 (10,8) MSS seuls	85/146 VECTIBIX plus MSS 84/148 MSS seuls
20030194	Phase de prolongation ouverte à un seul volet, sur le groupe de l'essai 20020408 ayant reçu les MSS seuls débutant dès la progression de la maladie	Perfusion i.v. de 6 mg/kg administrée toutes les deux semaines	n = 174	61,7 (10,3)	63/111
Essais à un seul volet					
20025405	Essai ouvert de phase II à un seul volet	Perfusion i.v. de 2,5 mg/kg administrée une fois par semaine	n = 148	59,0 (13,1)	65/83
20030167	Essai ouvert de phase II à un seul volet	Perfusion i.v. de 6 mg/kg administrée toutes les deux semaines	n = 39	58,6 (10,1)	16/23
20030250	Essai ouvert de phase II à un seul volet	Perfusion i.v. de 6 mg/kg administrée toutes les deux semaines	n = 23	65,2 (10,5)	7/16

*dans tous les essais, le traitement a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie, l'intolérance au médicament ou une autre raison (décès, retrait, etc.).

Résultats des essais

L'efficacité de VECTIBIX (panitumumab) chez les patients atteints de CCRm avec progression de la maladie pendant ou après la chimiothérapie a été évaluée lors d'un essai contrôlé et à répartition aléatoire (463 patients) et lors d'essais ouverts à un seul volet (384 patients) (voir le Tableau 4). L'innocuité de VECTIBIX chez les patients atteints de CCRm et recevant au moins une dose du médicament a été évaluée chez 789 patients. Des études complémentaires ont été réalisées avec VECTIBIX en monothérapie, chez des patients atteints d'autres tumeurs solides, et en association avec une chimiothérapie chez des patients atteints de CCRm ou de cancer du poumon non à petites cellules.

AC/C

Essai contrôlé et à répartition aléatoire

L'efficacité de VECTIBIX chez les patients atteints de CCRm avec progression de la maladie pendant ou après la chimiothérapie a été évaluée lors d'un essai contrôlé et à répartition aléatoire (463 patients) et lors d'essais ouverts à un seul volet (384 patients). L'innocuité de VECTIBIX chez les patients atteints de CCRm et recevant au moins une dose du médicament a été évaluée chez 789 patients. Des études complémentaires ont été réalisées avec VECTIBIX en monothérapie, chez des patients atteints d'autres tumeurs solides, et en association avec une chimiothérapie avec ou sans bévacizumab chez des patients atteints de CCRm, ou en association avec une chimiothérapie chez des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules.

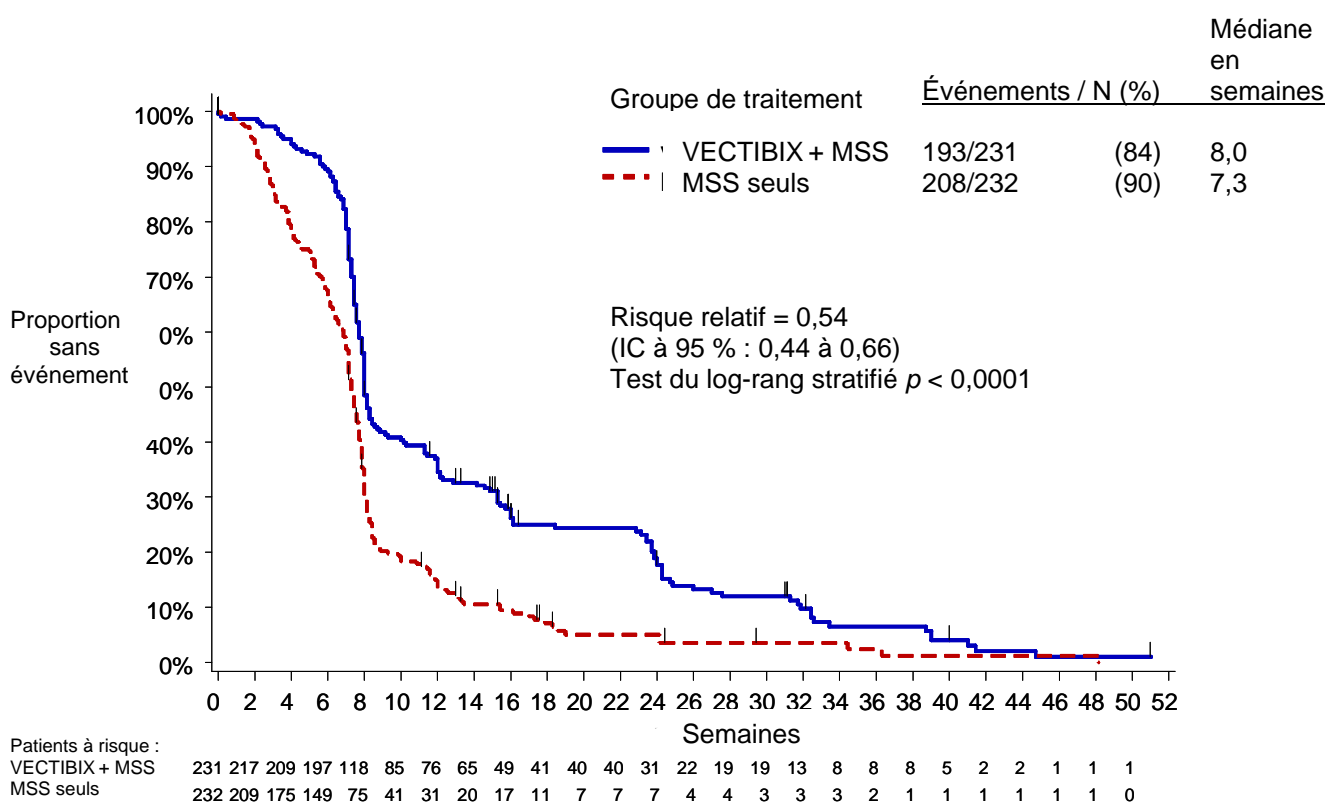
Un essai multinational, contrôlé et à répartition aléatoire a été réalisé chez 463 patients atteints de cancer colorectal métastatique exprimant le récepteur EGF après échec confirmé des chimiothérapies comprenant de l'oxaliplatine et de l'irinotécan. Les patients ont été répartis au hasard dans un rapport 1:1 pour recevoir soit VECTIBIX à une dose de 6 mg/kg une fois toutes les deux semaines plus les meilleurs soins de soutien (MSS) (excluant la chimiothérapie), soit les MSS seuls. Les patients étaient traités jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Dès la progression de la maladie, les patients du groupe recevant les MSS seuls pouvaient 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 % des patients étaient de race caucasienne. En tout, 396 patients (86 %) avaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1; 67 % des patients étaient atteints d'un cancer du côlon et 33 % d'un cancer du rectum.

