

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**PrVectibix<sup>MD</sup>**

panitumumab pour injection

Solution stérile

100 mg, 400 mg (20 mg/mL)

Norme reconnue

Agent antinéoplasique

Amgen Canada Inc.  
6775 Financial Drive, bureau 100  
Mississauga (Ontario)  
L5N 0A4

Date de l'approbation initiale :  
3 avril 2008

Date de révision :  
25 octobre 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 253805

© 2008-2021 Amgen Canada Inc. Tous droits réservés.

## DERNIÈRES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	10-2021
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles ophtalmologiques	10-2021

## TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</b> .....	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>6</b>
4.1 Considérations posologiques .....	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	6
4.3 Reconstitution.....	7
4.4 Administration.....	7
4.5 Dose oubliée .....	8
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>8</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b>	<b>8</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>9</b>
7.1 Populations particulières .....	13
7.1.1 Femmes enceintes.....	13
7.1.2 Allaitement .....	13
7.1.3 Enfants .....	14
7.1.4 Personnes âgées .....	14
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>15</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	15
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques .....	16
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques.....	41
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives .....	44
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché .....	45

<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>46</b>
9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	46
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	46
9.3	Interactions médicament-comportement.....	46
9.4	Interactions médicament-médicament .....	46
9.5	Interactions médicament-aliment .....	46
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	46
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire .....	46
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>46</b>
10.1	Mode d'action.....	46
10.2	Pharmacodynamie .....	47
10.3	Pharmacocinétique .....	47
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION .....</b>	<b>49</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....</b>	<b>49</b>
<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE .....</b>		<b>50</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUE.....</b>	<b>50</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>51</b>
14.1	Conception des essais et caractéristiques démographiques des études .....	51
14.2	Résultats des études.....	53
14.3	Études de biodisponibilité comparatives .....	64
14.4	Immunogénicité.....	64
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>65</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>65</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b>		<b>71</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

VECTIBIX (panitumumab pour injection) est indiqué :

- en association avec FOLFOX (5-fluorouracile, leucovorine et oxaliplatine en perfusion) pour le traitement des patients atteints d'un carcinome colorectal métastatique (CCRm) comportant le gène *RAS* non muté (type sauvage) qui n'ont reçu aucun traitement antérieur;
- en monothérapie pour le traitement des patients atteints d'un CCRm comportant le gène *RAS* non muté (type sauvage) après échec de chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotécan.

#### 1.1 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de VECTIBIX chez les enfants (< 18 ans) n'ont pas été établies.

#### 1.2 Personnes âgées

Des 737 patients atteints d'un CCRm exprimant *KRAS* de type sauvage qui ont reçu VECTIBIX en monothérapie dans le cadre des études 20020408 et 20080763 (voir la section 14, ESSAIS CLINIQUES), 36 % avaient 65 ans ou plus tandis que 8 % avaient 75 ans ou plus. Des 142 patients atteints d'un CCRm exprimant *RAS* de type sauvage qui ont reçu VECTIBIX en monothérapie dans le cadre de l'étude 20100007, 39 % avaient 65 ans ou plus et 5 % avaient 75 ans ou plus. Aucune différence globale en matière d'innocuité ou d'efficacité n'a été constatée entre les patients âgés ( $\geq 65$  ans) et les patients de moins de 65 ans qui ont été traités par VECTIBIX en monothérapie. Toutefois, un nombre plus élevé d'événements indésirables graves a été rapporté chez les patients âgés atteints d'un CCRm comportant le gène *RAS* de type sauvage qui étaient traités par VECTIBIX en association avec FOLFOX (57 %, 55/96) comparativement à FOLFOX seul (38 %, 36/95) (voir la section 7.1.4, Personnes âgées).

### 2 CONTRE-INDICATIONS

- VECTIBIX (panitumumab) est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité grave ou menaçant le pronostic vital au panitumumab, à un ingrédient de la préparation, y compris à un ingrédient non médicamenteux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète, consulter la section 6, FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.
- VECTIBIX n'est pas indiqué dans le traitement des patients atteints d'un CCRm comportant le gène *RAS* (*KRAS* ou *NRAS*) muté ni des patients pour lesquels le statut mutationnel du gène *RAS* (*KRAS* ou *NRAS*) est inconnu (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

### 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

#### Mises en garde et précautions importantes

- **Effets toxiques dermatologiques et effets toxiques sur les tissus mous** : Des effets toxiques dermatologiques liés au blocage de l'EGFR par VECTIBIX (panitumumab) sont survenus chez 92 % des patients (N = 842) qui ont participé aux essais cliniques portant sur la monothérapie dans le CCRm; ces effets étaient graves (grade 3 ou plus selon les critères de toxicité courants du National Cancer Institute [NCI-CTC]) chez 13 % des patients recevant VECTIBIX en monothérapie. Lors d'un essai clinique portant sur FOLFOX (étude 20050203), des effets toxiques dermatologiques se sont produits chez 97 % des patients (N = 256) et ils étaient graves (de grade 3 ou plus selon les critères CTC du NCI) chez 41 % des patients atteints d'un CCRm exprimant *RAS* de type sauvage qui ont reçu VECTIBIX en association avec FOLFOX. Les manifestations cliniques comprenaient, entre autres, une dermatite acnéiforme, un prurit, un érythème, des éruptions cutanées, une desquamation cutanée, un périonyxis, une sécheresse cutanée et des fissures cutanées. Chez les patients qui présentent des effets toxiques dermatologiques ou des effets toxiques sur les tissus mous pendant un traitement par VECTIBIX, il convient de surveiller l'apparition de séquelles inflammatoires ou infectieuses. Des complications infectieuses mettant la vie en danger ou causant la mort, y compris des cas de fasciite nécrosante, d'abcès ou de sepsie, ont été observées chez des patients traités par VECTIBIX. Des maladies mucocutanées bulleuses se manifestant par des cloques, de l'érosion et de la desquamation et pouvant mettre la vie en danger ou causer la mort, y compris de rares cas du syndrome de Stevens-Johnson, de nécrose cutanée et d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse ont été signalés après la commercialisation du produit chez des patients recevant VECTIBIX. En cas d'apparition du syndrome de Stevens-Johnson ou d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, il faut cesser l'administration de VECTIBIX. Il faut interrompre le traitement par VECTIBIX ou l'arrêter définitivement en présence d'effets toxiques dermatologiques ou d'effets toxiques sur les tissus mous associés à des complications inflammatoires ou infectieuses graves ou mettant la vie en danger. Pour modifier la dose en raison d'effets toxiques dermatologiques, voir la section 4.2, Dose recommandée et modification 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 les effets toxiques dermatologiques.
- **Réactions liées à la perfusion** : Des réactions liées à la perfusion, y compris une réaction anaphylactique, un bronchospasme, de la dyspnée, de la fièvre, des frissons et de l'hypotension, ont été rapportées au cours des essais cliniques et après la commercialisation du produit. Dans les études cliniques portant sur la monothérapie (N = 842), de graves réactions liées à la perfusion (de grade 3 ou 4 selon les critères CTC du NCI) se sont produites chez 0,6 % des patients qui ont reçu VECTIBIX. Lors d'un essai clinique portant sur FOLFOX (étude 20050203), de graves réactions liées à la perfusion (de grade 3 ou plus selon les critères CTC du NCI) se sont produites chez 2,7 % des patients atteints d'un CCRm porteur de *RAS* de type sauvage qui ont reçu VECTIBIX en association avec FOLFOX (N = 256) et chez 2,0 % des patients qui ont reçu FOLFOX seul (N = 250). Après la commercialisation du produit, les réactions graves liées à la perfusion qui ont été rapportées ont eu une issue fatale dans de très rares cas seulement. 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 faut

mettre fin à 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 4.2, Dose recommandée et modification posologique).

## **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **4.1 Considérations posologiques**

Au besoin, le Programme de soutien aux patients Entrust<sup>MC</sup> d'Amgen peut aider à planifier l'administration de VECTIBIX par l'intermédiaire de cliniques de perfusion dont le personnel compte des professionnels de la santé qualifiés et formés précisément pour l'administration des perfusions de VECTIBIX. Vous pouvez obtenir des renseignements sur le Programme de soutien aux patients Entrust<sup>MC</sup> en téléphonant au Programme VICTOIRE<sup>MD</sup> chapeauté par le Programme Entrust<sup>MC</sup> d'Amgen au 1-888-706-4717.

### **4.2 Dose recommandée et modification posologique**

Santé Canada n'a autorisé aucune indication concernant l'utilisation de ce médicament chez les enfants (voir la section 7.1.3, Enfants).

La dose recommandée de VECTIBIX est de 6 mg/kg de poids corporel, administrée par perfusion intraveineuse sur une période de 60 minutes, 1 fois toutes les 2 semaines. Poursuivre l'administration du médicament jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables (voir la section 4.4, Administration).

#### **Réactions liées à la perfusion**

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

Il faut 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'arrêter définitivement l'administration de VECTIBIX.

#### **Prise en charge des effets toxiques cutanés**

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 l'hydrocortisone à 1 %) 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 effets toxiques cutanés. 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 leur gravité et peut inclure un hydratant, un écran solaire (FPS > 15 [UVA et UVB]) et une crème stéroïde topique (pas plus forte que l'hydrocortisone à 1 %) appliquée sur les zones atteintes, et/ou des antibiotiques par voie orale, comme prescrit par le médecin (voir la section 7, 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, les modifications suivantes de la posologie sont recommandées :

**Tableau 1. Modifications de la dose pendant le traitement par VECTIBIX**

Apparition de symptômes cutanés : grade $\geq$ 3	Administration de VECTIBIX	Résultats	Réglage de la dose
Première apparition	Ne pas administrer 1 ou 2 doses	Amélioration (grade < 3)	Continuer les perfusions à 100 % de la dose originale
		Pas de rétablissement	Arrêter
À la deuxième apparition	Ne pas administrer 1 ou 2 doses	Amélioration (grade < 3)	Continuer les perfusions à 80 % de la dose originale
		Pas de rétablissement	Arrêter
À la troisième apparition	Ne pas administrer 1 ou 2 doses	Amélioration (grade < 3)	Continuer les perfusions à 60 % de la dose originale
		Pas de rétablissement	Arrêter
À la quatrième apparition	Arrêter définitivement	-	-

### 4.3 Reconstitution

Sans objet

### 4.4 Administration

VECTIBIX est offert en solution stérile et incolore, sans agent de conservation, renfermant 20 mg/mL de panitumumab, en flacons à usage unique. Il faut examiner VECTIBIX visuellement avant l'administration. La solution peut contenir une petite quantité de particules de panitumumab visibles, translucides ou blanches, de nature protéique et amorphes (qui seront retenues pendant la perfusion par un filtre raccordé à la tubulure). VECTIBIX ne doit pas être administré si son aspect ne correspond pas à la description qui précède. 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 injection i.v. directe ou bolus. Il faut administrer VECTIBIX à l'aide d'une pompe à perfusion i.v. de la façon suivante :**

- Ne pas utiliser une aiguille hypodermique de calibre inférieur à 21 pour retirer la quantité de VECTIBIX nécessaire pour une dose de 6 mg/kg. Ne pas utiliser un dispositif sans aiguille (p. ex., un adaptateur pour flacon) pour retirer le contenu du flacon.
- Diluer dans du chlorure de sodium à 0,9 % pour préparations injectables, USP\*, jusqu'à l'obtention d'une concentration maximale  $\leq$  10 mg/mL et d'un volume total de 100 mL.
- Mélanger la solution diluée en renversant le flacon délicatement. **Ne pas agiter.**

- **Administrer à l'aide d'un filtre intégré à la tubulure, à faible liaison aux protéines, de 0,2 mcm ou de 0,22 mcm.**
- Perfuser en 60 minutes environ à l'aide d'un cathéter i.v. périphérique ou d'un cathéter à demeure\*. Si la première perfusion est tolérée, les suivantes peuvent être administrées en 30 à 60 minutes.
- 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 des doses supérieures à 1 000 mg, administrer les perfusions sur une période d'environ 90 minutes.

VECTIBIX ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments ni 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.

Aucune incompatibilité n'a été observée 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.

#### **4.5 Dose oubliée**

Il faut tenter autant que possible d'administrer VECTIBIX dans les 3 jours avant ou les 3 jours après la dose prévue (à l'exception des cas notés dans la section 4.2, Dose recommandée et modification posologique : Réactions dermatologiques). Si la dose prévue est oubliée, VECTIBIX doit être administré aussitôt que possible. La dose suivante doit être administrée selon un nouvel horaire, relativement à la journée où la dernière dose a été administrée (c.-à-d. toutes les 2 semaines pour les doses de 6 mg/kg de VECTIBIX).

## **5 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 pouvant atteindre environ le double de la dose thérapeutique recommandée (12 mg/kg). Les événements indésirables observés comprenaient des effets toxiques cutanés, de la diarrhée, une déshydratation et une fatigue, et correspondaient au profil d'innocuité à la dose recommandée.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## **6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE**

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

**Tableau 2. Formes posologiques, concentrations, composition et emballage**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique / concentration / composition</b>	<b>Ingrédients non médicinaux</b>
Perfusion intraveineuse (i.v.)	Concentré stérile pour solution pour perfusion à 100 mg et à 400 mg (20 mg/mL)	Acétate de sodium, chlorure de sodium, eau pour injection, USP

VECTIBIX est une solution stérile et incolore ne contenant aucun agent de conservation et renfermant 20 mg/mL de panitumumab, dans un flacon à usage unique.

### **Forme posologique**

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

## **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

Veuillez consulter la section 3, ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».

### **Généralités**

#### ***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 des réactions d'hypersensibilité (déterminée, entre autres, par la présence de bronchospasmes, d'œdème, d'œdème angioneurotique, d'hypotension ou 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 2, CONTRE-INDICATIONS et 8, 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.

#### ***VECTIBIX en association avec une chimiothérapie à base d'oxaliplatine pour le traitement des patients atteints d'un CCRm exprimant le gène RAS muté ou pour lesquels le statut mutationnel du gène RAS est inconnu***

VECTIBIX ne devrait pas être administré aux patients atteints d'un CCRm comportant le gène RAS (*KRAS* ou *NRAS*) muté ni aux patients pour lesquels le statut mutationnel du gène RAS (*KRAS* ou *NRAS*) est inconnu.

Une analyse rétrospective prédéfinie d'un sous-groupe de 641 des 656 patients atteints d'un CCRm porteur du gène *KRAS* (exon 2) de type sauvage qui ont participé à l'étude 20050203 de phase III a mis en évidence des mutations additionnelles du gène *RAS* (*KRAS* [exons 3 et 4] ou *NRAS* [exons 2, 3 et 4]) chez 17 % (n = 108) des patients. Une diminution de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) a été constatée chez les patients atteints d'un CCRm exprimant le gène *RAS* muté qui ont reçu VECTIBIX et FOLFOX (n = 51) par rapport à FOLFOX seul (n = 57) (voir la section Surveillance et tests de laboratoire, Test de détection du marqueur génétique de la tumeur).

### ***Augmentation de la toxicité et diminution de la survie globale en association avec le bevacizumab et une chimiothérapie***

Un essai multicentrique, ouvert et à répartition aléatoire mené auprès de 1 053 patients a permis d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du bevacizumab et des chimiothérapies à base d'oxaliplatine ou d'irinotécan, associés ou non à VECTIBIX, dans le traitement de première intention du CCRm.

Dans l'un et l'autre des groupes recevant les chimiothérapies, une toxicité plus importante a été observée dans les groupes qui recevaient également VECTIBIX, ce qui se manifestait par une plus grande fréquence d'événements indésirables de grade 3 et plus, une plus grande fréquence d'événements indésirables graves et un plus grand nombre de décès par rapport au groupe témoin.

Des événements indésirables graves ont été signalés chez 59 % des sujets recevant VECTIBIX contre 37 % des sujets du groupe témoin, le groupe traité par VECTIBIX rapportant des fréquences plus élevées de déshydratation, de diarrhée, d'embolie pulmonaire, de nausées et de vomissements. Dans l'ensemble, la fréquence des infections graves était différente selon le traitement (15 % contre 9 %); toutefois, aucun type d'infection particulier ne s'est produit à une fréquence élevée. Dix-neuf pour cent des patients recevant VECTIBIX ont subi un événement grave considéré comme lié à VECTIBIX, les plus fréquents étant la diarrhée, la déshydratation et les vomissements.