Le paramètre d'évaluation principal était la survie sans progression (SSP). Le taux de progression de la maladie ou de mortalité chez les patients traités par VECTIBIX a diminué de 40 % par rapport au taux chez les patients ayant reçu les MSS (Fig. 1; Risque relatif = 0,54 [IC à 95 % : 0,44 à 0,66], log-rang stratifié, $p < 0,0001$). Pour corriger les biais potentiels découlant d'évaluations non programmées, la progression radiologique a été déterminée comme méthode d'évaluation programmée la plus rapprochée au cours d'une analyse de sensibilité; risque relatif = 0,60 (IC à 95 % : 0,49 à 0,74). Aucune différence de durée médiane de survie sans progression n'a été observée, la maladie ayant progressé chez plus de 50 % des patients avant la première visite programmée dans les deux groupes de traitement. Les taux de survie sans progression à la première visite programmée (semaine 8) étaient de 45,5 % pour le groupe recevant VECTIBIX plus MSS et de 24,6 % pour le groupe recevant les MSS seuls, soit une

différence de 20,9 % (IC à 95 % : 12,4 à 29,4). Aucune différence dans la survie globale n'a été observée. Ceci peut être dû à l'administration de VECTIBIX après une progression de la maladie chez des patients initialement répartis dans le groupe des MSS. La réponse tumorale déterminée selon les critères d'évaluation RECIST modifiés a été évaluée par un comité d'examen centralisé. Dans l'ensemble, 9,5 % (IC à 95 % : 6,1 à 14,1) des patients recevant VECTIBIX plus MSS, et 0 % (IC à 95 % : 0,0 à 1,6) des patients recevant les MSS seuls ont présenté une réponse objective confirmée (réponse partielle), la maladie étant stable chez, respectivement, 26 % et 10 % des patients. Parmi les 176 patients traités par VECTIBIX après une progression de la maladie sous les MSS seuls, le taux de réponse (évaluation du chercheur) a été de 11,4 % (IC à 95 % : 7,1 à 17,0).

Fig. 1. Estimation du temps de survie sans progression (SSP) de la maladie selon la méthode Kaplan-Meier (évaluation centrale) (ensemble d'analyses de tous les patients inscrits)



Les taux de survie sans progression étaient de 9,7 % à 21 % plus élevés avec le panitumumab plus MSS, entre les semaines 8 à 26.

La relation entre la mutation *KRAS*, présentée dans le tissu tumoral conservé dans de la paraffine, et le résultat clinique ont été évalués lors d'une analyse rétrospective.

La présence des sept plus fréquentes mutations constitutives des codons 12 et 13 (Gly12Asp, Gly12Ala, Gly12Val, Gly12Ser, Gly12Arg, Gly12Cys et Gly13Asp) du gène *KRAS* a été évaluée en utilisant une réaction en chaîne de la polymérase (PCR) allèle-spécifique à partir d'échantillons de tumeur obtenus lors de la première résection du cancer colorectal. En tout, 427 patients (92 %) étaient évaluables pour le statut *KRAS*, parmi lesquels 184 présentaient des

mutations. Le risque relatif pour la survie sans progression était de 0,45 (IC à 95 % : 0,34 à 0,59) en faveur de VECTIBIX dans le groupe *KRAS* de type sauvage (log-rang stratifié $p < 0,0001$) et de 0,99 (IC à 95 % : 0,73 à 1,36) dans le groupe *KRAS* muté. La différence quant à la survie sans progression médiane dans le groupe *KRAS* de type sauvage était de 5 semaines. Les taux de survie sans progression lors de la première visite programmée à l'étude (semaine 8) dans le groupe *KRAS* de type sauvage étaient de 61,9 % pour les patients recevant VECTIBIX en plus des meilleurs soins de soutien et de 28,1 % pour ceux recevant uniquement les meilleurs soins de soutien, soit une différence de 33,8 % (IC à 95 % : 21,9 à 45,8). Pour corriger les biais potentiels découlant d'évaluations non programmées, la progression radiologique a été déterminée comme méthode d'évaluation programmée la plus rapprochée au cours d'une analyse de sensibilité (risque relatif pour le groupe de type non muté = 0,49 [IC à 95 % : 0,37 à 0,65] et risque relatif pour le groupe de type muté = 1,07 [IC à 95 % : 0,77 à 1,48]). Dans ces analyses, la différence de SSP médiane dans le groupe de type non muté a été de 8 semaines. Aucune différence dans la durée médiane de SSP n'a été observée dans le groupe de type muté. Les taux de SSP lors de la première visite programmée à l'étude (semaine 8) dans le groupe *KRAS* muté étaient de 26,2 % pour les patients recevant VECTIBIX en plus des meilleurs soins de soutien et de 34,4 % pour ceux recevant uniquement les meilleurs soins de soutien, soit une différence de 8,2 % (IC à 95 % : -21,9 à 5,5). Aucune différence n'a été notée dans les groupes pour ce qui est du taux de survie globale. Dans le groupe *KRAS* de type sauvage, le taux de réponse était de 17 % pour les patients traités par VECTIBIX et de 0 % pour ceux recevant les meilleurs soins de soutien. Dans le groupe *KRAS* muté, aucune réponse n'a été notée dans les groupes de traitement. Les taux de stabilisation de la maladie dans le groupe *KRAS* de type sauvage étaient de 34 % pour les patients traités par VECTIBIX et de 12 % pour ceux recevant les meilleurs soins de soutien. Les taux de stabilisation de la maladie dans le groupe *KRAS* muté étaient de 12 % pour les patients traités par VECTIBIX et de 8 % pour ceux recevant les meilleurs soins de soutien. Le taux de réponse (selon l'évaluation du chercheur) des patients qui, après progression de la maladie alors qu'ils recevaient les MSS seuls étaient passés à VECTIBIX, a été de 22 % (IC 95 % : 14,0 à 31,9) dans le groupe ayant des tumeurs *KRAS* de type sauvage et de 0 % (IC 95 % : 0,0 à 4,3) dans le groupe ayant des tumeurs de type *KRAS* muté.

Selon l'analyse primaire des résultats rapportées par les patients, dans le groupe comportant un gène *KRAS* non muté (type sauvage), un intervalle de confiance à 95 % (non ajusté pour des comparaisons multiples) en ce qui concerne la différence des scores des symptômes du cancer colorectal excluait les scores plus symptomatiques avec VECTIBIX, comparativement aux MSS seuls.

Fig. 2. SSP selon le traitement avec répartition aléatoire dans le groupe comportant un gène *KRAS* de type sauvage

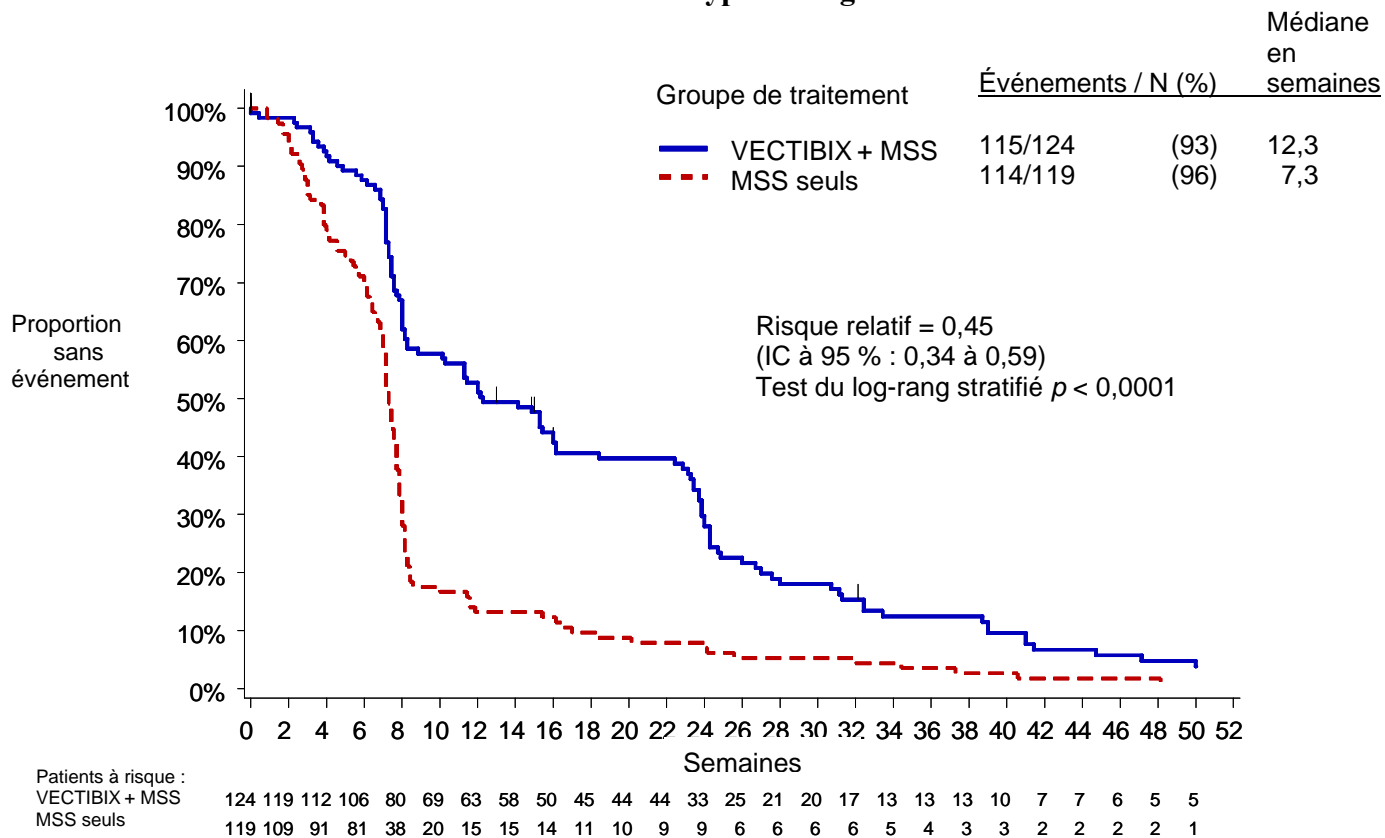
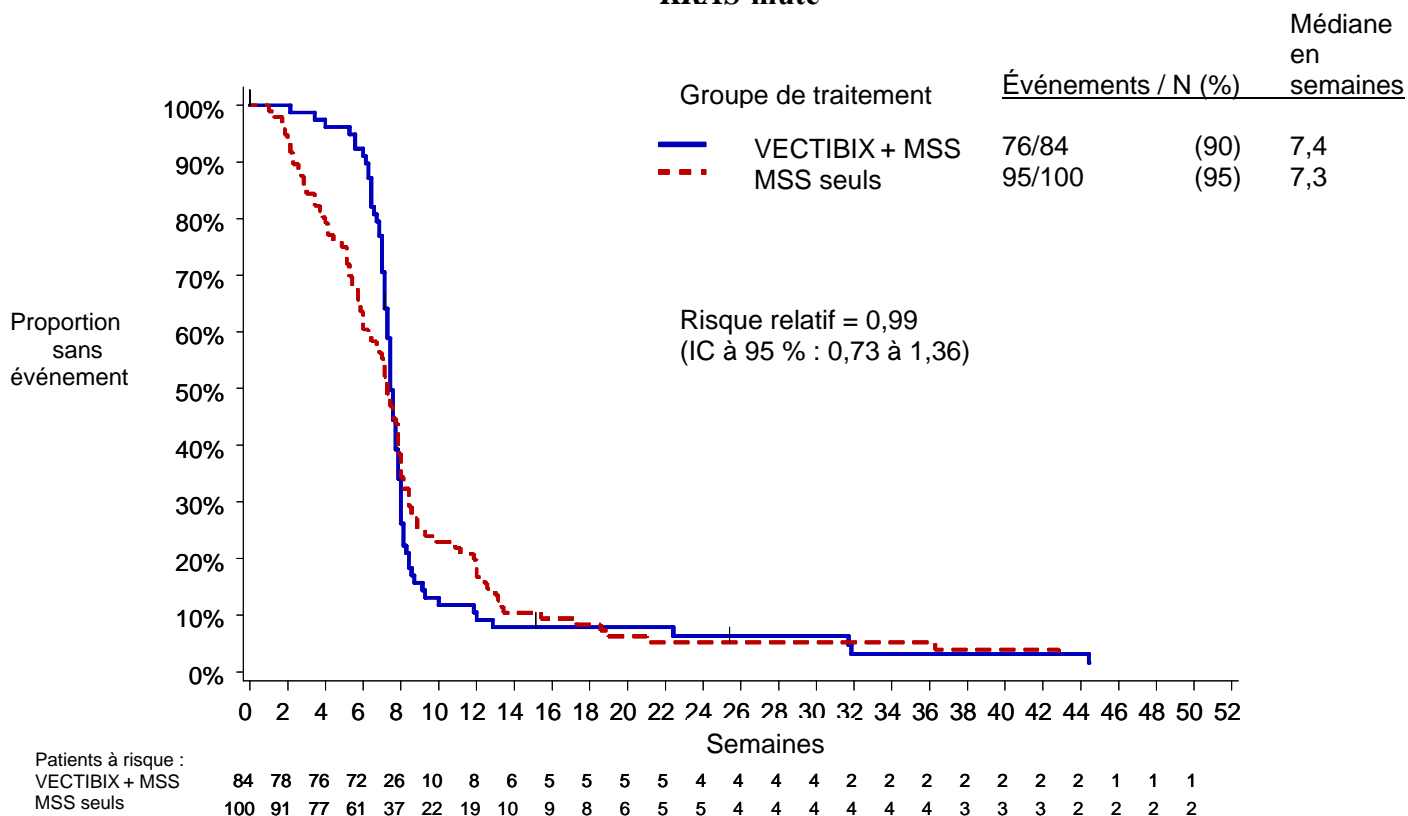