VECTIBIX n'est pas indiqué en association avec le bevacizumab, avec ou sans chimiothérapie, dans le traitement du CCRm.

### ***Traitement d'association avec le schéma chimiothérapeutique IFL (irinotécan, bolus de 5-fluorouracile et leucovorine)***

Dans une étude à un seul groupe (N = 19), une fréquence élevée de diarrhée grave (58 %) a été observée chez les patients recevant VECTIBIX en association avec de l'irinotécan, du 5-fluorouracile en bolus et de la leucovorine dans le cadre du schéma IFL. VECTIBIX n'est pas indiqué en association avec le schéma IFL.

### ***Patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 2 traités par VECTIBIX en association avec une chimiothérapie***

Dans le cadre de l'étude de phase III 20050203 (N = 1 183; 656 patients et 440 patients atteints d'un CCRm exprimant, respectivement, le gène *KRAS* de type sauvage et le gène *KRAS* muté) qui visait à comparer VECTIBIX administré en association avec FOLFOX et FOLFOX administré seul en traitement de première intention, les patients ayant un CCRm exprimant *KRAS* de type sauvage et un indice fonctionnel de 2 sur l'échelle de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (N = 37 : n = 19 [VECTIBIX plus FOLFOX]; n = 18 [FOLFOX seul]) ont connu une augmentation des effets toxiques et une diminution importante de la SSP et de la SG, par rapport aux patients ayant un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1 (n = 611). Chez les patients

ayant un CCRm exprimant *KRAS* de type sauvage et ayant reçu VECTIBIX avec FOLFOX, les événements indésirables survenus à une fréquence différant de plus de 20 % entre les groupes de traitement au sein de chaque groupe d'indice fonctionnel ECOG et différant de plus de 5 % entre les divers groupes d'indices fonctionnels ECOG étaient l'hypomagnésémie, l'hypokaliémie, l'anémie et la perte pondérale. Des résultats semblables relatifs à l'innocuité ont été constatés chez les patients ayant un CCRm exprimant *RAS* de type sauvage. Par conséquent, chez les patients qui ont un indice fonctionnel ECOG de 2, il est recommandé d'évaluer le rapport risques-bienfaits avant de commencer un traitement par VECTIBIX en association avec une chimiothérapie pour le traitement du CCRm.

### ***Patients ayant un régime alimentaire réduit en sodium***

Ce médicament contient 0,150 millimole de sodium (soit 3,45 mg de sodium) par mL de concentré. Cela doit être pris en considération dans le cas des patients qui ont un régime alimentaire réduit en sodium.

### **Cancérogenèse et mutagenèse**

Aucune étude de cancérogenèse ou de mutagenèse n'a été menée avec VECTIBIX.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Aucune étude n'a été réalisée afin d'évaluer l'effet du médicament sur la capacité à conduire ou à utiliser des machines. Si le patient a des symptômes liés au traitement qui nuisent à sa vision ou à sa capacité de se concentrer ou de réagir, il lui est déconseillé de conduire ou d'utiliser des machines tant que ces symptômes persistent.

### **Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**

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

### **Surveillance et tests de laboratoire**

#### ***Surveillance des électrolytes***

Une diminution progressive des taux sériques de magnésium menant à une hypomagnésémie grave a été observée chez certains patients dans l'ensemble des essais cliniques. Dans la population porteuse du gène *KRAS* de type sauvage de l'étude 20020408, une hypomagnésémie s'est produite chez 3 % (4/123) des patients traités par VECTIBIX. Deux patients (2 %, 2/123) qui ont reçu VECTIBIX ont subi un événement de grade 3 ou plus. Dans l'étude 20080763, une hypomagnésémie s'est produite chez 29 % (143/496) des patients traités par VECTIBIX. Des événements indésirables de grade 3 ou plus se sont produits chez 7 % (36/496) des patients traités par VECTIBIX. Au cours de l'étude 20100007 (ensemble d'analyse de l'innocuité), une hypomagnésémie s'est produite chez 29 % (54/189) des patients traités par VECTIBIX. Douze patients (6 %, 12/189) qui ont reçu VECTIBIX ont subi un événement de grade 3 ou plus. Dans l'ensemble d'analyse de l'innocuité chez les porteurs du gène *RAS* de type sauvage, une hypomagnésémie s'est produite chez 32 % (45/142) des patients traités par VECTIBIX. Onze patients (8 %, 11/142) traités par VECTIBIX ont subi un événement de grade 3 ou plus. Les patients doivent faire l'objet d'évaluations visant à déceler l'hypomagnésémie et l'hypocalcémie ou l'hypokaliémie qui l'accompagnent avant l'instauration du traitement par VECTIBIX, périodiquement durant ce traitement et jusqu'à 8 semaines après la fin du traitement.

D'autres perturbations de l'équilibre électrolytique, telles qu'une hypokaliémie, ont été observées. L'administration de magnésium ou d'autres électrolytes en cause est recommandée, au besoin.

### **Test de détection du marqueur génétique de la tumeur**

Avant d'instaurer un traitement par VECTIBIX, il faut vérifier que le gène *RAS* (*KRAS* et *NRAS*) est bien de type sauvage. Le statut mutationnel doit être déterminé dans un laboratoire réputé en utilisant des méthodes d'essai validées pour la détection des mutations de *KRAS* (exons 2 [codons 12 et 13], 3 [codons 59 et 61] et 4 [codons 117 et 146]) et de *NRAS* (exons 2 [codons 12 et 13], 3 [codons 59 et 61] et 4 [codons 117 et 146]).

### **Troubles ophtalmologiques**

#### **Effets toxiques oculaires**

Dans les essais cliniques portant sur la monothérapie, des cas d'effets toxiques oculaires ont été rapportés à titre d'événements indésirables. Vingt-trois pour cent des patients qui ont reçu VECTIBIX avec les meilleurs soins de soutien (MSS) dans l'étude 20020408 (ensemble d'analyse du gène *KRAS* de type sauvage) ont présenté des effets toxiques oculaires, dont 1 % étaient des événements de grade 3. Dans l'étude 20080763, 14 % des patients qui ont reçu VECTIBIX ont présenté des effets toxiques oculaires, dont 1 % étaient des événements de grade 3 ou plus.

Dans le cadre d'une étude de phase III (20050203) visant à comparer VECTIBIX administré en association avec FOLFOX et FOLFOX administré seul en traitement de première intention, des effets toxiques oculaires (tout grade) ont été signalés chez 36 % des patients atteints d'un CCRm exprimant *RAS* de type sauvage qui ont reçu VECTIBIX, comparativement à 15 % des patients qui ont reçu FOLFOX seul; 2 % et 0 %, respectivement, de ces effets toxiques oculaires étaient de grade 3.

Des cas graves de kératite, de kératite ulcéreuse et de perforation de la cornée ont été signalés. Les patients traités par VECTIBIX qui présentent des effets toxiques oculaires doivent être surveillés pour la présence de kératite, de kératite ulcéreuse ou de perforation de la cornée. Selon la gravité et/ou la persistance de l'événement, il faut interrompre le traitement par VECTIBIX ou y mettre fin. VECTIBIX doit être employé avec prudence chez les patients qui ont des antécédents de kératite, de kératite ulcéreuse ou de sécheresse oculaire grave. Le port de verres de contact constitue également un facteur de risque de kératite et d'ulcération.

### **Troubles rénaux**

L'innocuité et l'efficacité de VECTIBIX chez les patients présentant une insuffisance rénale 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 traités par VECTIBIX qui présentaient une diarrhée grave et une déshydratation (voir la section 8.5, Effets indésirables observés après la mise en marché).

Il faut 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.

### **Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes**

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 16, TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

### **Troubles respiratoires**

Des cas de maladie pulmonaire interstitielle fatale et non fatale ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs des récepteurs de l'EGF, dont VECTIBIX, après la commercialisation du produit. 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.

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de VECTIBIX chez les femmes enceintes. Le risque pour les humains est inconnu. Toutefois, l'EGFR a été impliqué dans le contrôle du développement prénatal et pourrait être essentiel dans l'organogenèse, la prolifération et la différenciation normales chez l'embryon en développement. Par conséquent, VECTIBIX pourrait 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 16, TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

Il a été établi 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 prendre les précautions qui s'imposent pour éviter une grossesse et utiliser au moins une méthode de contraception efficace au cours du traitement par VECTIBIX et durant au moins 6 mois après 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 informée du risque potentiel de fausse couche et de danger pour le fœtus (voir la section 16, TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

### **7.1.2 Allaitement**

Il n'a pas été établi si VECTIBIX est excrété ou non dans le lait maternel humain. L'IgG humaine étant excrétée dans le lait maternel humain, VECTIBIX pourrait également y être excrété. Étant donné que le potentiel d'absorption et de danger pour le nouveau-né est inconnu, il est recommandé aux femmes de ne pas allaiter ou de cesser d'allaiter pendant le traitement par VECTIBIX et pendant au moins 2 mois après la dernière dose.

### 7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de VECTIBIX chez les enfants (< 18 ans) n'ont pas été établies.

### 7.1.4 Personnes âgées

Aucune différence globale n'a été remarquée en ce qui a trait à l'innocuité et à l'efficacité chez les patients âgés de 65 ans ou plus qui étaient traités par VECTIBIX en monothérapie. Toutefois, un nombre accru d'événements indésirables graves ont été signalés chez les patients âgés traités par VECTIBIX en association avec une chimiothérapie à base d'irinotécan ou d'oxaliplatine par rapport à la chimiothérapie seule.

Dans trois études où les patients ont reçu VECTIBIX en monothérapie (études 20020408 [n = 123] et 20080763 [n = 496] [ensemble d'analyse de l'innocuité chez les porteurs du gène *KRAS* de type sauvage] et étude 20100007 [ensemble d'analyse de l'innocuité chez les porteurs du gène *RAS* de type sauvage, n = 142]), la fréquence d'événements indésirables a été comme suit : 100 % chez les patients de moins de 65 ans et de 65 ans ou plus (étude 20020408); 98 % chez les patients de moins de 65 ans et de 65 ans ou plus (étude 20080763); 98 % chez les patients de moins de 65 ans et 96 % chez les patients de 65 ans ou plus (étude 20100007). Des événements indésirables ayant mené à l'abandon du traitement ont été signalés comme suit : 6 % des patients de moins de 65 ans et 10 % des patients de 65 ans ou plus dans l'étude 20020408; 12 % des patients de moins de 65 ans et 18 % des patients de 65 ans ou plus dans l'étude 20080763; 7 % des patients de moins de 65 ans et 9 % des patients de 65 ans ou plus dans l'étude 20100007.

Dans l'étude 20020408, les événements indésirables les plus fréquemment signalés chez les patients de moins de 65 ans et de 65 ans ou plus étaient l'érythème (72 % et 69 %, respectivement), le prurit (66 % et 73 %), la dermatite acnéiforme (56 % et 65 %), le périonyx (34 % et 33 %), les douleurs abdominales (31 % et 21 %), la fatigue (27 % et 40 %), l'éruption cutanée exfoliative (25 % et 25 %), la constipation (24 % et 25 %), les fissures cutanées (23 % et 27 %), l'anorexie (21 % et 42 %) et la diarrhée (20 % et 31 %). Les autres événements indésirables fréquemment signalés étaient l'éruption cutanée (24 %), les nausées (23 %) et la pyrexie (23 %) chez les patients de moins de 65 ans ainsi que la dyspnée (21 %) et la toux (29 %) chez les patients de 65 ans ou plus.

Dans l'étude 20080763, les événements indésirables les plus fréquemment signalés chez les patients de moins de 65 ans et de 65 ans ou plus étaient l'éruption cutanée (55 % et 42 %, respectivement), la dermatite acnéiforme (26 % et 31 %) et l'hypomagnésémie (25 % et 33 %); la diarrhée (22 %) a été également été fréquemment rapportée chez les patients de 65 ans ou plus.

Dans l'étude 20100007, les événements indésirables les plus fréquemment signalés chez les patients atteints d'un CCRm exprimant le gène *KRAS* de type sauvage (ensemble d'analyse de l'innocuité [n = 189]) et âgés, respectivement, de moins de 65 ans et de 65 ans ou plus étaient l'éruption cutanée (41 % et 35 %), la dermatite acnéiforme (26 % et 32 %), l'hypomagnésémie (25 % et 33 %) et le prurit (22 % et 29 %). De même, les événements indésirables les plus fréquemment signalés chez les patients âgés, respectivement, de moins de 65 ans et de 65 ans ou plus atteints d'un CCRm exprimant le gène *RAS* de type sauvage (ensemble d'analyse de l'innocuité chez les porteurs du gène *RAS* de type sauvage) étaient l'éruption cutanée (42 % et 36 %), la dermatite acnéiforme (28 % et 29 %), l'hypomagnésémie (26 % et 39 %) et le prurit (22 % et 29 %).

Lors de l'étude 20050203, au cours de laquelle les patients ont reçu VECTIBIX en association avec FOLFOX, la proportion de patients atteints d'un CCRm exprimant *RAS* de type sauvage qui

ont cessé le traitement par VECTIBIX à cause d'événements indésirables a été de 13 % chez les patients de moins de 65 ans et de 24 % chez ceux de 65 ans ou plus. Dans ces deux mêmes groupes d'âge de patients dont le CCRm exprimait *RAS* de type sauvage qui ont été traités par VECTIBIX avec FOLFOX, la diarrhée (< 65 ans : 5 %; ≥ 65 ans : 17 %) a été l'événement indésirable grave signalé le plus souvent. Les autres événements indésirables graves signalés chez ces patients ont été les suivants : pyrexie (4 %) chez les moins de 65 ans; nausées (4 %), inflammation des muqueuses (4 %), déshydratation (4 %) et cancer colorectal métastatique (4 %) chez ceux de 65 ans ou plus. En outre, des événements indésirables de grade 3 ou plus se sont produits chez 89 % des moins de 65 ans et 93 % des 65 ans ou plus. La diarrhée a été le seul événement indésirable grave dont la différence de fréquence entre les groupes d'âge était supérieure à 5 % (< 65 ans : 8 patients [5 %]; ≥ 65 ans : 16 patients [17 %]). Outre la diarrhée, ce sont la stomatite, l'asthénie, l'inflammation des muqueuses et l'anorexie de grade 3 ou plus qui ont été plus fréquentes (≥ 5 %) chez les patients de 65 ans ou plus que chez ceux de moins de 65 ans qui ont été traités par VECTIBIX en association avec FOLFOX.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Il existe des données sur l'innocuité provenant d'essais cliniques dans lesquels des patients ont reçu :

- VECTIBIX en monothérapie, y compris : l'étude 20020408, un essai clinique multinational, ouvert, à répartition aléatoire et contrôlé (N = 463) comparant VECTIBIX et les meilleurs soins de soutien (MSS) aux MSS seuls chez des patients atteints d'un CCRm exprimant l'EGFR; l'étude 20080763, un essai clinique multicentrique, multinational et ouvert (N = 1 010) mené chez des patients atteints d'un CCRm porteurs du gène *KRAS* de type sauvage qui ont été répartis au hasard selon un rapport de 1:1 pour recevoir VECTIBIX ou du cétuximab; l'étude 20100007, un essai clinique multinational, ouvert et à répartition aléatoire (N = 377) comparant VECTIBIX et les MSS aux MSS seuls chez des patients atteints d'un CCRm exprimant le gène *KRAS* de type sauvage.
- VECTIBIX en association avec FOLFOX, y compris l'étude 20050203.

Dans les essais cliniques groupés sur VECTIBIX en monothérapie (N = 842), les événements indésirables les plus fréquemment signalés (≥ 20 %) ont été les troubles gastro-intestinaux (nausées, diarrhée, vomissements et douleurs abdominales), les troubles généraux (fatigue), les infections et les infestations (périonyxis), les troubles de la peau et du tissu sous-cutané (prurit, érythème, dermatite acnéiforme et éruption cutanée) et les troubles du métabolisme et de la nutrition (anorexie). Les événements indésirables graves (≥ 2 %) ont été les douleurs abdominales, la dyspnée, la déshydratation et les vomissements. Les événements indésirables ayant nécessité l'abandon du traitement par VECTIBIX ont été la dermatite acnéiforme, l'érythème, l'hypomagnésémie, le périonyxis, l'épanchement pleural, la sepsie et l'éruption cutanée. Dans l'étude 20020408, les événements indésirables les plus fréquents (≥ 20 %) associés à VECTIBIX ont été les éruptions cutanées à manifestations variables, le périonyxis, la fatigue, les nausées et la diarrhée. Les événements indésirables graves les plus fréquents dans les groupes recevant VECTIBIX ont été la détérioration de l'état de santé physique général et l'occlusion intestinale. Les événements indésirables ayant le plus fréquemment mené à l'abandon du traitement dans les groupes recevant VECTIBIX ont été la détérioration de l'état de santé physique général et l'occlusion intestinale. Le profil des événements indésirables observé

dans les études 20080763 et 20100007 est compatible avec les données groupées des études sur la monothérapie.

Le profil d'innocuité de VECTIBIX administré en association avec FOLFOX comprenait les effets indésirables signalés pour VECTIBIX (en monothérapie) et les effets toxiques du schéma chimiothérapeutique de fond. Les réactions cutanées ont été l'effet indésirable le plus fréquent chez les patients ayant un CCRm exprimant le gène *RAS* de type sauvage qui recevaient VECTIBIX en association avec une chimiothérapie (97 %; 249/256). Les autres effets toxiques dont la fréquence a été plus importante que lors de la chimiothérapie (> 5 %) comprenaient la conjonctivite, la diarrhée, la stomatite, l'inflammation des muqueuses, l'asthénie, le périonyxis, la perte pondérale, l'anorexie, l'hypomagnésémie, l'hypokaliémie et l'épistaxis (Tableau 11). Les événements indésirables fréquents qui ont poussé les patients ayant un CCRm exprimant *RAS* de type sauvage à abandonner le traitement par VECTIBIX ont été les éruptions cutanées, la fatigue, la dermatite acnéiforme et la diarrhée.

## 8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

### Monothérapie et *KRAS* de type sauvage

Le profil d'innocuité de VECTIBIX chez les patients dont la tumeur exprime le gène *KRAS* de type sauvage (N = 394) correspondait généralement au profil observé dans l'ensemble de la population ayant un CCRm et traitée par une monothérapie. Les différences qui ont été constatées étaient les suivantes : les troubles unguéaux et l'hypomagnésémie ont été signalés très fréquemment ( $\geq 1/10$ ) dans le groupe porteur de tumeurs exprimant *KRAS* de type sauvage, mais fréquemment ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) dans l'ensemble de la population traitée en monothérapie pour le CCRm; l'acné a été rapportée fréquemment dans le groupe porteur de *KRAS* de type sauvage et très fréquemment dans l'ensemble de la population traitée en monothérapie pour le CCRm (N = 842).

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés ( $\geq 20$  %) étaient les suivants : troubles gastro-intestinaux (nausées [28 %], diarrhée [28 %]), troubles généraux (fatigue [33 %]), infections et infestations (périonyxis [27 %]), troubles de la peau et du tissu sous-cutané (prurit [68 %], érythème [70 %], dermatite acnéiforme [65 %], éruption cutanée [27 %], éruption cutanée exfoliative [22 %] et fissures cutanées [22 %]).

Les effets indésirables graves ( $\geq 2$  % des patients) étaient la dyspnée, la déshydratation et l'hypomagnésémie.

Les effets indésirables fréquemment rapportés ( $\geq 1$  %) et conduisant à l'abandon du traitement chez les patients recevant VECTIBIX étaient la dermatite acnéiforme, l'érythème, le périonyxis, l'éruption cutanée exfoliative et le prurit.

Dans le cadre des études 20020408 et 20080763, le profil d'innocuité global de VECTIBIX chez les patients ayant un CCRm porteur d'un exon 2 de *KRAS* de type sauvage était semblable au profil d'innocuité observé dans l'ensemble de la population de patients traités en monothérapie pour un CCRm, mis à part certaines différences notables entre les groupes de traitement. Dans l'étude 20080763, une hypomagnésémie a été signalée chez plus de patients recevant

VECTIBIX que de patients recevant le cétuximab (29 % contre 19 %), et des réactions à la perfusion ont été rapportées chez plus de patients recevant le cétuximab que de patients recevant VECTIBIX (13 % contre 3 %).

Dans l'étude 20100007, les effets indésirables les plus fréquemment signalés ( $\geq 20$  %) chez les patients traités par VECTIBIX atteints d'un CCRm exprimant le gène *KRAS* de type sauvage (n = 189) étaient l'éruption cutanée (39 %), la dermatite acnéiforme (29 %), l'hypomagnésémie (28 %) et le prurit (25 %). Les effets indésirables graves les plus fréquemment signalés ( $\geq 1,5$  %) chez les patients traités par VECTIBIX atteints d'un CCRm exprimant le gène *KRAS* de type sauvage (n = 189) étaient la douleur abdominale (1,6 %), le cancer du côlon (1,6%), l'iléus (1,6 %) et l'occlusion intestinale (1,6 %). L'effet indésirable survenu à une fréquence  $\geq 1$  % et ayant mené à l'abandon du traitement par VECTIBIX était le cancer colorectal métastatique (1,1 %).

Dans l'ensemble d'analyse de l'innocuité chez les patients porteurs d'une tumeur exprimant *KRAS* de type sauvage de l'étude 20020408, des événements indésirables mortels ont été rapportés chez 24 patients (20 %) recevant VECTIBIX et 18 patients (15 %) recevant les MSS seuls. La plupart des événements indésirables mortels survenus dans les deux groupes étaient le résultat de l'aggravation de la maladie (21 des 24 patients [88 %] dans le groupe recevant VECTIBIX et les 18 patients [100 %] recevant les MSS seuls).

Dans l'étude 20080763, des événements indésirables mortels ont été rapportés chez 29 patients (6 %) recevant VECTIBIX et 50 patients (10 %) recevant le cétuximab. De ce groupe, 20 patients (69 %) qui recevaient VECTIBIX et 34 patients (68 %) qui recevaient le cétuximab sont morts en raison de l'évolution de la maladie. La plupart des autres événements indésirables mortels se sont produits en association avec l'évolution de la maladie, entre autres une sepsie et une insuffisance rénale aiguë rapportées chez des patients recevant VECTIBIX.

Les effets indésirables rapportés dans les essais cliniques sur le traitement en monothérapie sont présentés au Tableau 3 et au Tableau 4.

**Tableau 3. Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – monothérapie pour le CCRm porteur de *KRAS* de type sauvage (TS)**

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	Fréquence CIOMS (Très fréquent : $\geq 10$ % Fréquent : 1 % - < 10 % Peu fréquent : 0,1 % - < 1 %)¹	Étude 20020408 <i>KRAS</i> TS				Tous les sujets*	
		VECTIBIX et meilleurs soins de soutien (N = 123)		Meilleurs soins de soutien (N = 120)		<i>KRAS</i> TS traités par VECTIBIX (N = 394)	
		Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
<b>Troubles oculaires</b>							
Conjonctivite	Fréquent	4 (3)		1 (< 1)		26 (7)	2 (< 1)
Croissance des cils	Fréquent	12 (10)				18 (5)	
Augmentation du larmoiement	Fréquent	5 (4)		1 (< 1)		13 (3)	
Irritation oculaire²	Fréquent	2 (2)				11 (3)	
Hyperémie oculaire	Fréquent	7 (6)				8 (2)	

**Tableau 3. Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – monothérapie pour le CCRm porteur de KRAS de type sauvage (TS)**

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	Fréquence CIOMS (Très fréquent : ≥ 10 % Fréquent : 1 % - < 10 % Peu fréquent : 0,1 % - < 1 %)¹	Étude 20020408 KRAS TS				Tous les sujets*	
		VECTIBIX et meilleurs soins de soutien (N = 123)		Meilleurs soins de soutien (N = 120)		KRAS TS traités par VECTIBIX (N = 394)	
		Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Prurit oculaire²	Fréquent	1 (< 1)				7 (2)	
Sécheresse oculaire²	Fréquent					4 (1)	
Irritation de la paupière²	Fréquent	3 (2)				3 (< 1)	
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>							
Diarrhée	Très fréquent	30 (24)	3 (2)	13 (11)		112 (28)	10 (3)
Nausées	Très fréquent	22 (18)	1 (< 1)	19 (16)	1 (< 1)	109 (28)	6 (2)
Vomissements	Très fréquent	18 (15)	4 (3)	8 (7)	1 (< 1)	72 (18)	12 (3)
Stomatite	Fréquent	9 (7)		2 (2)		30 (8)	
Sécheresse buccale	Fréquent	6 (5)	1 (< 1)			13 (3)	1 (< 1)
Lèvres gercées²	Fréquent	1 (< 1)				2 (< 1)	
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>							
Fatigue	Très fréquent	40 (33)	6 (5)	15 (13)	4 (3)	130 (33)	23 (6)
Pyrexie	Très fréquent	21 (17)	1 (< 1)	14 (12)	3 (3)	55 (14)	2 (< 1)
Frissons	Fréquent	4 (3)		1 (< 1)		22 (6)	
Inflammation des muqueuses	Fréquent	10 (8)	1 (< 1)	2 (2)		22 (6)	1 (< 1)
Réaction liée à la perfusion²	Fréquent					2 (< 1)	1 (< 1)
<b>Infections et infestations</b>							
Périonyxis	Très fréquent	41 (33)	4 (3)			106 (27)	9 (2)
Éruption cutanée pustuleuse	Fréquent	5 (4)	2 (2)			31 (8)	4 (1)
Infection oculaire²	Fréquent	4 (3)				5 (1)	
Infection de la paupière²	Fréquent	2 (2)				2 (< 1)	
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>							
Hypomagnésémie²	Très fréquent	2 (2)	1 (< 1)			38 (10)	12 (3)
Hypokaliémie	Fréquent	5 (4)	1 (< 1)	1 (< 1)		23 (6)	4 (1)
Déshydratation²	Fréquent	5 (4)	3 (2)	3 (3)		22 (6)	10 (3)
Hypocalcémie²	Fréquent	2 (2)				14 (4)	4 (1)

**Tableau 3. Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – monothérapie pour le CCRm porteur de KRAS de type sauvage (TS)**

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	Fréquence CIOMS	Étude 20020408 KRAS TS				Tous les sujets*	
	(Très fréquent : ≥ 10 % Fréquent : 1 % - < 10 % Peu fréquent : 0,1 % - < 1 %)¹	VECTIBIX et meilleurs soins de soutien (N = 123)		Meilleurs soins de soutien (N = 120)		KRAS TS traités par VECTIBIX (N = 394)	
		Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
<b>Troubles du système nerveux</b>							
Céphalée²	Fréquent	4 (3)	1 (< 1)	4 (3)		26 (7)	2 (< 1)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>							
Dyspnée	Très fréquent	22 (18)	5 (4)	18 (15)	4 (3)	75 (19)	17 (4)
Toux	Très fréquent	24 (20)		9 (8)		65 (16)	3 (< 1)
Épistaxis	Fréquent	6 (5)				25 (6)	
Sécheresse nasale²	Fréquent	1 (< 1)				3 (< 1)	
Embolie pulmonaire²	Peu fréquent	1 (< 1)	1 (< 1)			1 (< 1)	1 (< 1)
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>							
Érythème	Très fréquent	86 (70)	10 (8)	1 (< 1)		275 (70)	28 (7)
Prurit	Très fréquent	83 (67)	4 (3)	2 (2)		266 (68)	15 (4)
Dermatite acnéiforme	Très fréquent	72 (59)	9 (7)	1 (< 1)		257 (65)	31 (8)
Éruption cutanée	Très fréquent	25 (20)	2 (2)	1 (< 1)		105 (27)	15 (4)
Éruption cutanée exfoliative	Très fréquent	31 (25)	4 (3)			88 (22)	11 (3)
Fissures cutanées	Très fréquent	30 (24)	3 (2)			87 (22)	5 (1)
Sécheresse de la peau	Très fréquent	16 (13)				64 (16)	1 (< 1)
Exfoliation de la peau	Très fréquent	14 (11)	2 (2)			46 (12)	3 (< 1)
Trouble unguéal	Très fréquent	13 (11)				41 (10)	
Acné	Fréquent	21 (17)	2 (2)			36 (9)	3 (< 1)
Ulcère cutané	Fréquent	8 (7)	1 (< 1)			25 (6)	1 (< 1)
Croûte	Fréquent	6 (5)	2 (2)			22 (6)	2 (< 1)
Éruption papuleuse	Fréquent	4 (3)				19 (5)	2 (< 1)
Onychoclasie²	Fréquent	2 (2)				15 (4)	
Alopécie	Fréquent	3 (2)				13 (3)	
Éruption cutanée prurigineuse²	Fréquent	2 (2)				8 (2)	
Éruption cutanée érythémateuse²	Fréquent	3 (2)				7 (2)	1 (< 1)

**Tableau 3. Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – monothérapie pour le CCRm porteur de *KRAS* de type sauvage (TS)**

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	Fréquence CIOMS	Étude 20020408 <i>KRAS</i> TS				Tous les sujets*	
	(Très fréquent : ≥ 10 % Fréquent : 1 % - < 10 % Peu fréquent : 0,1 % - < 1 %) <sup>1</sup>	VECTIBIX et meilleurs soins de soutien (N = 123)		Meilleurs soins de soutien (N = 120)		<i>KRAS</i> TS traités par VECTIBIX (N = 394)	
		Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Éruption cutanée maculaire <sup>2</sup>	Fréquent					7 (2)	
Éruption cutanée maculopapuleuse <sup>2</sup>	Fréquent					7 (2)	
Hypertrichose <sup>2</sup>	Fréquent	1 (< 1)		1 (< 1)		6 (2)	
Hirsutisme <sup>2</sup>	Fréquent					5 (1)	
Onycholyse <sup>2</sup>	Fréquent	1 (< 1)				3 (< 1)	

\* Le groupe appelé « Tous les sujets traités par VECTIBIX » comprend les sujets porteurs de *KRAS* de type sauvage des études 20020408, 20030167, 20030194 et 20030250.

Ce tableau est basé sur l'ensemble d'analyse de l'innocuité chez les porteurs de tumeurs exprimant *KRAS* de type sauvage, qui comprend tous les sujets porteurs de *KRAS* de type sauvage qui ont reçu au moins 1 dose du traitement précisé dans le protocole, et repose sur le traitement réellement reçu.

Les événements indésirables ont été codés à l'aide du MedDRA, version 9.0.

<sup>1</sup> La classification des événements dans les catégories Très fréquent et Fréquent est fondée sur des pourcentages seuils qui ont été appliqués à la fréquence des événements indésirables dans la colonne « Tout grade » du groupe « Tous les sujets *KRAS* TS traités par VECTIBIX ».

Les termes privilégiés (ou événements) dont la fréquence est ≥ 2 % (avant arrondissement) dans la colonne « Tout grade » du groupe « Tous les sujets *KRAS* TS traités par VECTIBIX » et pour lesquels il y a une différence ≥ 2 % (avant arrondissement) entre les groupes chez les sujets *KRAS* TS de l'étude 20020408 sont présentés dans ce tableau.

<sup>2</sup> Ces termes ne répondaient pas aux critères énoncés ci-dessus, mais ont été ajoutés au tableau parce qu'ils sont plausibles sur le plan biologique.

Aucun effet indésirable de grade 5 n'a été observé.