Fig. 3. SSP selon le traitement avec répartition aléatoire dans le groupe comportant un gène *KRAS* muté



Analyse rétrospective des études cliniques autres que l'étude pivot

Pour évaluer plus à fond l'association entre la présence ou l'absence de mutations du gène *KRAS* et l'efficacité de VECTIBIX (panitumumab) qui avait été observée au cours de l'étude pivot 20020408, une analyse rétrospective de l'efficacité et de l'innocuité du médicament en fonction de la mutation du gène *KRAS* a été effectuée chez les patients des études 20030167 et 20030250.

L'objectif principal de cette analyse rétrospective était l'évaluation de l'effet du traitement par le panitumumab sur la réponse objective de sujets atteints d'un cancer colorectal lorsque leur tumeur exprimait le gène *KRAS* de type sauvage et lorsqu'elle exprimait un gène *KRAS* muté. À l'instar de ce qui avait été observé durant l'étude 20020408, toutes les réponses objectives observées au cours des études 20030167 et 20030250 sont survenues chez des sujets dont la tumeur exprimait le gène *KRAS* de type sauvage. Aucune réponse n'a été observée chez les sujets dont la tumeur abritait des mutations activatrices de *KRAS*. Les résultats de ces analyses rétrospectives corroborent les observations de l'étude 20020408 et semblent indiquer que les patients dont la tumeur est porteuse de mutations du gène *KRAS* sont peu susceptibles de retirer des bienfaits du panitumumab administré en monothérapie.

Essais à un seul volet

Trois essais ouverts à un seul volet chacun ont évalué l'efficacité et l'innocuité de VECTIBIX chez des patients atteints de CCRm qui ont présenté une progression de la maladie après au moins un schéma chimiothérapeutique comprenant de la fluoropyrimidine (avec ou sans leucovorine) en association avec soit de l'irinotécan ou de l'oxaliplatine, ou les deux (administrés en concomitance ou de façon séquentielle) et du bévacicumab. Deux de ces essais sont en cours et comportent un suivi médian allant de 12 à 15 semaines. Dans ces essais, on a évalué les doses de 6 mg/kg administrées une fois toutes les deux semaines (n = 62) et de 2,5 mg/kg administrées toutes les semaines (n = 148), et on a exploré le lien existant entre l'imprégnation de la membrane tumorale dans le récepteur EGF ($\geq 10\%$, $< 10\%$) et la réponse au traitement. Dans tous ces essais, le taux de réponse (d'après les critères modifiés de l'OMS ou les critères modifiés RECIST) était conforme à celui observé dans l'essai contrôlé et à répartition aléatoire (8 %, 9 % et 13 %) et les réponses observées provenaient de patients dont les tumeurs affichaient des résultats négatifs ($< 1\%$) pour ce qui est de l'imprégnation de la membrane tumorale dans l'EGFr.

Autres essais

Essai PACCE : dans cet essai clinique ouvert, contrôlé et à répartition aléatoire, une chimiothérapie (oxaliplatine ou irinotécan) et du bévacicumab ont été administrés avec ou sans VECTIBIX, en traitement de première intention des patients atteints de cancer colorectal métastatique. Le traitement par VECTIBIX a été interrompu en raison d'une réduction significative sur le plan statistique de la survie sans progression chez les patients du groupe VECTIBIX, observée à l'occasion d'une analyse provisoire. Le risque relatif de SSP était de 1,44 (IC à 95 % : 1,13 à 1,85). La SSP médiane était de 8,8 mois (IC à 95 % : 8,3 à 9,5) et de 10,5 mois (IC à 95 % : 9,4 à 12,0) dans le groupe recevant VECTIBIX et celui ne le recevant pas, respectivement. Une augmentation de la mortalité a été observée dans le groupe recevant VECTIBIX. Le risque relatif en ce qui concerne la survie globale était de 1,56 (IC à 95 % : 1,11 à 2,17). La survie globale médiane était de 18,4 (IC à 95 % : 13,8 - non mesurable) dans le groupe avec VECTIBIX et n'a pu être mesurée dans le groupe sans VECTIBIX.

Expression du récepteur EGF et réponse

Les patients inscrits dans des essais cliniques devaient avoir recours à une évaluation immunohistochimique de l'expression tumorale du récepteur EGF à l'aide de la trousse DakoCytomation EGFR pharmDx^{MD}. Dans l'essai contrôlé et à répartition aléatoire, des analyses exploratoires univariées ont été effectuées afin de déterminer la corrélation entre l'expression du récepteur EGF et l'efficacité du traitement. Il n'y avait aucune corrélation entre les résultats d'efficacité et la présence ou le pourcentage de cellules positives ou l'intensité de l'expression tumorale du récepteur EGF. L'utilité de la trousse d'évaluation pour aider dans la prise de décision clinique n'est pas claire.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

VECTIBIX (panitumumab), administré en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie, présente une pharmacocinétique non linéaire. Le profil concentration-temps se décrit comme un modèle pharmacocinétique à deux compartiments, avec des voies de clairance linéaires et non linéaires, probablement soumises à une médiation par le système réticulo-endothélial (SRE) et le récepteur EGF, respectivement. Étant donné que le panitumumab, qui est lié au récepteur EGF à la surface de la cellule peut être internalisé et dégradé, la clairance non linéaire est probablement associée à une liaison saturable du panitumumab au récepteur EGF. La valeur moyenne de clairance diminue en même temps que la dose augmente et approche la valeur de clairance de l'IgG2 endogène (1 à 4 mL/jour/kg). Les valeurs moyennes de la demi-vie entre les doses sont de 7,5 jours (écart type \pm 1,8) et de 8,5 jours (d'après le modèle de pharmacocinétique) pour la dose de 6 mg/kg et celle de 2,5 mg/kg, respectivement.

Une analyse pharmacocinétique de population a été effectuée afin d'évaluer les effets potentiels de covariables sélectionnées sur les propriétés pharmacocinétiques de VECTIBIX. Les résultats suggèrent que l'âge, le sexe, le type de tumeur, l'origine ethnique, les fonctions hépatiques et rénales, les agents chimiothérapeutiques et l'expression du récepteur EGF dans les cellules tumorales n'ont eu aucun effet observable sur la pharmacocinétique de VECTIBIX. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, aucun essai clinique n'a été réalisé pour évaluer la pharmacocinétique de VECTIBIX. Aucune différence liée à l'âge n'a été observée sur les propriétés pharmacocinétiques de VECTIBIX dans les essais cliniques chez les patients de 26 à 85 ans.

Des essais *in vitro* et des études *in vivo* sur des animaux ont montré que VECTIBIX inhibe la croissance et la survie des cellules tumorales exprimant le récepteur EGF. Aucun effet anti-tumoral de VECTIBIX n'a été observé sur les xénogreffes de tumeurs humaines n'exprimant pas le récepteur EGF. L'ajout de VECTIBIX à une chimiothérapie ou à d'autres agents thérapeutiques ciblés, dans les études animales, a entraîné une augmentation des effets anti-tumoraux, par rapport à la chimiothérapie ou aux agents thérapeutiques ciblés utilisés seuls.

TOXICOLOGIE

Un sommaire des études toxicologiques est présenté dans le Tableau 5.

Toxicité aiguë et toxicité avec administration de doses multiples

Les effets secondaires observés chez l'animal à des niveaux d'exposition semblables à ceux de l'exposition clinique et ayant une portée clinique potentielle sont décrits ci-dessous :

Des éruptions cutanées et des diarrhées ont été les principales manifestations observées dans les études de toxicité avec administration de doses répétées, d'une durée jusqu'à 26 semaines, sur des singes de *Cynomolgus* ayant reçu VECTIBIX (panitumumab) à des doses jusqu'à environ 5 fois l'exposition à la dose recommandée chez l'humain. Ces manifestations ont été réversibles à l'arrêt de l'administration de VECTIBIX. Les éruptions cutanées et les diarrhées observées chez les singes sont considérées comme étant liées à l'action pharmacologique de VECTIBIX et sont cohérentes avec les effets toxiques observés avec d'autres inhibiteurs anti-EGFr.

Dans l'étude de toxicité à doses répétées d'une durée de 6 mois, après l'administration d'une dose unique de VECTIBIX (panitumumab) au jour 1, on a observé avec le panitumumab une toxicocinétique linéaire liée à la dose située dans la marge posologique de 7,5 à 30 mg/kg de panitumumab. Les valeurs moyennes de la C_{max} (\pm écart type) étaient de 261 ± 66 , de 676 ± 253 et de $1\ 080 \pm 406$ $\mu\text{g/mL}$ pour les groupes recevant les doses de 7,5, de 15 et de 30 mg/kg, respectivement. Les valeurs moyennes de l'ASC (\pm écart type) (0-7) étaient de 649 ± 133 , de $1\ 650 \pm 440$, et de $3\ 440 \pm 993$ jours· $\mu\text{g/mL}$ pour les groupes recevant les doses de 7,5, de 15 et de 30 mg/kg, respectivement. Dans la semaine 26, on a observé une augmentation proportionnelle à la dose de l'ASC (0-7) chez les singes n'ayant pas développé d'anticorps antihumains, alors que la dose de panitumumab était augmentée de 7,5 mg/kg à 30 mg/kg, avec une valeur moyenne de l'ASC \pm écart type (0-7) dans la semaine 26 de 774 ± 259 , de $1\ 660 \pm 266$ et de $3\ 260 \pm 1\ 300$ jour· $\mu\text{g/mL}$ pour les groupes recevant les doses de 7,5, de 15 et de 30 mg/kg.

Le niveau sans effet nocif observé (NOAEL) n'a pas pu être identifié en raison d'éruptions cutanées ou de diarrhées d'intensité légère à grave observées chez certains singes à toutes les doses et dans toutes les études de toxicité avec administration de doses répétées. Cela s'explique par l'activité pharmacologique du panitumumab. Les effets toxiques ont été observés aux doses thérapeutiques.

Mutagénicité et pouvoir oncogène ou carcinogène

Aucune étude évaluant le pouvoir mutagène et carcinogène de VECTIBIX n'a été effectuée.

Toxicité pour la reproduction

VECTIBIX s'est révélé un agent abortif chez les guenons de *Cynomolgus* lorsqu'il est administré au cours de la période de l'organogenèse à des doses jusqu'à environ 5 fois l'exposition à la dose recommandée chez l'humain, exprimées en mg/kg.

Aucune étude en bonne et due forme sur la fertilité chez le mâle n'a été menée. Néanmoins, l'observation microscopique des organes de la reproduction lors d'études chez les singes de *Cynomolgus* mâles ayant reçu VECTIBIX à des doses jusqu'à environ 5 fois l'exposition à la dose recommandée chez l'humain, exprimées en mg/kg, pendant au plus 26 semaines, n'a révélé aucune différence avec les singes mâles témoins. Les études de fertilité menées chez les guenons de *Cynomolgus* ont montré que VECTIBIX est susceptible de provoquer des effets indésirables qui pourraient avoir une incidence sur la capacité d'une femme à devenir enceinte pendant son traitement par VECTIBIX.

Des cycles menstruels plus longs et des aménorrhées ont été observés chez les guenons de *Cynomolgus* ayant normalement des cycles réguliers, après des doses hebdomadaires de panitumumab de 1,25 à 5 fois supérieures à celle recommandée chez l'humain (en fonction du poids corporel). Les irrégularités du cycle menstruel chez les guenons de *Cynomolgus* traitées au panitumumab étaient accompagnées d'une réduction des pics de concentrations de progestérone et de 17β -œstradiol et d'un délai dans l'atteinte de ces pics. Les cycles menstruels sont redevenus normaux chez la plupart des animaux après l'arrêt du traitement au panitumumab. On n'a pas identifié de dose sans effet pour les irrégularités des cycles menstruels et les concentrations sériques d'hormones. On a observé que le taux de grossesses avait tendance à diminuer en fonction de la dose du médicament chez les singes.