**Tableau 4. Effets indésirables observés dans l'étude 20080763**

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	Fréquence CIOMS (Très fréquent : ≥ 10 % Fréquent : 1 % - < 10 % Peu fréquent : 0,1 % - < 1 %)¹	VECTIBIX (N = 496)		Cétuximab (N = 503)	
		Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
<b>Troubles oculaires</b>					
Conjonctivite	Fréquent	23 (5)	3 (< 1)	24 (5)	2 (< 1)
Sécheresse oculaire	Fréquent	14 (3)	2 (< 1)	12 (2)	
Irritation oculaire	Fréquent	7 (1)		2 (< 1)	
Prurit oculaire	Fréquent	9 (2)		7 (1)	
Irritation de la paupière	Peu fréquent	1 (< 1)			
Croissance des cils	Peu fréquent	1 (< 1)			
Larmoiement accru	Fréquent	6 (1)		5 (< 1)	
Hyperémie oculaire	Peu fréquent	1 (< 1)		3 (< 1)	
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>					
Lèvres gercées				1 (< 1)	
Diarrhée	Très fréquent	91 (18)	10 (2)	89 (18)	9 (2)
Sécheresse buccale	Fréquent	6 (1)		9 (2)	
Nausées	Très fréquent	68 (14)	4 (< 1)	57 (11)	7 (1)
Stomatite	Fréquent	26 (5)	3 (< 1)	34 (7)	
Vomissements	Très fréquent	59 (12)	9 (2)	51 (10)	7 (1)
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>					
Frissons	Peu fréquent	3 (< 1)		11 (2)	
Fatigue	Très fréquent	75 (15)	14 (3)	88 (17)	18 (4)
Inflammation des muqueuses	Fréquent	22 (4)	1 (< 1)	25 (5)	3 (< 1)
Pyrexie	Fréquent	31 (6)	2 (< 1)	56 (11)	4 (< 1)
<b>Infections et infestations</b>					
Infection oculaire				3 (< 1)	
Périorionyx	Très fréquent	58 (12)	11 (2)	75 (15)	10 (2)
Éruption cutanée pustuleuse	Peu fréquent	4 (< 1)	2 (< 1)	4 (< 1)	

**Tableau 4. Effets indésirables observés dans l'étude 20080763**

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	Fréquence CIOMS (Très fréquent : ≥ 10 % Fréquent : 1 % - < 10 % Peu fréquent : 0,1 % - < 1 %)¹	VECTIBIX (N = 496)		Cétuximab (N = 503)	
		Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
		<b>Blessures, intoxications et complications liées à une intervention</b>			
Réaction liée à la perfusion	Peu fréquent	3 (< 1)		19 (4)	3 (< 1)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>					
Déshydratation	Fréquent	5 (1)	4 (< 1)	7 (1)	1 (< 1)
Hypocalcémie	Fréquent	26 (5)	6 (1)	16 (3)	6 (1)
Hypokaliémie	Fréquent	41 (8)	16 (3)	23 (5)	8 (2)
Hypomagnésémie	Très fréquent	136 (27)	35 (7)	89 (18)	13 (3)
<b>Troubles du système nerveux</b>					
Céphalée	Fréquent	17 (3)		36 (7)	
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>					
Toux	Fréquent	40 (8)		38 (8)	
Dyspnée	Fréquent	22 (4)	5 (1)	38 (8)	6 (1)
Épistaxis	Fréquent	10 (2)		9 (2)	1 (< 1)
Sécheresse nasale				1 (< 1)	
Embolie pulmonaire	Peu fréquent	2 (< 1)	2 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>					
Acné	Très fréquent	52 (10)	3 (< 1)	69 (14)	5 (< 1)
Alopécie	Fréquent	6 (1)		6 (1)	
Dermatite acnéiforme	Très fréquent	138 (28)	17 (3)	136 (27)	14 (3)
Sécheresse de la peau	Très fréquent	83 (17)	1 (< 1)	79 (16)	
Érythème	Fréquent	22 (4)	4 (< 1)	17 (3)	1 (< 1)
Éruption cutanée exfoliative	Peu fréquent	2 (< 1)			
Hirsutisme	Peu fréquent	2 (< 1)		2 (< 1)	
Hypertrichose	Peu fréquent	3 (< 1)		6 (1)	
Trouble unguéal	Fréquent	26 (5)	1 (< 1)	31 (6)	2 (< 1)
Onychoclasie	Peu fréquent	2 (< 1)		3 (< 1)	
Onycholyse	Peu fréquent	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	

**Tableau 4. Effets indésirables observés dans l'étude 20080763**

		VECTIBIX (N = 496)		Cétuximab (N = 503)	
Classification par appareil, système et organe	Fréquence CIOMS (Très fréquent : ≥ 10 % Fréquent : 1 % - < 10 % Peu fréquent : 0,1 % - < 1 %)¹	Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Prurit	Très fréquent	83 (17)	4 (< 1)	88 (17)	1 (< 1)
Éruption cutanée	Très fréquent	249 (50)	24 (5)	257 (51)	18 (4)
Éruption cutanée érythémateuse	Peu fréquent	4 (< 1)		8 (2)	1 (< 1)
Éruption cutanée maculaire				1 (< 1)	
Éruption cutanée maculopapuleuse	Peu fréquent	4 (< 1)		1 (< 1)	
Éruption cutanée papuleuse	Peu fréquent	4 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	
Éruption cutanée prurigineuse	Fréquent	6 (1)		6 (1)	1 (< 1)
Croûte	Peu fréquent	2 (< 1)			
Exfoliation de la peau	Fréquent	22 (4)	3 (< 1)	13 (3)	1 (< 1)
Fissures cutanées	Fréquent	42 (8)	1 (< 1)	43 (9)	3 (< 1)
Ulcère cutané	Peu fréquent	2 (< 1)	1 (< 1)	5 (< 1)	

Ce tableau est basé sur l'ensemble d'analyse de l'innocuité.

Les événements indésirables ont été codés à l'aide du MedDRA, version 15.1.

Effets indésirables identifiés à partir de l'ensemble de données des études sur VECTIBIX en monothérapie dans le CCRm. Un sujet du groupe recevant le cétuximab et ayant subi une dyspnée de grade 5 a été compté dans la colonne « Tout grade », mais non dans la colonne « Grade 3 ou 4 ».

¹ La classification des événements dans les catégories Très fréquent et Fréquent est fondée sur des pourcentages seuils qui ont été appliqués à la fréquence des événements indésirables dans la colonne « Tout grade » du groupe VECTIBIX.

Les événements indésirables (qui n'ont pas été rapportés comme des effets indésirables du médicament) signalés chez ≥ 2 % des patients traités par VECTIBIX et les meilleurs soins de soutien (MSS) ou par les MSS seuls (ensemble d'analyse de l'innocuité chez les porteurs d'une tumeur exprimant *KRAS* de type sauvage) et chez ≥ 2 % des patients traités par VECTIBIX ou par le cétuximab sont présentés au Tableau 5 et au Tableau 6, respectivement.

**Tableau 5. Événements indésirables apparus en cours de traitement chez  $\geq 2\%$  des sujets du groupe recevant VECTIBIX et qui n'ont pas été rapportés comme des effets indésirables du médicament dans le Tableau 3 (étude 20020408)**

<b>Classification par appareil, système et organe</b> Terme privilégié	<b>VECTIBIX plus MSS (N = 123) n (%)</b>	<b>MSS seuls (N = 120) n (%)</b>
<b>Troubles du système lymphatique et du sang</b>		
Anémie	8 (6,5)	3 (2,5)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Ballonnement abdominal	5 (4,1)	3 (2,5)
Douleur abdominale	33 (26,8)	21 (17,5)
Douleur abdominale haute	11 (8,9)	12 (10,0)
Stomatite aphteuse	3 (2,4)	1 (0,8)
Ascite	6 (4,9)	2 (1,7)
Constipation	30 (24,4)	11 (9,2)
Dyspepsie	5 (4,1)	3 (2,5)
Flatulence	4 (3,3)	2 (1,7)
Occlusion intestinale	9 (7,3)	3 (2,5)
Rectorragie	3 (2,4)	4 (3,3)
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>		
Asthénie	18 (14,6)	12 (10,0)
Détérioration de l'état de santé physique général	11 (8,9)	4 (3,3)
Œdème	7 (5,7)	4 (3,3)
Œdème périphérique	14 (11,4)	9 (7,5)
Douleur	5 (4,1)	4 (3,3)
<b>Troubles hépatobiliaires</b>		
Hépatomégalie	7 (5,7)	4 (3,3)
Ictère	9 (7,3)	5 (4,2)
<b>Infections et infestations</b>		
Bronchite	3 (2,4)	3 (2,5)
Rhinopharyngite	7 (5,7)	0 (0,0)
Infection des voies respiratoires	3 (2,4)	0 (0,0)
<b>Examens</b>		
Perte pondérale	7 (5,7)	1 (0,8)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Anorexie	37 (30,1)	25 (20,8)
Cachexie	4 (3,3)	0 (0,0)
Diminution de l'appétit	3 (2,4)	1 (0,8)

**Tableau 5. Événements indésirables apparus en cours de traitement chez  $\geq 2$  % des sujets du groupe recevant VECTIBIX et qui n'ont pas été rapportés comme des effets indésirables du médicament dans le Tableau 3 (étude 20020408)**

<b>Classification par appareil, système et organe</b> Terme privilégié	<b>VECTIBIX plus MSS (N = 123) n (%)</b>	<b>MSS seuls (N = 120) n (%)</b>
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>		
Arthralgie	7 (5,7)	3 (2,5)
Dorsalgie	16 (13,0)	6 (5,0)
Douleur osseuse	4 (3,3)	1 (0,8)
Spasmes musculaires	5 (4,1)	2 (1,7)
Douleur thoracique musculosquelettique	5 (4,1)	4 (3,3)
Douleur aux extrémités	6 (4,9)	4 (3,3)
Douleur à l'épaule	4 (3,3)	5 (4,2)
<b>Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris kystes et polypes)</b>		
Cancer colorectal	7 (5,7)	4 (3,3)
Cancer colorectal métastatique	14 (11,4)	13 (10,8)
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Paresthésie	4 (3,3)	4 (3,3)
<b>Troubles psychiatriques</b>		
Anxiété	4 (3,3)	3 (2,5)
Dépression	6 (4,9)	1 (0,8)
Insomnie	6 (4,9)	6 (5,0)
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>		
Dysurie	3 (2,4)	0 (0,0)
Hématurie	5 (4,1)	0 (0,0)
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Hyperhidrose	3 (2,4)	2 (1,7)
Douleur cutanée	3 (2,4)	0 (0,0)
Toxicité cutanée	4 (3,3)	0 (0,0)
<b>Troubles vasculaires</b>		
Hypertension	6 (4,9)	2 (1,7)

**Tableau 6. Événements indésirables apparus en cours de traitement chez  $\geq 2$  % des sujets du groupe recevant VECTIBIX et qui n'ont pas été rapportés comme des effets indésirables du médicament dans le Tableau 4 (étude 20080763)**

<b>Classification par appareil, système et organe</b> Terme privilégié	<b>VECTIBIX</b> <b>(N = 496)</b> <b>n (%)</b>	<b>Cétuximab</b> <b>(N = 503)</b> <b>n (%)</b>
<b>Troubles du système lymphatique et du sang</b>		
Anémie	31 (6,3)	32 (6,4)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Ballonnement abdominal	12 (2,4)	16 (3,2)
Douleur abdominale	61 (12,3)	83 (16,5)
Douleur abdominale haute	15 (3,0)	23 (4,6)
Ascite	16 (3,2)	12 (2,4)
Constipation	41 (8,3)	72 (14,3)
Dyspepsie	19 (3,8)	26 (5,2)
Occlusion intestinale	12 (2,4)	9 (1,8)
Ulcération de la bouche	10 (2,0)	8 (1,6)
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>		
Asthénie	35 (7,1)	48 (9,5)
Douleur thoracique	10 (2,0)	13 (2,6)
Œdème périphérique	23 (4,6)	40 (8,0)
Douleur	19 (3,8)	15 (3,0)
<b>Infections et infestations</b>		
Infection des voies respiratoires supérieures	15 (3,0)	28 (5,6)
Infection des voies urinaires	20 (4,0)	22 (4,4)
<b>Examens</b>		
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	13 (2,6)	18 (3,6)
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	17 (3,4)	19 (3,8)
Hausse de la phosphatase alcaline sanguine	10 (2,0)	6 (1,2)
Perte pondérale	26 (5,2)	21 (4,2)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Diminution de l'appétit	69 (13,9)	78 (15,5)
Hyperkaliémie	10 (2,0)	9 (1,8)
Hypoalbuminémie	14 (2,8)	16 (3,2)
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>		
Arthralgie	14 (2,8)	8 (1,6)
Dorsalgie	36 (7,3)	39 (7,8)

**Tableau 6. Événements indésirables apparus en cours de traitement chez  $\geq 2$  % des sujets du groupe recevant VECTIBIX et qui n'ont pas été rapportés comme des effets indésirables du médicament dans le Tableau 4 (étude 20080763)**

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	VECTIBIX (N = 496) n (%)	Cétuximab (N = 503) n (%)
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Étourdissements	16 (3,2)	17 (3,4)
Léthargie	18 (3,6)	12 (2,4)
<b>Troubles psychiatriques</b>		
Insomnie	27 (5,4)	46 (9,1)
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Anomalie de la croissance des poils	10 (2,0)	2 (0,4)
Érythrodysesthésie palmoplantaire	14 (2,8)	17 (3,4)
Toxicité cutanée	13 (2,6)	13 (2,6)

La date limite de collecte des données pour cette analyse était le 5 février 2013.

Codé à l'aide du MedDRA, version v15.1.

La période de signalement s'étendait de la journée de la première dose du traitement à l'étude jusqu'à 30 jours après la date de la dernière dose.

### Monothérapie et RAS de type sauvage

Le profil d'innocuité de VECTIBIX chez les patients dont la tumeur exprime le gène *RAS* de type sauvage (n = 142) correspondait généralement au profil observé dans l'ensemble de la population atteinte d'un CCRm et ayant reçu une monothérapie.

Dans l'étude 20100007, les effets indésirables les plus fréquemment signalés ( $\geq 20$  %) chez les patients traités par VECTIBIX qui étaient atteints d'un CCRm exprimant le gène *RAS* de type sauvage (n = 142) étaient l'éruption cutanée (39 %), l'hypomagnésémie (31 %), la dermatite acnéiforme (28 %) et le prurit (25 %). L'effet indésirable grave le plus fréquent ( $\geq 2$  %) dans ce groupe de patients (n = 142) était le cancer du côlon. Aucun effet indésirable survenu à une fréquence  $\geq 1$  % n'a mené à l'abandon du traitement par VECTIBIX chez ces porteurs d'un CCRm exprimant le gène *RAS* de type sauvage.

Dans le cadre de l'étude 20020408, les effets indésirables les plus fréquemment signalés ( $\geq 20$  %) chez les patients traités par VECTIBIX qui étaient atteints d'un CCRm exprimant le gène *RAS* de type sauvage étaient les suivants : troubles de la peau et du tissu sous-cutané (prurit [71 %], érythème [68 %], dermatite acnéiforme [63 %], fissures cutanées [31 %] et éruption cutanée exfoliative [29 %]); troubles gastro-intestinaux (diarrhée [22 %]); troubles généraux (fatigue [39 %]); infections et infestations (périorionyx [42 %]); troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux (toux [21 %]) (voir le Tableau 7). Les événements indésirables graves ( $> 5$  % des patients) étaient le cancer colorectal métastatique, l'occlusion intestinale, la détérioration de l'état de santé physique général, la constipation et le cancer colorectal. Aucun événement indésirable signalé chez  $> 1$  % des patients n'a mené à l'abandon du traitement par VECTIBIX.

Selon l'ensemble d'analyse de l'innocuité chez les porteurs du gène *RAS* de type sauvage de l'étude 20100007, des événements indésirables mortels ont été rapportés chez 6 patients

(4,2 %) du groupe VECTIBIX, et chez 10 patients (7,8 %) du groupe MSS seuls. La plupart des événements indésirables mortels survenus dans les deux groupes étaient attribuables au cancer colorectal (5 patients sur 6 [83 %] dans le groupe VECTIBIX, et 5 patients sur 10 [50 %] dans le groupe MSS seuls).

Les effets indésirables signalés lors des études 20100007 et 20020408 chez les patients atteints d'un CCRm exprimant le gène *RAS* de type sauvage sont présentés au Tableau 7 et au Tableau 8, respectivement.