Le traitement par VECTIBIX a été associé à des augmentations significatives des effets embryoléthaux ou abortifs chez les guenons de *Cynomolgus* enceintes, lorsqu'on leur administrait le médicament toutes les semaines au cours de la période de l'organogenèse (jours 20 à 50 de gestation), à des doses environ 1,25 à 5 fois supérieures à celle recommandée chez l'humain (en fonction du poids corporel). On n'a observé aucune malformation fœtale ni d'autre signe de tératogenèse dans la progéniture. Bien que l'on n'ait pas décelé la présence de panitumumab dans le sérum des nouveaux-nés des femelles traitées au panitumumab, des titres d'anticorps anti-panitumumab étaient présents chez 14 des 27 petits nés au jour 100 de gestation. Par conséquent, quoiqu'on n'ait pas observé d'effet tératogène chez les guenons traitées au panitumumab, ce dernier peut potentiellement nuire au fœtus lorsqu'il est administré aux femmes enceintes.

Tolérance au point d'injection

Aucune étude en bonne et due forme de tolérance au point d'injection n'a été effectuée, quoique l'on ait évalué les points d'injection dans le cadre d'études de toxicité avec administration de doses répétées, y compris l'étude de 6 mois. À l'exception des changements survenus sur la peau associés à l'activité pharmacologique du panitumumab (érythème, amincissement de la peau, peau sèche ou desquamation, formation de croûte), aucun autre changement au point d'injection n'a été observé chez les animaux traités, comparativement aux animaux témoins.

Tableau 5. Résumé des études de toxicologie

Type d'étude	Espèces	Voie d'administration	Dose / schéma posologique	Durée	Observations clés
Toxicité (dose unique)^a					
Étude pharmacologique sur l'innocuité (cardiovasculaire, respiratoire, du système nerveux central)	Singe/Cynomolgus (télémésuré)	Injection intraveineuse	0 (excipient seul), 7,5, 30 et 60 mg/kg	Dose unique	Aucun effet lié au traitement n'a été observé sur les paramètres du système cardiovasculaire, respiratoire ou nerveux central.
Toxicité (doses répétées)					
1 mois (4 études) 3 mois (2 études) 6 mois (1 étude)	Singe/Cynomolgus	Injection intraveineuse	0 (excipient seul), 0,3, 3, 7,5, 15 et 30 mg/kg une fois par semaine	Jusqu'à 6 mois	<p>Les observations principales liées au traitement et qui étaient liées à la dose étaient les éruptions cutanées et les diarrhées, d'intensité légère à grave.</p> <p>Les traitements de soutien, tels que les antibiotiques, étaient nécessaires pour certains animaux afin de minimiser les infections secondaires liées aux lésions cutanées. Dans l'étude de 6 mois, 15 des 36 animaux (2 sur 12 dans le groupe de 7,5 mg/kg, 7 sur 12 dans le groupe de 15 mg/kg et 6 sur 12 dans le groupe de 30 mg/kg administré une fois par semaine) ont été euthanasiés à des intervalles non programmés, durant la période après l'administration, entre les jours 43 (semaine 7) et 96 (semaine 15), en raison de la gravité des éruptions cutanées et du faible état de santé général. En tout, 1 animal du groupe recevant 15 mg/kg est mort après l'administration du médicament au jour 134.</p> <p>Les diarrhées et les changements survenus sur la peau étaient partiellement ou complètement réversibles dans les 4 à 8 semaines après la dernière dose de panitumumab.</p>

^a À l'exception de l'étude pharmacologique sur l'innocuité avec administration d'une dose unique, aucune étude de toxicité avec administration d'une dose unique n'a été réalisée.

Tableau 5. Résumé des études de toxicologie (suite)

Type d'essai	Espèces	Voie d'administration	Dose / schéma posologique	Durée	Observations clés
Toxicité pour la reproduction					
Études de fertilité chez les femelles	Singe/ Cynomolgus	Injection intraveineuse	0, 7,5, 15 et 30 mg/kg administrés une fois par semaine pendant 2 cycles menstruels avant l'accouplement, pendant 1 ou 2 cycles menstruels (selon la période où la femelle est devenue enceinte), jusqu'au jour 20 à 25 de gestation	13 à 23 semaines (selon que la femelle est devenue enceinte durant le premier ou le second cycle d'accouplement)	Des cycles menstruels plus longs et des aménorrhées, ainsi que des modifications des taux de 17β-œstradiol et de progestérone ont été observés chez la plupart des guenons traitées au panitumumab. Les cycles menstruels sont redevenus normaux chez la plupart des guenons au cours de la période après l'administration du médicament ou dans les 10 semaines après la fin du traitement au panitumumab, suggérant ainsi que les effets sur le cycle menstruel sont réversibles. Certaines guenons traitées au panitumumab sont devenues enceintes; cependant, le taux de grossesses pour les guenons traitées au panitumumab était plus faible que pour les guenons témoins.
Étude sur le développement de l'embryon / du fœtus	Singe/ Cynomolgus	Injection intraveineuse	0, 7,5, 15 et 30 mg/kg administrés une fois par semaine durant la période de l'organogenèse (jours 20 à 50 de gestation)	Administration durant la période de l'organogenèse (jours 20 à 50 de gestation); césarienne effectuée aux jours 100 à 103 de gestation	Bien que l'on n'ait observé aucun effet tératogène, des avortements ou des décès fœtaux sont survenus dans tous les groupes recevant le panitumumab.

^a À l'exception de l'étude pharmacologique sur l'innocuité avec administration d'une dose unique, aucune étude de toxicité avec administration d'une dose unique n'a été réalisée.

RÉFÉRENCES

1. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-Type *KRAS* is Required for Panitumumab Efficacy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Onco.* 2008 Apr 1;26(10):1626-1634.
2. Berlin J, Posey J, Tchekmedyian S, et al. Panitumumab With Irinotecan/Leucovorin/5-Fluorouracil for First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Clinical Colorectal Cancer.* 2007 Mar;6(6):427-432.
3. Foon KA, Yang XD, Weiner LM, et al. Preclinical and Clinical Evaluations of ABX-EGF, a Fully Human Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Antibody. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2004;58(3):984–990.
4. Friday BB, Adjei AA. K-ras as a Target for Cancer Therapy. *Biochimica et Biophysica Acta* 1756. 2005:127-144.
5. Hecht JR, Patnaik A, Berlin J, et al. Panitumumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer. *Cancer.* 2007 Sep 1;110(5):980-988.
6. Lacouture ME, Melosky BL. Cutaneous Reactions to Anticancer Agents Targeting the Epidermal Growth Factor Receptor: A Dermatology-Oncology Perspective. *Skin Therapy Letter*[®]. 2007 Jul-Aug;12(6):1-5.
7. Lofgren JA, Dhandapani S, Pennucci JJ, et al. Comparing ELISA and Surface Plasmon Resonance for Assessing Clinical Immunogenicity of Panitumumab. *J Immunol.* 2007;178:7467-7472.
8. Roskos LK, Davis CG, Schwab GM. The Clinical Pharmacology of Therapeutic Monoclonal Antibodies. *Drug Development Research* 2004;61:108-120.
9. Rowinsky EK, Schwartz GH, Gollob JA, et al. Safety, Pharmacokinetics, and Activity of ABX-EGF, a Fully Human Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibody in Patients With Metastatic Renal Cell Cancer. *J Clin Onco.* 2004 Aug 1;22(15):3003-3015.
10. Van Cutsem E, Siena S, Humblet Y, et al. An Open-Label, Single-Arm Study Assessing Safety and Efficacy of Panitumumab in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Standard Chemotherapy. *Annals of Oncology.* 2008;19:92-98.
11. 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 Onco.* 2007 May 1;25(13):1658-1664.
12. Yang XD, Jia XC, Corvalan JR, et al. Development of ABX-EGF, a Fully Human Anti-EGF Receptor Monoclonal Antibody, For Cancer Therapy. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2001;38:17-23.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