**Tableau 7. Effets indésirables observés durant l'étude 20100007  
(ensemble d'analyse de l'innocuité chez les porteurs du gène *RAS* de type sauvage)**

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	Fréquence CIOMS (Très fréquent : ≥ 10 % Fréquent : 1 % - < 10 % Peu fréquent : 0,1 % - < 1 %)¹	VECTIBIX et meilleurs soins de soutien (N = 142)		Meilleurs soins de soutien (N = 128)	
		Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
<b>Troubles oculaires</b>					
Sécheresse oculaire	Fréquent	8 (6)			
Blépharite²	Fréquent	2 (1)			
Croissance des cils²	Fréquent	2 (1)			
Augmentation du larmoiement²	Fréquent	2 (1)			
Hyperémie oculaire²	Fréquent	2 (1)			
Prurit oculaire²	Peu fréquent	1 (< 1)			
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>					
Diarrhée	Très fréquent	20 (14)	1 (< 1)	4 (3)	
Stomatite	Fréquent	8 (6)			
Malaise abdominal²	Fréquent	2 (1)	1 (< 1)		
Douleur abdominale basse²	Peu fréquent	1 (< 1)		1 (< 1)	
Sécheresse de la bouche²	Peu fréquent	1 (< 1)			
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>					
Fatigue	Très fréquent	20 (14)	2 (1)	11 (9)	3 (2)
Pyrexie	Fréquent	12 (8)		8 (6)	1 (< 1)
Inflammation des muqueuses	Fréquent	5 (4)			
Frissons²	Peu fréquent	1 (< 1)			
Xérosis²	Peu fréquent	1 (< 1)	1 (< 1)		
<b>Troubles hépatobiliaires</b>					
Hyperbilirubinémie	Fréquent	6 (4)	4 (3)	1 (< 1)	1 (< 1)

**Tableau 7. Effets indésirables observés durant l'étude 20100007  
(ensemble d'analyse de l'innocuité chez les porteurs du gène *RAS* de type sauvage)**

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	Fréquence CIOMS (Très fréquent : $\geq 10\%$ Fréquent : $1\% - < 10\%$ Peu fréquent : $0,1\% - < 1\%$ ) <sup>1</sup>	VECTIBIX et meilleurs soins de soutien (N = 142)		Meilleurs soins de soutien (N = 128)	
		Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
<b>Infections et infestations</b>					
Périonyxis	Très fréquent	22 (15)			
Conjonctivite	Fréquent	10 (7)	2 (1)		
Infection oculaire <sup>2</sup>	Peu fréquent	1 (< 1)			
Folliculite <sup>2</sup>	Peu fréquent	1 (< 1)	1 (< 1)		
Éruption cutanée pustuleuse <sup>2</sup>	Peu fréquent	1 (< 1)			
<b>Examens</b>					
Baisse de la magnésémie <sup>2</sup>	Peu fréquent	1 (< 1)	1 (< 1)		
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>					
Hypomagnésémie	Très fréquent	44 (31)	10 (7)	1 (< 1)	
Hypocalcémie	Fréquent	10 (7)	2 (1)		
Hyperkaliémie	Fréquent	9 (6)	3 (2)		
Hypokaliémie	Fréquent	8 (6)	2 (1)	1 (< 1)	1 (< 1)
Hypoalbuminémie	Fréquent	7 (5)	1 (< 1)	1 (< 1)	
Hypophosphatémie	Fréquent	3 (2)	2 (1)		
Déshydratation <sup>2</sup>	Peu fréquent	1 (< 1)		1 (< 1)	
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>					
Sécheresse nasale	Fréquent	6 (4)			
Dyspnée <sup>2</sup>	Peu fréquent	1 (< 1)	1 (< 1)	5 (4)	1 (< 1)
Épistaxis <sup>2</sup>	Peu fréquent	1 (< 1)			
Embolie pulmonaire <sup>2</sup>	Peu fréquent	1 (< 1)	1 (< 1)		
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>					
Éruption cutanée	Très fréquent	56 (39)	11 (8)	1 (< 1)	
Dermatite acnéiforme	Très fréquent	40 (28)	9 (6)		
Prurit	Très fréquent	35 (25)	3 (2)		
Sécheresse de la peau	Très fréquent	24 (17)		1 (< 1)	
Acné	Très fréquent	23 (16)	3 (2)		
Érythème	Très fréquent	21 (15)			
Érythrodysesthésie palmoplantaire	Fréquent	14 (10)			
Éruption cutanée maculopapuleuse	Fréquent	9 (6)	1 (< 1)		
Trouble unguéal	Fréquent	6 (4)			

**Tableau 7. Effets indésirables observés durant l'étude 20100007  
(ensemble d'analyse de l'innocuité chez les porteurs du gène RAS de type sauvage)**

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	Fréquence CIOMS (Très fréquent : ≥ 10 % Fréquent : 1 % - < 10 % Peu fréquent : 0,1 % - < 1 %)¹	VECTIBIX et meilleurs soins de soutien (N = 142)		Meilleurs soins de soutien (N = 128)	
		Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Exfoliation de la peau	Fréquent	5 (4)			
Alopécie	Fréquent	4 (3)			
Hyperpigmentation de la peau	Fréquent	4 (3)			
Éruption cutanée exfoliative	Fréquent	3 (2)			
Prurit généralisé	Fréquent	3 (2)			
Fissures cutanées	Fréquent	3 (2)			
Trouble de la pilosité²	Fréquent	2 (1)			
Éruption cutanée généralisée²	Fréquent	2 (1)	1 (< 1)		
Éruption cutanée prurigineuse²	Fréquent	2 (1)			
Pustulose exanthémateuse généralisée aiguë²	Peu fréquent	1 (< 1)	1 (< 1)		
Dermatite²	Peu fréquent	1 (< 1)			
Eczéma²	Peu fréquent	1 (< 1)			
Érythème généralisé²	Peu fréquent	1 (< 1)	1 (< 1)		
Hypertrichose²	Peu fréquent	1 (< 1)			
Ongles striés²	Peu fréquent	1 (< 1)			
Érythème plantaire²	Peu fréquent	1 (< 1)	1 (< 1)		
Éruption cutanée érythémateuse²	Peu fréquent	1 (< 1)	1 (< 1)		
Éruption cutanée papuleuse²	Peu fréquent	1 (< 1)			

La date limite de collecte des données pour cette analyse était le 10 juin 2014.

Les événements indésirables ont été codés à l'aide du MedDRA, version 17.0.

¹ La classification des événements dans les catégories Très fréquent et Fréquent est fondée sur des pourcentages seuils qui ont été appliqués à la fréquence des événements indésirables dans la colonne « Tout grade » du groupe « VECTIBIX et meilleurs soins de soutien ».

Les termes privilégiés (ou événements) dont la fréquence est ≥ 2 % (avant arrondissement) dans la colonne « Tout grade » du groupe « VECTIBIX et meilleurs soins de soutien » de l'étude 20100007 et pour lesquels il y a une différence ≥ 2 % (avant arrondissement) entre les groupes sont présentés dans ce tableau.

² Ces termes ne répondaient pas aux critères énoncés ci-dessus, mais ils ont été ajoutés au tableau parce qu'ils sont plausibles sur le plan biologique.

Aucun effet indésirable de grade 5 ne figure dans ce tableau.

**Tableau 8. Effets indésirables observés durant l'étude 20020408  
(ensemble d'analyse de l'innocuité chez les porteurs du gène RAS de type sauvage)**

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	Fréquence CIOMS (Très fréquent : ≥ 10 % Fréquent : 1 % - < 10 % Peu fréquent : 0,1 % - < 1 %)¹	VECTIBIX et meilleurs soins de soutien (N = 72)		Meilleurs soins de soutien (N = 64)	
		Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
<b>Troubles oculaires</b>					
Croissance des cils	Très fréquent	11 (15)			
Hyperémie oculaire	Très fréquent	7 (10)			
Augmentation du larmolement	Fréquent	3 (4)			
Conjonctivite	Fréquent	2 (3)			
Irritation oculaire	Fréquent	2 (3)			
Irritation de la paupière	Fréquent	2 (3)			
Prurit oculaire²	Fréquent	1 (1)			
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>					
Diarrhée	Très fréquent	16 (22)		5 (8)	
Vomissements	Très fréquent	8 (11)	2 (3)	4 (6)	
Stomatite	Très fréquent	7 (10)		2 (3)	
Gastrite	Fréquent	2 (3)			
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>					
Fatigue	Très fréquent	28 (39)	2 (3)	9 (14)	1 (2)
Pyrexie	Très fréquent	12 (17)	1 (1)	6 (9)	1 (2)
Inflammation des muqueuses	Fréquent	5 (7)		1 (2)	
Frissons	Fréquent	3 (4)			
<b>Infections et infestations</b>					
Périonyxis	Très fréquent	30 (42)	4 (6)		
Infection oculaire	Fréquent	3 (4)			
Éruption cutanée pustuleuse	Fréquent	3 (4)	1 (1)		
Infection de la paupière	Fréquent	2 (3)			
Infection des voies respiratoires	Fréquent	2 (3)			
<b>Examens</b>					
Sang dans l'urine	Fréquent	2 (3)	1 (1)		
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>					
Déshydratation	Fréquent	3 (4)	2 (3)		
Hypomagnésiémie	Fréquent	2 (3)	1 (1)		
Hypocalcémie²	Fréquent	1 (1)			

**Tableau 8. Effets indésirables observés durant l'étude 20020408  
(ensemble d'analyse de l'innocuité chez les porteurs du gène RAS de type sauvage)**

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	Fréquence CIOMS (Très fréquent : ≥ 10 % Fréquent : 1 % - < 10 % Peu fréquent : 0,1 % - < 1 %)¹	VECTIBIX et meilleurs soins de soutien (N = 72)		Meilleurs soins de soutien (N = 64)	
		Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
<b>Troubles du système nerveux</b>					
Céphalée²	Fréquent	2 (3)		3 (5)	
Léthargie	Fréquent	2 (3)	1 (1)		
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>					
Toux	Très fréquent	15 (21)		5 (8)	
Épistaxis	Fréquent	4 (6)			
Dysphonie	Fréquent	2 (3)			
Douleur pharyngolaryngée	Fréquent	2 (3)			
Sécheresse nasale²	Fréquent	1 (1)			
Embolie pulmonaire²	Fréquent	1 (1)	1 (1)		
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>					
Prurit	Très fréquent	51 (71)	4 (6)	2 (3)	
Érythème	Très fréquent	49 (68)	4 (6)	1 (2)	
Dermatite acnéiforme	Très fréquent	45 (63)	5 (7)		
Fissures cutanées	Très fréquent	22 (31)	1 (1)		
Éruption cutanée exfoliative	Très fréquent	21 (29)	2 (3)		
Acné	Très fréquent	13 (18)	1 (1)		
Éruption cutanée	Très fréquent	12 (17)	1 (1)		
Sécheresse de la peau	Très fréquent	10 (14)			
Trouble unguéal	Très fréquent	10 (14)			
Exfoliation de la peau	Fréquent	5 (7)			
Ulcère cutané	Fréquent	5 (7)			
Éruption cutanée érythémateuse	Fréquent	3 (4)			
Croûte	Fréquent	3 (4)	1 (1)		
Alopécie	Fréquent	2 (3)			
Trouble de la pilosité	Fréquent	2 (3)			
Onychoclasie	Fréquent	2 (3)			
Onychomadèse	Fréquent	2 (3)			
Éruption cutanée papuleuse	Fréquent	2 (3)			

**Tableau 8. Effets indésirables observés durant l'étude 20020408  
(ensemble d'analyse de l'innocuité chez les porteurs du gène *RAS* de type sauvage)**

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	Fréquence CIOMS (Très fréquent : ≥ 10 % Fréquent : 1 % - < 10 % Peu fréquent : 0,1 % - < 1 %) <sup>1</sup>	VECTIBIX et meilleurs soins de soutien (N = 72)		Meilleurs soins de soutien (N = 64)	
		Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Éruption cutanée prurigineuse	Fréquent	2 (3)			
Hypertrichose <sup>2</sup>	Fréquent	1 (1)		1 (2)	

Les événements indésirables ont été codés à l'aide du MedDRA, version 9.0.

<sup>1</sup> La classification des événements dans les catégories Très fréquent et Fréquent est fondée sur des pourcentages seuils qui ont été appliqués à la fréquence des événements indésirables dans la colonne « Tout grade » du groupe « VECTIBIX et meilleurs soins de soutien ».

Les termes privilégiés (ou événements) dont la fréquence est ≥ 2 % (avant arrondissement) dans la colonne « Tout grade » du groupe « VECTIBIX et meilleurs soins de soutien » et pour lesquels il y a une différence ≥ 2 % (avant arrondissement) entre les groupes sont présentés dans ce tableau.

<sup>2</sup> Ces termes ne répondaient pas aux critères énoncés ci-dessus, mais ils ont été ajoutés au tableau parce qu'ils sont plausibles sur le plan biologique.

Aucun effet indésirable de grade 5 ne figure dans ce tableau.

Les événements indésirables (qui n'ont pas été rapportés comme des effets indésirables du médicament) signalés chez ≥ 2 % des patients traités par VECTIBIX et les meilleurs soins de soutien (ensemble d'analyse de l'innocuité chez les porteurs du gène *RAS* de type sauvage) sont présentés au Tableau 9 et au Tableau 10.

**Tableau 9. Événements indésirables apparus en cours de traitement chez  $\geq 2$  % des sujets du groupe VECTIBIX et non rapportés comme des effets indésirables du médicament dans le Tableau 7 (étude 20100007)**

<b>Classification par appareil, système et organe</b> Terme privilégié	<b>VECTIBIX et meilleurs soins de soutien (N = 142) n (%)</b>	<b>Meilleurs soins de soutien seuls (N = 128) n (%)</b>
<b>Troubles du système lymphatique et du sang</b>		
Anémie	8 (5,6)	14 (10,9)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Douleur abdominale	20 (14,1)	18 (14,1)
Douleur abdominale haute	6 (4,2)	0 (0,0)
Constipation	9 (6,3)	8 (6,3)
Dyspepsie	7 (4,9)	1 (0,8)
Iléus	3 (2,1)	1 (0,8)
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>		
Asthénie	5 (3,5)	5 (3,9)
Œdème périphérique	7 (4,9)	0 (0,0)
Douleur	5 (3,5)	2 (1,6)
<b>Troubles hépatobiliaires</b>		
Hyperbilirubinémie	6 (4,2)	1 (0,8)
<b>Infections et infestations</b>		
Infection des voies urinaires	3 (2,1)	1 (0,8)
<b>Examens</b>		
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	3 (2,1)	2 (1,6)
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	6 (4,2)	4 (3,1)
Hausse de la phosphatase alcaline sanguine	3 (2,1)	4 (3,1)
Perte pondérale	9 (6,3)	3 (2,3)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Diminution de l'appétit	12 (8,5)	16 (12,5)
Hyperkaliémie	9 (6,3)	0 (0,0)
Hypoalbuminémie	7 (4,9)	1 (0,8)
Hypophosphatémie	3 (2,1)	0 (0,0)
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>		
Arthralgie	5 (3,5)	2 (1,6)
Dorsalgie	10 (7,0)	7 (5,5)
Myalgie	3 (2,1)	0 (0,0)
Douleur aux extrémités	3 (2,1)	4 (3,1)

**Tableau 9. Événements indésirables apparus en cours de traitement chez  $\geq 2$  % des sujets du groupe VECTIBIX et non rapportés comme des effets indésirables du médicament dans le Tableau 7 (étude 20100007)**

<b>Classification par appareil, système et organe</b> Terme privilégié	<b>VECTIBIX et meilleurs soins de soutien (N = 142) n (%)</b>	<b>Meilleurs soins de soutien seuls (N = 128) n (%)</b>
<b>Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris kystes et polypes)</b>		
Cancer du côlon	3 (2,1)	1 (0,8)
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Étourdissements	3 (2,1)	1 (0,8)
Paresthésie	5 (3,5)	0 (0,0)
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>		
Dysurie	5 (3,5)	2 (1,6)
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Érythrodysesthésie palmoplantaire	14 (9,9)	0 (0,0)
Prurit généralisé	3 (2,1)	0 (0,0)
Hyperpigmentation de la peau	4 (2,8)	0 (0,0)

La date limite de collecte des données pour cette analyse était le 10 juin 2014.  
Les événements indésirables ont été codés à l'aide du MedDRA, version 17.0.

**Tableau 10. Événements indésirables apparus en cours de traitement chez  $\geq 2\%$  des sujets du groupe VECTIBIX et non rapportés comme des effets indésirables du médicament dans le Tableau 8 (étude 20020408)**

<b>Classification par appareil, système et organe</b> Terme privilégié	<b>VECTIBIX et meilleurs soins de soutien (N = 72) n (%)</b>	<b>Meilleurs soins de soutien seuls (N = 64) n (%)</b>
<b>Troubles du système lymphatique et du sang</b>		
Anémie	5 (6,9)	1 (1,6)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Ballonnement abdominal	4 (5,6)	3 (4,7)
Douleur abdominale	25 (34,7)	11 (17,2)
Douleur abdominale haute	8 (11,1)	7 (10,9)
Stomatite aphteuse	2 (2,8)	1 (1,6)
Ascite	4 (5,6)	2 (3,1)
Constipation	19 (26,4)	7 (10,9)
Dyspepsie	2 (2,8)	3 (4,7)
Gastrite	2 (2,8)	0 (0,0)
Reflux gastro-œsophagien	2 (2,8)	1 (1,6)
Occlusion intestinale	7 (9,7)	2 (3,1)
Hémorragie rectale	2 (2,8)	3 (4,7)
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>		
Asthénie	13 (18,1)	10 (15,6)
Détérioration de l'état de santé physique général	8 (11,1)	3 (4,7)
Œdème	5 (6,9)	2 (3,1)
Œdème périphérique	9 (12,5)	6 (9,4)
Douleur	2 (2,8)	0 (0,0)
<b>Troubles hépatobiliaires</b>		
Insuffisance hépatique	2 (2,8)	2 (3,1)
Hépatomégalie	6 (8,3)	3 (4,7)
Ictère	6 (8,3)	3 (4,7)
<b>Infections et infestations</b>		
Bronchite	2 (2,8)	2 (3,1)
Rhinopharyngite	6 (8,3)	0 (0,0)
Infection des voies respiratoires	2 (2,8)	0 (0,0)
Infection des voies respiratoires supérieures	2 (2,8)	0 (0,0)
Infection des voies urinaires	2 (2,8)	1 (1,6)

**Tableau 10. Événements indésirables apparus en cours de traitement chez  $\geq 2\%$  des sujets du groupe VECTIBIX et non rapportés comme des effets indésirables du médicament dans le Tableau 8 (étude 20020408)**

<b>Classification par appareil, système et organe</b> Terme privilégié	<b>VECTIBIX et meilleurs soins de soutien (N = 72) n (%)</b>	<b>Meilleurs soins de soutien seuls (N = 64) n (%)</b>
<b>Examens</b>		
Hausse de la bilirubinémie	2 (2,8)	1 (1,6)
Sang dans l'urine	2 (2,8)	0 (0,0)
Perte pondérale	5 (6,9)	0 (0,0)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Anorexie	22 (30,6)	13 (20,3)
Cachexie	4 (5,6)	0 (0,0)
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>		
Arthralgie	5 (6,9)	2 (3,1)
Dorsalgie	14 (19,4)	5 (7,8)
Douleur osseuse	2 (2,8)	0 (0,0)
Spasmes musculaires	5 (6,9)	0 (0,0)
Myalgie	2 (2,8)	0 (0,0)
Douleur aux extrémités	5 (6,9)	2 (3,1)
Douleur à l'épaule	3 (4,2)	3 (4,7)
<b>Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris kystes et polypes)</b>		
Cancer colorectal	4 (5,6)	2 (3,1)
Cancer colorectal métastatique	9 (12,5)	8 (12,5)
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Léthargie	2 (2,8)	0 (0,0)
Paresthésie	2 (2,8)	3 (4,7)
<b>Troubles psychiatriques</b>		
Anxiété	4 (5,6)	2 (3,1)
Dépression	2 (2,8)	0 (0,0)
Insomnie	3 (4,2)	4 (6,3)
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>		
Dysurie	2 (2,8)	0 (0,0)
Hématurie	3 (4,2)	0 (0,0)

**Tableau 10. Événements indésirables apparus en cours de traitement chez  $\geq 2$  % des sujets du groupe VECTIBIX et non rapportés comme des effets indésirables du médicament dans le Tableau 8 (étude 20020408)**

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	VECTIBIX et meilleurs soins de soutien (N = 72) n (%)	Meilleurs soins de soutien seuls (N = 64) n (%)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Dysphonie	2 (2,8)	0 (0,0)
Hémoptysie	2 (2,8)	0 (0,0)
Douleur pharyngolaryngée	2 (2,8)	0 (0,0)
Toux productive	2 (2,8)	1 (1,6)
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Trouble de la pilosité	2 (2,8)	0 (0,0)
Hyperhidrose	2 (2,8)	1 (1,6)
Onychomadèse	2 (2,8)	0 (0,0)
Douleur cutanée	3 (4,2)	0 (0,0)
<b>Troubles vasculaires</b>		
Hypertension	5 (6,9)	2 (3,1)
Pâleur	2 (2,8)	1 (1,6)

Les événements indésirables ont été codés à l'aide du MedDRA, version 9.0.

### **VECTIBIX en association avec une chimiothérapie par FOLFOX**

L'étude 20050203, un essai multicentrique à répartition aléatoire ouvert, avait pour but de comparer l'efficacité de VECTIBIX administré en association avec un schéma de chimiothérapie FOLFOX à celle du schéma FOLFOX seul chez des patients atteints d'un CCRm. Chez les patients ayant un CCRm exprimant le gène *RAS* de type sauvage qui ont reçu VECTIBIX et FOLFOX (N = 256), les effets indésirables signalés le plus fréquemment ( $\geq 25$  % et différence  $\geq 2$  % entre les groupes de traitement) ont été la diarrhée, la stomatite, la douleur abdominale, la fatigue, la pyrexie, l'inflammation des muqueuses, l'anorexie, l'hypomagnésémie, la paresthésie, les éruptions cutanées, la dermatite acnéiforme et le prurit (Tableau 11).

Par ailleurs, chez les patients ayant un CCRm exprimant *RAS* de type sauvage qui ont reçu VECTIBIX, la diarrhée a été l'effet indésirable grave le plus fréquent (différence  $\geq 2$  % entre les groupes de traitement).

Chez ces mêmes patients traités par VECTIBIX, les effets indésirables signalés fréquemment ( $\geq 2$  %) et ayant mené à l'abandon du traitement ont été les éruptions cutanées, la fatigue, la dermatite acnéiforme et la diarrhée.

Dans l'ensemble d'analyse de l'innocuité chez les patients porteurs d'une tumeur exprimant *RAS* de type sauvage, des événements indésirables mortels ont été rapportés chez 14 patients (5 %) recevant VECTIBIX en association avec FOLFOX et 16 patients (6 %) recevant FOLFOX seul. Les événements indésirables mortels qui sont survenus chez au moins 2 sujets dans l'un ou l'autre des groupes de traitement ont été les suivants (panitumumab plus FOLFOX contre

FOLFOX seul) : cancer colorectal métastatique (5 [2 %] contre 4 [2 %]), arrêt cardiorespiratoire (2 [1 %] contre 0 [0 %]), insuffisance hépatique (2 [1 %] contre 0 [0 %]) et pneumonie (0 [0 %] contre 2 [1 %]).

**Tableau 11. Comparaison des effets indésirables (différence  $\geq 2\%$ ) signalés chez les patients porteurs de tumeurs exprimant RAS de type sauvage qui ont été traités par VECTIBIX en association avec FOLFOX ou par FOLFOX seul (étude 20050203)**

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	Fréquence CIOMS	VECTIBIX plus FOLFOX (N = 256)		FOLFOX seul (N = 250)	
	(Très fréquent : $\geq 10\%$ Fréquent : 1 % - < 10 %) <sup>1</sup>	Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
<b>Troubles oculaires</b>					
Conjonctivite	Très fréquent	51 (20)	5 (2)	9 (4)	
Sécheresse oculaire	Fréquent	9 (4)			
Croissance des cils	Fréquent	8 (3)			
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>					
Diarrhée	Très fréquent	167 (65)	48 (19)	129 (52)	22 (9)
Stomatite	Très fréquent	77 (30)	14 (5)	36 (14)	1 (< 1)
Douleur abdominale	Très fréquent	71 (28)	12 (5)	62 (25)	13 (5)
Hémorragie rectale	Fréquent	14 (5)		6 (2)	2 (< 1)
Reflux gastro-œsophagien	Fréquent	10 (4)		3 (1)	
Douleur buccale	Fréquent	10 (4)		4 (2)	
Douleur abdominale basse	Fréquent	9 (4)		3 (1)	1 (< 1)
Chéillite	Fréquent	7 (3)	1 (< 1)	1 (< 1)	
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>					
Fatigue	Très fréquent	100 (39)	26 (10)	90 (36)	7 (3)
Pyrexie	Très fréquent	81 (32)	2 (< 1)	71 (28)	7 (3)
Inflammation des muqueuses	Très fréquent	64 (25)	13 (5)	40 (16)	1 (< 1)
Asthénie	Très fréquent	60 (23)	13 (5)	46 (18)	9 (4)
Douleur	Fréquent	11 (4)		4 (2)	
<b>Infections et infestations</b>					
Périonyxis	Très fréquent	60 (23)	10 (4)		
Infection localisée	Fréquent	11 (4)	1 (< 1)	1 (< 1)	
Folliculite	Fréquent	10 (4)	4 (2)	3 (1)	
Cellulite	Fréquent	7 (3)	3 (1)		
Conjonctivite infectieuse	Fréquent	7 (3)	3 (1)	1 (< 1)	
Infection des ongles	Fréquent	6 (2)	1 (< 1)		

**Tableau 11. Comparaison des effets indésirables (différence  $\geq 2\%$ ) signalés chez les patients porteurs de tumeurs exprimant RAS de type sauvage qui ont été traités par VECTIBIX en association avec FOLFOX ou par FOLFOX seul (étude 20050203)**

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	Fréquence CIOMS (Très fréquent : $\geq 10\%$ Fréquent : $1\% - < 10\%$ ) <sup>1</sup>	VECTIBIX plus FOLFOX (N = 256)		FOLFOX seul (N = 250)	
		Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
<b>Examens</b>					
Perte pondérale	Très fréquent	47 (18)	3 (1)	15 (6)	
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>					
Anorexie	Très fréquent	93 (36)	11 (4)	66 (26)	5 (2)
Hypomagnésémie	Très fréquent	77 (30)	19 (7)	17 (7)	
Hypokaliémie	Très fréquent	55 (21)	26 (10)	33 (13)	12 (5)
Déshydratation	Fréquent	20 (8)	6 (2)	8 (3)	4 (2)
Hypocalcémie	Fréquent	15 (6)	3 (1)	6 (2)	1 (< 1)
Hyperglycémie	Fréquent	11 (4)	3 (1)	4 (2)	2 (< 1)
<b>Troubles du système nerveux</b>					
Paresthésie	Très fréquent	83 (32)	23 (9)	75 (30)	15 (6)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>					
Épistaxis	Très fréquent	40 (16)		24 (10)	
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>					
Éruption cutanée	Très fréquent	142 (55)	44 (17)	20 (8)	1 (< 1)
Dermatite acnéiforme	Très fréquent	86 (34)	26 (10)		
Prurit	Très fréquent	66 (26)	3 (1)	11 (4)	
Sécheresse cutanée	Très fréquent	57 (22)	5 (2)	13 (5)	
Érythème	Très fréquent	45 (18)	7 (3)	9 (4)	
Fissures cutanées	Très fréquent	44 (17)	1 (< 1)	1 (< 1)	
Alopécie	Très fréquent	42 (16)		22 (9)	
Acné	Très fréquent	38 (15)	8 (3)	1 (< 1)	
Trouble unguéal	Très fréquent	31 (12)	4 (2)	3 (1)	
Érythrodysesthésie palmoplantaire	Très fréquent	27 (11)	4 (2)	7 (3)	1 (< 1)
Exfoliation cutanée	Fréquent	10 (4)	5 (2)	2 (< 1)	
Toxicité cutanée	Fréquent	8 (3)	1 (< 1)	1 (< 1)	
Éruption cutanée généralisée	Fréquent	7 (3)	2 (< 1)		
Ulcère cutané	Fréquent	7 (3)	1 (< 1)	1 (< 1)	
Anomalie de la croissance des poils	Fréquent	6 (2)			
Hypertrichose	Fréquent	6 (2)			
Ongle incarné	Fréquent	6 (2)			

**Tableau 11. Comparaison des effets indésirables (différence  $\geq 2\%$ ) signalés chez les patients porteurs de tumeurs exprimant RAS de type sauvage qui ont été traités par VECTIBIX en association avec FOLFOX ou par FOLFOX seul (étude 20050203)**

Classification par appareil, système et organe Terme privilégié	Fréquence CIOMS	VECTIBIX plus FOLFOX (N = 256)		FOLFOX seul (N = 250)	
	(Très fréquent : $\geq 10\%$ Fréquent : $1\% - < 10\%$ ) <sup>1</sup>	Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)	Tout grade n (%)	Grade 3 ou 4 n (%)
Douleur cutanée	Fréquent	6 (2)	1 (< 1)		
Lésion cutanée	Fréquent	6 (2)			
<b>Troubles vasculaires</b>					
Thrombose veineuse profonde	Fréquent	14 (5)	11 (4)	7 (3)	4 (2)
Bouffées vasomotrices	Fréquent	7 (3)		1 (< 1)	

Ce tableau est basé sur l'ensemble d'analyse de l'innocuité chez les porteurs du gène RAS de type sauvage, qui inclut tous les sujets porteurs d'un gène KRAS de type sauvage ou d'un gène NRAS de type sauvage qui ont reçu au moins une dose du traitement précisé dans le protocole, et est fondé sur le traitement réellement administré.

Les événements indésirables ont été codés à l'aide du MedDRA, version 12.0.

<sup>1</sup> La classification des événements dans les catégories Très fréquent et Fréquent est fondée sur des pourcentages seuils qui ont été appliqués à la fréquence des événements indésirables dans la colonne « Tout grade » du groupe « VECTIBIX plus FOLFOX ».

Les termes privilégiés (ou événements) dont la fréquence est  $\geq 1\%$  dans la colonne « Tout grade » du groupe « VECTIBIX plus FOLFOX » et pour lesquels il y a une différence  $\geq 2\%$  entre les groupes sont présentés dans ce tableau.

Les effets indésirables de grade 5 comprennent l'hypokaliémie.

### 8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

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

Les tableaux présentés ci-dessus dans la section Effets indésirables observés au cours des essais cliniques mentionnent tous les effets indésirables du médicament qui ont été rapportés dans les essais cliniques, y compris les effets indésirables du médicament moins fréquents (selon les critères de chaque étude) rapportés dans les essais cliniques évaluant VECTIBIX en monothérapie et en association avec FOLFOX.

#### Effets toxiques dermatologiques et troubles apparentés

Il a été établi que des réactions dermatologiques (y compris des effets sur les ongles) observées chez les patients traités par VECTIBIX ou d'autres inhibiteurs de l'EGFR sont associées aux effets pharmacologiques du traitement. Dans l'ensemble des essais cliniques portant sur la monothérapie dans le CCRm, des effets toxiques dermatologiques et des troubles qui y sont apparentés ont été observés chez 92 % (773/842) des patients recevant VECTIBIX. Des éruptions cutanées sont survenues le plus souvent sur le visage ainsi que dans la région supérieure du dos et de la poitrine, mais elles pouvaient s'étendre aux membres et se caractérisaient par la présence de multiples lésions d'apparence pustuleuse, maculaire ou papuleuse. Lors de l'étude 20050203, des effets toxiques dermatologiques et des troubles apparentés se sont produits chez 97 % (249/256) des patients et ils étaient graves (de grade 3

ou plus selon les critères CTC du NCI) chez 41 % des patients atteints d'un CCRm exprimant RAS de type sauvage qui ont reçu VECTIBIX en association avec FOLFOX.