VECTIBIX, indiqué en monothérapie chez les patients atteints d'un carcinome colorectal métastatique exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFr) et comportant le gène *KRAS* non muté (type sauvage) après échec de chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotécan, bénéficie d'une autorisation de commercialisation avec conditions, en attendant les résultats d'essais permettant d'attester son avantage clinique. Pour plus de renseignements, les patients doivent être avisés de communiquer avec leur fournisseur de soins de santé.

Qu'est-ce qu'un Avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est une autorisation de commercialisation décernée à un produit sur la base de données cliniques prometteuses, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits autorisés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic d'une maladie grave, mettant la vie en danger ou sévèrement débilite. Ils ont démontré un bienfait prometteur, sont de grande qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable, sur la base de l'évaluation des risques et des bienfaits correspondants. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ils ont donné la preuve qu'ils affichaient un profil de risques et de bienfaits sensiblement amélioré par rapport à celui des médicaments existants. Santé Canada a donc décidé de mettre ce produit à la disposition des patients, à la condition que les fabricants entreprennent des essais cliniques supplémentaires pour vérifier les bienfaits escomptés, dans les délais convenus.

PrVectibix^{MD}
(panitumumab)

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'autorisation de la vente au Canada de VECTIBIX et s'adresse particulièrement aux consommateurs. Vous (ou votre soignant) y trouverez des renseignements concernant VECTIBIX. Il ne contient cependant pas tout ce qu'il faut savoir au sujet de VECTIBIX. Pour toute question au sujet du traitement par VECTIBIX, communiquez avec votre médecin.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser VECTIBIX

VECTIBIX est utilisé dans le traitement d'un carcinome colorectal métastatique exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFr) et comportant le gène *KRAS* non muté (type sauvage) après échec de chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotécan (des médicaments utilisés pour traiter le cancer). Le cancer colorectal métastatique

est un cancer du côlon ou du rectum qui s'est propagé dans d'autres parties de l'organisme.

Les effets de VECTIBIX

VECTIBIX est un anticorps monoclonal qui reconnaît certains types de cellules cancéreuses et s'y lie, pouvant ainsi empêcher les cellules cancéreuses de croître et de se diviser.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser VECTIBIX

N'utilisez pas VECTIBIX si vous êtes allergique (hypersensible) au panitumumab ou à tout autre ingrédient contenu dans VECTIBIX.

Les formes posologiques de VECTIBIX

VECTIBIX est offert en solution (20 mg/mL) stérile et incolore sans agent de conservation, renfermant 100, 200 ou 400 mg de panitumumab en flacons unidoses de 5, 10 et 20 mL, respectivement. VECTIBIX est fourni dans une boîte contenant un flacon.

L'ingrédient médicamenteux contenu dans VECTIBIX

L'ingrédient médicamenteux contenu dans VECTIBIX est le panitumumab. Le panitumumab est un anticorps monoclonal (type de protéine) fabriqué par une technologie de l'ADN.

Les ingrédients non médicamenteux importants contenus dans VECTIBIX

Les ingrédients non médicamenteux contenus dans VECTIBIX sont le chlorure de sodium, l'acétate de sodium et de l'eau pour injection.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Effets toxiques dermatologiques : Des effets toxiques dermatologiques (réactions cutanées) liés au blocage de l'EGFR par VECTIBIX (panitumumab) sont survenus chez 91 % des patients (721 sur 789) et étaient graves chez 12 % des patients recevant VECTIBIX en monothérapie (utilisation d'un seul médicament). Les signes et les symptômes de ces effets comprennent une éruption cutanée semblable à de l'acné, d'intenses démangeaisons, de la rougeur, une éruption cutanée, la desquamation cutanée, une infection mineure de l'ongle, une sécheresse cutanée et des fissures de la peau. Les réactions cutanées graves ont été intensifiées par la présence d'infection, laquelle comprenait une sepsis (infection grave habituellement causée par des bactéries), ayant entraîné dans de rares cas le décès, et des abcès locaux (infections localisées) ayant nécessité une incision et un drainage. Si vous présentez une réaction cutanée grave, votre médecin vérifiera si vous souffrez d'inflammation ou d'une infection et pourrait décider de suspendre ou d'arrêter le traitement par VECTIBIX. Il est conseillé aux patients d'utiliser de la crème solaire, de porter un chapeau et de limiter leur exposition au soleil pendant leur traitement par VECTIBIX, étant donné que le soleil peut aggraver toute réaction cutanée qui pourrait survenir.

Réactions liées à la perfusion : Des réactions liées à la

perfusion de VECTIBIX, y compris des réactions anaphylactiques (graves réactions allergiques qui surviennent rapidement), un bronchospasme (difficulté à respirer causée par le resserrement des voies respiratoires), de la fièvre, des frissons et une baisse de la tension artérielle, ont été signalées chez moins de 1 % des patients, et ont eu une issue fatale dans de très rares cas (< 0,01 %). Des réactions mortelles ont également été observées chez des patients qui avaient des antécédents d'hypersensibilité à VECTIBIX. Votre médecin peut arrêter la perfusion s'il se produit une réaction grave ou potentiellement mortelle. Selon la gravité ou la persistance de la réaction, votre médecin pourrait envisager l'arrêt définitif du traitement par VECTIBIX.

Toxicité accrue et baisse de la survie globale liées à l'utilisation en association avec du bévacizumab et une chimiothérapie : VECTIBIX n'est pas indiqué en association avec une chimiothérapie incluant ou non du bévacizumab. L'ajout de VECTIBIX à une association bévacizumab-chimiothérapie a entraîné une baisse de la survie globale et une augmentation de l'incidence d'effets indésirables graves.

Effets gastro-intestinaux

Association avec le schéma de chimiothérapie IFL : L'administration de VECTIBIX en association avec le schéma de chimiothérapie IFL devrait être évitée en raison de l'augmentation de l'incidence de la diarrhée grave.

Avant d'amorcer le traitement par VECTIBIX, veuillez signaler à votre médecin ou à votre infirmière si :

- vous avez déjà souffert ou présenté des signes de : pneumonie interstitielle (enflure des poumons entraînant une toux et des difficultés respiratoires) ou fibrose pulmonaire (cicatrices et épaississement des tissus dans les poumons accompagnés d'essoufflement);
- vous recevez une chimiothérapie selon le schéma IFL (5-fluorouracile, leucovorine et irinotécan) et si, depuis que vous recevez VECTIBIX, des diarrhées graves ont été observées;
- vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, y compris des médicaments obtenus sans ordonnance;
- vous êtes enceinte, pensez l'être ou planifiez l'être, étant donné que l'effet de VECTIBIX n'a pas été évalué chez les femmes enceintes.

Au cours du traitement, vous pourriez présenter des effets toxiques dermatologiques et/ou oculaires (réactions cutanées et/ou oculaires). Des cas graves de kératite/kératite ulcéreuse (inflammation et/ou ulcères impliquant la couche extérieure transparente et protectrice de l'œil [la cornée]) ont été très rarement signalés.

Ces réactions doivent être surveillées par votre médecin pour éviter ou traiter toute infection qui pourrait se développer à la suite de ces réactions. Si vos symptômes s'aggravent ou qu'ils

deviennent intolérables, veuillez en aviser votre médecin ou votre infirmière immédiatement.

Des complications pulmonaires, comme une pneumonie interstitielle ou une fibrose pulmonaire, ont été observées dans de rares cas chez des patients recevant VECTIBIX. Ces complications peuvent être traitées, mais ont entraîné dans certains cas des dommages irréversibles aux poumons ou le décès du patient.

Des symptômes de réactions d'hypersensibilité ont été observés, y compris la difficulté à respirer, la transpiration abondante, l'enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge (œdème angio-neurotique) et l'urticaire. Si vous croyez présenter une réaction d'hypersensibilité, cessez l'utilisation de VECTIBIX et communiquez immédiatement avec votre médecin ou avec le personnel médical de l'Urgence.

Si vos selles sont molles ou aqueuses pendant une journée ou plus, ou que vous présentez une diarrhée accompagnée de fièvre ou des mictions moins abondantes, ou encore, si vous éprouvez des étourdissements, communiquez avec votre médecin immédiatement.

On ne sait pas si VECTIBIX est présent dans le lait maternel humain. N'utilisez pas VECTIBIX si vous allaitez.

VECTIBIX peut modifier les taux normaux de sels (électrolytes) dans le sang tels que le magnésium, le potassium et le calcium. Votre médecin vérifiera votre sang, le cas échéant, avant et régulièrement pendant et après le traitement par VECTIBIX.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre un médicament.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Aucune étude n'a porté sur les interactions médicamenteuses de VECTIBIX avec d'autres médicaments.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

La dose recommandée de VECTIBIX est de 6 mg/kg (milligrammes par kilogramme de poids corporel) administrée une fois toutes les deux semaines.

Un médecin ayant de l'expérience dans l'utilisation de médicaments anticancéreux supervisera votre traitement par VECTIBIX. VECTIBIX est administré par voie intraveineuse (dans une veine) à l'aide d'une pompe à perfusion (appareil permettant d'injecter une substance avec un débit lent). Le premier traitement vous sera administré très lentement, pendant environ 60 minutes.

Surdosage :

En cas de surdosage, il vous faudra être surveillé par votre médecin, qui vous donnera le traitement de soutien approprié.

Dose oubliée :

Il est très important que vous receviez VECTIBIX dans les 3 jours avant ou après le moment normalement prévu (sauf si une dose est ajustée en raison de réactions cutanées). Si vous oubliez une dose, votre médecin vous administrera VECTIBIX aussitôt que possible et votre prochaine dose sera reportée en fonction de la journée où vous avez reçu cette dernière dose (toutes les deux semaines pour une dose de 6 mg/kg de VECTIBIX).

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires les plus fréquents sont les réactions cutanées. Si vous présentez une réaction de ce type ou tout autre effet secondaire, vous devriez les signaler à votre médecin.

Certains patients présentent des réactions ressemblant à celles liées à la perfusion. Les symptômes des réactions ressemblant à celles liées à la perfusion peuvent comprendre, sans s’y limiter, l’apparition d’une enflure du visage, des frissons, de la fièvre, de la dyspnée (difficultés à respirer), une éruption cutanée (y compris de l’urticaire), de l’hypotension artérielle, une accélération du rythme cardiaque et une transpiration abondante. Si vous constatez l’un de ces symptômes, communiquez avec votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Consulter votre médecin ou votre pharmacien		
		Seulement si l’effet est grave	Dans tous les cas
Très fréquent ≥ 10 %	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhée 	√	
Fréquent > 1 %, ≤ 10 %	<ul style="list-style-type: none"> • Réactions liées à l’administration de VECTIBIX comme les frissons, la fièvre et l’essoufflement. • L’hypomagnésémie grave (concentrations très faibles de magnésium dans le sang) peut ne présenter aucun symptôme, mais lorsque des symptômes surviennent, ils comprennent généralement une faiblesse et une fatigue importante. On peut détecter ou confirmer une hypomagnésémie grave grâce à des analyses sanguines. 		√ √

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Consulter votre médecin ou votre pharmacien		
Rare ≤ 1 %	<ul style="list-style-type: none"> • Déshydratation • Embolie pulmonaire (caillot de sang dans le poumon) 		√ √

Cette liste d’effets secondaires n’est pas exhaustive. En cas de survenue d’un effet inattendu durant votre traitement par VECTIBIX, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Comment faut-il entreposer VECTIBIX?

VECTIBIX doit être conservé au réfrigérateur, à une température comprise entre 2 °C et 8 °C (36 °F et 46 °F), jusqu’au moment de son utilisation. Protéger de la lumière. **Ne pas congeler VECTIBIX.** Ne pas agiter. Étant donné que VECTIBIX ne contient pas d’agent de conservation, il faut jeter toute portion non utilisée restant dans le flacon.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste au :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Amgen Canada Inc., au : 1-866-502-6436.

Ce feuillet a été préparé par Amgen Canada Inc.

Dernière révision : 2 septembre 2011