Lors des essais cliniques portant sur la monothérapie dans le traitement du CCRm, les événements graves (grade 3 et grade 4) comprenaient la dermatite acnéiforme (6 %), l'érythème (5 %), l'éruption cutanée (3 %), le prurit (2 %), l'éruption cutanée exfoliative (2 %), l'acné (1 %), les fissures cutanées (1 %), le périonyxis (1 %), l'exfoliation de la peau (0,5 %), la toxicité cutanée (0,4 %), la sécheresse cutanée (0,1 %), l'ulcère cutané (0,1 %), la formation de croûtes (0,1 %), l'éruption cutanée érythémateuse (0,1 %), l'éruption cutanée papuleuse (0,1 %), l'éruption cutanée vésiculaire (0,1 %), l'acné pustuleuse (0,1 %), la dermatite allergique (0,1 %) et l'érythème polymorphe (0,1 %). Dans l'étude 20050203, 4 patients (1,6 %) ayant reçu VECTIBIX en association avec FOLFOX ont eu des effets toxiques dermatologiques qui ont entraîné des événements indésirables graves, y compris la cellulite, la folliculite ou les infections cutanées.

Dans toutes les études cliniques et après la commercialisation, une sécheresse et des fissures cutanées étaient fréquentes et, dans certains cas, étaient associées à des séquelles inflammatoires et infectieuses, y compris une sepsie, ayant entraîné dans de rares cas le décès, et des abcès locaux ayant nécessité une incision et un drainage (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Dans l'étude 20020408, 1 % des patients (1/123) du groupe recevant VECTIBIX ayant une tumeur porteuse de *KRAS* de type sauvage ont abandonné le traitement en raison d'effets toxiques cutanés, et une modification de la dose a été nécessaire chez 17 % (21/123) des patients en raison d'effets toxiques cutanés symptomatiques. Dans l'étude 20080763, moins de 1 % des patients (3/496) ont abandonné le traitement en raison d'effets toxiques cutanés, et 35 % (66/496) des patients ont dû interrompre le traitement en raison d'effets toxiques touchant la peau ou les ongles dans le groupe recevant VECTIBIX. 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 37 jours. L'incidence et la durée des affections dermatologiques et des autres troubles apparentés étaient liées à l'exposition à VECTIBIX. Dans l'ensemble d'analyse de l'innocuité de l'étude 20100007, 0,5 % des patients (1/189) du groupe VECTIBIX qui avaient une tumeur exprimant *KRAS* de type sauvage ont abandonné le traitement en raison d'effets toxiques cutanés, et une modification de la dose a été nécessaire chez 14 % (27/189) des patients en raison d'effets toxiques cutanés symptomatiques. Par ailleurs, dans l'ensemble d'analyse de l'innocuité chez les porteurs du gène *RAS* de type sauvage, 0,7 % (1/142) des patients du groupe VECTIBIX qui avaient une tumeur exprimant *RAS* de type sauvage ont abandonné le traitement en raison d'effets toxiques cutanés, et une modification de la dose a été nécessaire chez 16 % (23/142) des patients en raison d'effets toxiques cutanés symptomatiques.

Dans l'étude 20050203, 10 % des patients (26/256) ayant une tumeur porteuse de *RAS* de type sauvage qui ont été traités par VECTIBIX en association avec FOLFOX ont abandonné le traitement ou ont dû interrompre l'administration en raison d'effets toxiques dermatologiques. Le délai médian avant l'apparition du premier symptôme d'un effet toxique dermatologique était de 9 jours, et le délai médian avant sa disparition était de 89 jours.

### **Réactions à la perfusion**

Dans l'ensemble des essais cliniques portant sur la monothérapie dans le CCRm (N = 842), 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 réaction anaphylactique, bronchospasme, frissons, fièvre, dyspnée ou hypotension, ont été signalées

chez 3 % (29/842) des patients traités par VECTIBIX; 0,6 % (5/842) 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 ni d'interruption du traitement par VECTIBIX.

Dans l'ensemble d'analyse de l'innocuité chez les porteurs de tumeurs exprimant *KRAS* de type sauvage de l'étude 20020408, des réactions liées à la perfusion ont été observées chez 5,7 % (7/123) des patients traités par VECTIBIX. Aucun des événements n'était de grade 3 ou plus. Dans l'étude 20080763, des réactions liées à la perfusion ont été observées chez 2,8 % (14/496) des patients traités par VECTIBIX. Un patient a subi un événement de grade 3 ou plus. Parmi les patients atteints du CCRm exprimant *RAS* de type sauvage de l'étude 20100007, des réactions liées à la perfusion ont été observées chez 1,4 % (2/142) des patients traités par VECTIBIX. Aucun des événements n'était de grade 3 ou plus.

Par ailleurs, dans l'ensemble d'analyse de l'innocuité de l'étude 20050203 chez les porteurs d'une tumeur exprimant *RAS* de type sauvage, des réactions liées à la perfusion ont été observées chez 25 % (65/256) des patients traités par VECTIBIX en association avec FOLFOX et chez 27 % des patients (67/250) traités par FOLFOX seul; 2,7 % (7/256) et 1,6 % (4/250), respectivement, de ces événements étaient graves (grade 3 ou plus). Un patient (0,4 %) ayant un CCRm exprimant *RAS* de type sauvage a cessé de prendre VECTIBIX à cause de réactions liées à la perfusion.

## **Autres effets indésirables**

### ***Association avec des traitements antitumoraux***

Dans le cadre d'une étude menée auprès de 19 patients atteints d'un 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 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Dans le cadre d'un essai mené auprès de 24 patients atteints d'un 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 %. VECTIBIX n'est pas indiqué en association avec les schémas IFL ou FOLFIRI.

Un essai multicentrique, ouvert et à répartition aléatoire mené auprès de 1 053 patients a permis d'évaluer l'efficacité du bevacizumab 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, une augmentation des décès a été observée chez les patients recevant VECTIBIX en plus de l'association chimiothérapie-bevacizumab. Une plus grande fréquence d'embolies pulmonaires, d'infections (surtout d'origine dermatologique), de diarrhées et de déshydratation a également été observée dans les groupes de traitement recevant VECTIBIX en plus de l'association bevacizumab-chimiothérapie. L'ajout de VECTIBIX au bevacizumab avec ou sans chimiothérapie dans le traitement de première intention du cancer colorectal métastatique n'est pas indiqué.

## 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives

### Conclusions des essais cliniques

#### Baisse des électrolytes

Dans les essais cliniques sur la monothérapie au cours desquels les concentrations de magnésium étaient mesurées à des intervalles de temps précis lors du traitement par VECTIBIX, 41 % des patients présentaient une baisse des taux de magnésium par rapport à la valeur initiale. Une hypomagnésiémie de grade 3 ou plus a été signalée chez 6 % de ces patients, dont la moitié environ a ensuite reçu un traitement de recharge électrolytique. Des cas graves d'hypomagnésiémie sont survenus 6 semaines ou plus après le début du traitement par VECTIBIX. Chez 1 % des patients, l'hypomagnésiémie a été associée à une hypocalcémie concomitante. 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. Il faut entreprendre un traitement approprié, p. ex., l'administration d'électrolytes par voie orale ou intraveineuse, au besoin (voir la section 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Dans l'ensemble d'analyse de l'innocuité chez les porteurs de tumeurs exprimant *KRAS* de type sauvage de l'étude 20020408, des baisses des taux sériques de magnésium ont été observées au cours de l'étude chez des patients recevant VECTIBIX et les MSS, tandis que les taux de magnésium n'ont pas varié dans le groupe recevant les MSS seuls. Des diminutions (grade 3 ou 4) du magnésium sérique se sont produites chez 9 patients (7 %) qui ont reçu VECTIBIX et les MSS, mais chez aucun patient recevant les MSS seuls.

Dans l'étude 20080763, des diminutions de 3 ou 4 grades du taux de magnésium sérique se sont produites chez 42 patients (8 %) recevant VECTIBIX et chez 12 patients (2 %) recevant du cétuximab, selon les analyses de laboratoire; 41 de ces patients avaient un taux de magnésium normal (grade 0) au départ (le taux de magnésium initial n'était pas disponible pour 1 patient). Des diminutions du taux de calcium sérique de 3 ou 4 grades se sont produites chez 8 patients (2 %) recevant VECTIBIX et 2 patients (< 1 %) recevant le cétuximab. Des diminutions du taux de potassium sérique de 3 ou 4 grades se sont produites chez 15 patients (3 %) recevant VECTIBIX et 8 patients (2 %) recevant le cétuximab. Les autres changements des paramètres chimiques du sérum étaient comparables dans les différents groupes de traitement. Parmi les patients présentant une hypomagnésiémie (tout grade), 21 patients traités par VECTIBIX (4 %) et 12 patients traités par le cétuximab (2 %) présentaient aussi une hypocalcémie, tandis que 20 patients traités par VECTIBIX (4 %) et 12 patients traités par le cétuximab (2 %) présentaient également une hypokaliémie. Soixante-treize patients traités par VECTIBIX (15 %) et 40 patients (8 %) recevant le cétuximab présentaient une hypomagnésiémie, une hypocalcémie ou une hypokaliémie non résolues à la fin de l'étude.

Au cours de l'étude 20100007, les pires événements de grade 3 ou plus relatifs à la diminution de la magnésiémie, de la calcémie et de la kaliémie après le début de l'étude chez les porteurs d'un CCRm exprimant *RAS* de type sauvage ont été comme suit : magnésium, 11 sujets (7,7 %) du groupe VECTIBIX plus MSS et aucun sujet du groupe MSS seuls; calcium, 2 sujets (1,4 %) du groupe VECTIBIX plus MSS et aucun sujet du groupe MSS seuls; potassium, 6 sujets (4,2 %) du groupe VECTIBIX plus MSS et aucun sujet du groupe MSS seuls. Ces résultats sont comparables à ceux constatés chez les patients de cette même étude dont le CCRm exprimait *KRAS* de type sauvage.

Dans l'étude 20050203, des diminutions de la magnésiémie (grade 3 ou 4) se sont produites chez 36 patients (14 %) atteints d'un CCRm porteur de *RAS* de type sauvage qui ont reçu

VECTIBIX en association avec FOLFOX et 4 patients (2 %) qui ont reçu FOLFOX seul, selon les analyses de laboratoire. La calcémie a diminué (grade 3 ou 4) chez 17 patients (7 %) du groupe VECTIBIX avec FOLFOX et 4 patients (2 %) du groupe FOLFOX seul. De plus, la kaliémie a diminué (grade 3 ou 4) chez 45 patients (18 %) ayant reçu VECTIBIX avec FOLFOX et 18 patients (7 %) ayant reçu FOLFOX seul. Quant aux autres changements des paramètres chimiques sériques, ils étaient comparables dans les groupes de traitement.

Le nombre total de neutrophiles a diminué (grade 3 ou 4) chez 92 patients (36 %) traités par VECTIBIX en association avec FOLFOX et 78 patients (31 %) traités par FOLFOX seul.

Parmi les patients atteints d'un CCRm porteur de *RAS* de type sauvage qui présentaient une hypomagnésémie (tout grade), 11 patients traités par VECTIBIX en association avec FOLFOX (4 %), contre aucun traité par FOLFOX seul, présentaient aussi une hypocalcémie, tandis que 25 patients traités par VECTIBIX en association avec FOLFOX (10 %) et 7 patients traités par FOLFOX seul (3 %) présentaient également une hypokaliémie. Dans les groupes VECTIBIX en association avec FOLFOX et FOLFOX seul, respectivement : 26 des 83 patients (31 %) et 8 des 18 patients (44 %) qui présentaient une hypomagnésémie (tout grade) avaient une hypomagnésémie non résolue à la fin de l'étude; 6 (38 %) et aucun des patients qui présentaient une hypocalcémie (tout grade) avaient une hypocalcémie non résolue à la fin de l'étude; enfin, 8 (14 %) et 5 (14 %) des patients qui présentaient une hypokaliémie (tout grade) avaient une hypokaliémie non résolue à la fin de l'étude.

### **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**

Les effets indésirables additionnels suivants ont été signalés après la commercialisation du produit : des réactions liées à la perfusion; des réactions d'hypersensibilité, y compris un œdème angioneurotique; une nécrose cutanée; une perforation de la cornée (y compris un kératorrhéxis et une perforation de la cornée), une kératite et/ou une kératite ulcéreuse; des maladies mucocutanées bulleuses pouvant mettre la vie en danger ou causer la mort, y compris des cas du syndrome de Stevens-Johnson et d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse.

#### **Troubles gastro-intestinaux**

Des cas de diarrhée grave et de déshydratation ont été signalés 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 de confusion tels que la présence de sepsie, de diabète ou d'hypertension, une revue de ces cas fait état d'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 7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Il faut surveiller l'apparition de signes et de symptômes de diarrhée grave et de déshydratation (tels 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 ni d'insuffisance rénale aiguë.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Interactions médicamenteuses graves

Au moment de l'autorisation, aucune interaction médicamenteuse grave n'avait été établie.

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude en règle portant sur les interactions médicamenteuses n'a été effectuée pour VECTIBIX.

### 9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune interaction avec des comportements n'a été établie.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

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

### 9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

### 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

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

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

VECTIBIX (panitumumab) est un anticorps monoclonal recombinant de type IgG2 entièrement humain qui se lie avec une forte affinité et une spécificité élevée au récepteur de l'EGF (EGFR) 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. L'EGFR 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, du poumon, du sein, de la prostate, du pancréas, de la tête et du cou).

VECTIBIX se lie au domaine de liaison aux ligands de l'EGFR et inhibe de façon compétitive l'autophosphorylation du récepteur induite par tous les ligands connus de l'EGFR. La liaison de VECTIBIX à l'EGFR 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.

Les gènes *KRAS* et *NRAS* (homologue de l'oncogène viral *RAS* du neuroblastome) sont des membres étroitement apparentés de la famille des oncogènes *RAS*. Les gènes *KRAS* et *NRAS* codent pour de petites protéines liant le GTP et impliquées dans la transduction du signal. Différents stimuli, y compris celui de l'EGFR, activent les gènes *KRAS* et *NRAS*, qui stimulent alors d'autres protéines intracellulaires, favorisant ainsi la prolifération cellulaire, la survie cellulaire et l'angiogenèse.

Les mutations d'activation des gènes *RAS* sont observées fréquemment dans différentes tumeurs humaines et sont impliquées à la fois dans l'oncogenèse et la progression tumorale.

## 10.2 Pharmacodynamie

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 l'EGFR. Aucun effet antitumoral de VECTIBIX n'a été observé sur les xénogreffes de tumeurs humaines n'exprimant pas l'EGFR. 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 antitumoraux par rapport à la chimiothérapie ou aux agents thérapeutiques ciblés utilisés seuls.

## 10.3 Pharmacocinétique

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 2 compartiments, avec des voies de clairance linéaires et non linéaires, probablement soumises à une médiation par le système réticulo-endothélial (SRE) et l'EGFR, respectivement. Étant donné que le panitumumab, qui est lié à l'EGFR 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. La valeur moyenne de la clairance diminue en même temps que la dose augmente et s'approche de la valeur de clairance de l'IgG2 endogène (de 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 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 portent à croire que l'âge, le sexe, le type de tumeur, l'origine ethnique, les fonctions hépatique et rénale, les agents chimiothérapeutiques et l'expression de l'EGFR 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 l'EGFR. Aucun effet antitumoral de VECTIBIX n'a été observé sur les xénogreffes de tumeurs humaines n'exprimant pas l'EGFR. L'ajout de VECTIBIX à une chimiothérapie ou à d'autres agents thérapeutiques ciblés, dans les études chez l'animal, a entraîné une augmentation des effets antitumoraux, par rapport à la chimiothérapie ou aux agents thérapeutiques ciblés utilisés seuls.

## 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, la concentration sérique du panitumumab a baissé de façon bi-exponentielle selon un modèle à 2 compartiments : central et périphérique. L'analyse par

compartiment semblait indiquer 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 (de 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 de l'EGF (EGFR). Étant donné que le panitumumab, qui est lié à l'EGFR 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 supérieures à 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 1 fois toutes les 2 semaines sans dose d'attaque. Les paramètres pharmacocinétiques du panitumumab à l'état d'équilibre sont résumés au Tableau 12.

**Tableau 12. Paramètres pharmacocinétiques moyens (écart-type) du panitumumab à l'état d'équilibre**

Schéma posologique	N	C <sub>max</sub> (mcg/mL)	C <sub>min</sub> (mcg/mL)	ASC <sub>0-t</sub> (mcg-jour/mL)	t <sub>1/2</sub> (jour)	Cl (mL/jour/kg)
6 mg/kg toutes les 2 semaines	14	219 (54)	47 (19)	1 431 (412)	7,5 (1,8)	4,6 (1,4)

C<sub>max</sub> = concentration sérique maximale; C<sub>min</sub> = concentration sérique minimale; ASC<sub>0-t</sub> = aire sous la courbe dans l'intervalle posologique; t<sub>1/2</sub> = demi-vie dans l'intervalle posologique; Cl = clairance sérique.

### Populations et états pathologiques particuliers

Une analyse pharmacocinétique de population a été effectuée afin d'étudier les effets potentiels de covariables sélectionnées sur les propriétés pharmacocinétiques de VECTIBIX. Les résultats semblent indiquer que l'âge, le sexe, le type de tumeur, l'origine ethnique, les fonctions hépatique et rénale, les agents chimiothérapeutiques et l'expression membranaire de l'EGFR 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 7.1.4, Personnes âgées).

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

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 leur utilisation. Protéger de la lumière directe du soleil. **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 dans le flacon après l'usage unique auquel il est destiné.

La solution diluée de panitumumab pour perfusion devrait être utilisée immédiatement après sa dilution. Si elle n'est pas employée immédiatement, la durée et les conditions d'entreposage de la solution reconstituée avant son usage sont la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C (36 °F et 46 °F). **Ne pas congeler ni agiter la solution diluée de VECTIBIX pour perfusion.**

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

VECTIBIX ne doit pas être agité ni congelé.

## **PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE**

### **13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE**

#### **Substance pharmaceutique**

Nom propre : panitumumab

Nom chimique : anticorps monoclonal recombinant de type IgG2 humain anti-EGFR

Formule moléculaire et masse moléculaire : La masse moléculaire totale du panitumumab est de 147 000 daltons.

Formule de structure : Le panitumumab est un anticorps monoclonal recombinant de type IgG2 fabriqué à partir d'une lignée cellulaire de mammifère (cellules d'ovaire de hamster chinois). Le panitumumab est constitué de 2 chaînes lourdes gamma et de 2 chaînes légères kappa.

Propriétés physicochimiques : 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.

Norme pharmaceutique : Norme reconnue

#### **Caractéristiques du produit**

VECTIBIX est un anticorps monoclonal recombinant de type IgG2 entièrement humain qui se lie spécifiquement au récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) humain. VECTIBIX est constitué de 2 chaînes lourdes gamma et de 2 chaînes légères kappa et a un poids moléculaire d'environ 147 kDa. VECTIBIX est fabriqué à partir d'une lignée cellulaire de mammifère (cellules d'ovaire de hamster chinois [CHO]) par la technologie de l'ADN recombinant.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Conception des essais et caractéristiques démographiques des études

#### **VECTIBIX administré en association avec l'oxaliplatine, le 5-fluorouracile (5-FU) et la leucovorine (FOLFOX)**

**Tableau 13. Résumé des données démographiques sur les patients ayant participé aux essais cliniques portant sur le cancer colorectal métastatique et ayant reçu VECTIBIX en association avec une chimiothérapie à base d'oxaliplatine**

N° de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée*	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (min.-max.) en années	Sexe (femme/homme)
<b>Essai contrôlé à répartition aléatoire</b>					
20050203	Essai de phase III à répartition aléatoire, mené en mode ouvert et portant sur VECTIBIX administré en association avec une chimiothérapie par FOLFOX, contre FOLFOX administré seul, comme traitement de 1 <sup>re</sup> intention du CCRm	Perfusion i.v. de 6 mg/kg toutes les 2 semaines	N = 1 183 N = 1 096 évaluables pour le statut de <i>KRAS</i> : <i>KRAS</i> de type sauvage, n = 656 (n = 325 : VECTIBIX plus FOLFOX; n = 331 : FOLFOX seul) <i>KRAS</i> muté, n = 440 (n = 221 : VECTIBIX plus FOLFOX; n = 219 : FOLFOX seul)  <i>RAS</i> de type sauvage, n = 512 (n = 259 : VECTIBIX plus FOLFOX; n = 253 FOLFOX seul) <i>KRAS</i> de type sauvage/muté, n = 108 Autre <i>RAS</i> (n = 51 : VECTIBIX plus FOLFOX; n = 57 : FOLFOX seul)	<i>KRAS</i> de type sauvage : 61,0 (27-85), VECTIBIX plus FOLFOX; 60,2 (24-82), FOLFOX seul <i>KRAS</i> muté : 62,3 (33-83), VECTIBIX plus FOLFOX; 60,7 (27-82), FOLFOX seul  <i>RAS</i> de type sauvage : 60,5 (27-81), VECTIBIX plus FOLFOX; 59,8 (24-82), FOLFOX seul	<i>KRAS</i> de type sauvage : 108/217, VECTIBIX plus FOLFOX; 127/204, FOLFOX seul  <i>KRAS</i> muté : 76/145, VECTIBIX plus FOLFOX; 91/128, FOLFOX seul  <i>RAS</i> de type sauvage : 86/173, VECTIBIX plus FOLFOX; 95/158, FOLFOX seul

\* Le traitement a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie, l'intolérance au médicament ou une autre raison (décès, retrait, etc.).

**VECTIBIX en monothérapie après échec de chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotécan**

**Tableau 14 . Résumé des données démographiques sur les patients ayant participé aux essais cliniques sur le cancer colorectal métastatique et ayant reçu une monothérapie**

N° de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée*	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (min.-max.) en années	Sexe (femme/homme)
<b>Essai contrôlé à répartition aléatoire et phase de prolongation</b>					
20020408	Essai de phase III ouvert, à répartition aléatoire, sur VECTIBIX plus les meilleurs soins de soutien (MSS), comparativement aux MSS seuls, 1:1	Perfusion i.v. de 6 mg/kg toutes les 2 semaines	N = 463 (VECTIBIX plus MSS, n = 231; MSS seuls, n = 232)	VECTIBIX plus MSS, 61,2 (10,3) MSS seuls, 61,4 (10,8)	VECTIBIX plus MSS, 85/146 MSS seuls, 84/148
20030194	Phase de prolongation ouverte comportant un seul groupe et débutant après la progression de la maladie chez les sujets de l'essai 20020408 ayant reçu les MSS seuls	Perfusion i.v. de 6 mg/kg toutes les 2 semaines	N = 174	61,7 (10,3)	63/111
20080763	Essai de phase III ouvert, à répartition aléatoire, de non-infériorité sur VECTIBIX comparativement au cétuximab	Perfusion i.v. de VECTIBIX à 6 mg/kg toutes les 2 semaines  Cétuximab à 400 mg/m <sup>2</sup> suivis de 250 mg/m <sup>2</sup> par perfusion i.v. tous les 7 jours	N = 1 010 (VECTIBIX, n = 506; cétuximab, n = 504)	VECTIBIX, 59,6 (10,9)  cétuximab, 60,2 (11,2)	VECTIBIX, 187/319  cétuximab, 183/321
20100007	Essai de phase III ouvert, à répartition aléatoire et portant sur VECTIBIX plus les MSS comparativement aux MSS seuls, 1:1	Perfusion i.v. de 6 mg/kg toutes les 2 semaines	KRAS de type sauvage, évaluable : N = 377  (VECTIBIX plus MSS, n = 189; MSS seuls, n = 188)	KRAS de type sauvage :  VECTIBIX plus MSS, 60,2 (30-82); MSS seuls, 58,7 (19-79)	KRAS de type sauvage :  VECTIBIX plus MSS, 82/107; MSS seuls, 79/109

**Tableau 14 . Résumé des données démographiques sur les patients ayant participé aux essais cliniques sur le cancer colorectal métastatique et ayant reçu une monothérapie**

N° de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée*	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (min.-max.) en années	Sexe (femme/homme)
			RAS de type sauvage, N = 270 (VECTIBIX plus MSS, n = 142; MSS seuls, n = 128)	RAS de type sauvage :  VECTIBIX plus MSS, 59,9 (30-82); MSS seuls, 58,5 (19-79)	RAS de type sauvage :  VECTIBIX plus MSS, 62/80; MSS seuls, 51/77
			RAS muté, N = 54 (VECTIBIX plus MSS, n = 26; MSS seuls, n = 28)	RAS muté :  VECTIBIX plus MSS, 61,4 (32-82); MSS seuls, 62,8 (49-75)	RAS muté :  VECTIBIX plus MSS, 15/11; MSS seuls, 16/12
<b>Essais comportant un seul groupe</b>					
20025405	Essai ouvert de phase II comportant un seul groupe	Perfusion i.v. de 2,5 mg/kg 1 fois par semaine	n = 148	59,0 (13,1)	65/83
20030167	Essai ouvert de phase II comportant un seul groupe	Perfusion i.v. de 6 mg/kg toutes les 2 semaines	n = 39	58,6 (10,1)	16/23
20030250	Essai ouvert de phase II comportant un seul groupe	Perfusion i.v. de 6 mg/kg toutes les 2 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.).

L'efficacité de VECTIBIX (panitumumab) en monothérapie chez les patients atteints d'un CCRm ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie antérieure a été évaluée lors d'essais contrôlés à répartition aléatoire (1 473 patients) et lors d'essais ouverts comportant un seul groupe (384 patients) (voir le Tableau 14). L'innocuité de VECTIBIX chez les patients atteints d'un CCRm ayant reçu au moins 1 dose du médicament a été évaluée chez 1 052 patients.

## 14.2 Résultats des études

### ***VECTIBIX administré en association avec l'oxaliplatine, le 5-fluorouracile (5-FU) et la leucovorine (FOLFOX)***

#### **Étude 20050203**

L'efficacité de VECTIBIX administré en association avec l'oxaliplatine, le 5-fluorouracile (5-FU) et la leucovorine (FOLFOX) a été évaluée dans le cadre d'une étude clinique contrôlée, à

répartition aléatoire et menée en mode ouvert à laquelle ont participé 1 183 patients atteints d'un CCRm; le paramètre d'évaluation principal, soit la survie sans progression (SSP), a été évalué par un comité central indépendant. Les autres paramètres d'évaluation clés comprenaient la survie globale (SG) et le taux de réponse objective (TRO). Les facteurs de stratification étaient la région géographique (Europe de l'Ouest, Canada et Australie contre le reste du monde) et l'indice fonctionnel ECOG (de 0 ou de 1 contre 2). Une analyse prospective a été réalisée en fonction du statut de *KRAS* (exon 2) de la tumeur, lequel était évaluable chez 93 % des patients. Les analyses finales primaires et prédéfinies, en plus d'une analyse exploratoire de la survie globale (> 80 % d'événements de SG), ont examiné les tumeurs selon leur statut de *KRAS* (exon 2). Par la suite, une évaluation rétrospective prédéfinie des données de l'analyse primaire a permis de vérifier si les tumeurs porteuses de *KRAS* de type sauvage présentaient des mutations additionnelles de *KRAS* et de *NRAS* (*RAS*).

Des 1 183 patients répartis au hasard dans le cadre de l'étude 20050203, 1 096 (92,6 %) étaient évaluable sur le plan du statut de *KRAS*. Parmi eux, 656 patients étaient porteurs d'un gène *KRAS* de type sauvage et 440 autres, d'un *KRAS* muté. Le statut de *RAS* était évaluable chez 620 des 656 porteurs d'un gène *KRAS* de type sauvage. De ces 620 patients, 512 avaient un gène *RAS* de type sauvage et 108, un gène *RAS* muté. Le sous-groupe des patients ayant un CCRm porteur d'un *RAS* de type sauvage représentait 43,3 % (512 sur 1 183) des patients répartis au hasard au début de cette étude. Le taux de confirmation global du statut de *RAS* était de 90 % (1 060 des 1 183 patients répartis au hasard).

#### **Analyse rétrospective prédéfinie de l'efficacité et de l'innocuité dans les sous-groupes selon le statut du biomarqueur *RAS* (*KRAS* et *NRAS*)**

Le statut mutationnel du gène *RAS* de 620 des 656 patients ayant un CCRm porteur du gène *KRAS* de type sauvage (exon 2) a été établi au moyen du séquençage bidirectionnel par la méthode de Sanger et de l'analyse à l'aide de la trousse Surveyor<sup>MD</sup> et du système WAVE<sup>MD</sup>; les résultats ont montré qu'environ 17 % de la population porteuse d'un gène *KRAS* de type sauvage (exon 2) est porteuse de mutations additionnelles autres que celles de l'exon 2, c'est-à-dire des exons 3 et 4 de *KRAS* et des exons 2, 3 et 4 de *NRAS*. Une analyse rétrospective prédéfinie des sous-groupes a permis de comparer les effets du traitement par VECTIBIX en association avec FOLFOX et ceux de FOLFOX seul chez des patients atteints d'un CCRm porteur d'un *RAS* de type sauvage (n = 512).

Dans les deux groupes de traitement, la majorité des patients étaient de sexe masculin et de race blanche. Chez les patients atteints d'un CCRm exprimant *RAS* de type sauvage qui ont reçu VECTIBIX en association avec FOLFOX, 67 % étaient des hommes et 91 % étaient de race blanche; chez ceux qui ont reçu FOLFOX seul, 62 % étaient des hommes et 92 % étaient de race blanche. Dans les deux groupes de traitement, l'âge médian était de 61 ans. Encore chez les patients atteints d'un CCRm exprimant *RAS* de type sauvage qui ont reçu VECTIBIX en association avec FOLFOX, 66 % avaient un cancer du côlon et 34 % avaient un cancer rectal; chez ceux qui ont reçu FOLFOX seul, 65 % avaient un cancer du côlon et 35 % avaient un cancer rectal. En outre, les caractéristiques initiales des cancers étaient généralement réparties de manière équilibrée entre les groupes de traitement.

Les résultats de l'analyse primaire réalisée pour les patients ayant un CCRm exprimant *RAS* de type sauvage sont présentés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 15. Résumé des résultats pour le paramètre d'efficacité principal de l'étude 20050203**

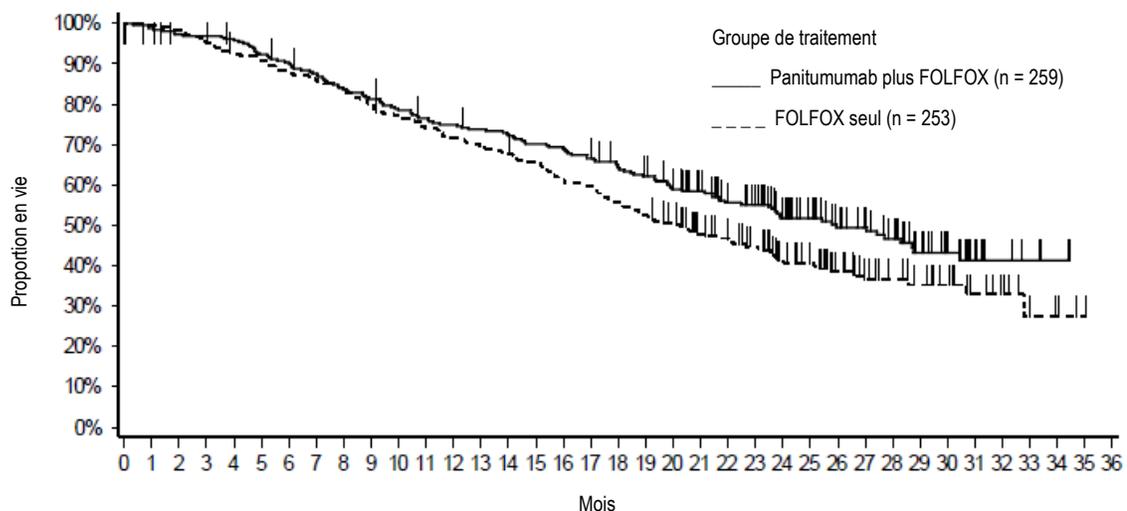
	<b>VECTIBIX plus FOLFOX</b> Médiane (IC à 95 %) (en mois) N = 259	<b>FOLFOX seul</b> Médiane (IC à 95 %) (en mois) N = 253	<b>Rapport des risques instantanés</b> (IC à 95 %)
<b>SSP</b>	10,1 (9,3-12,0)	7,9 (7,2-9,3)	0,72 (0,58-0,90) ( $p = 0,004^*$ )
<b>SG</b>	26,0 (21,7-30,4)	20,2 (17,7-23,1)	0,78 (0,62-0,99) ( $p = 0,043^*$ )

\* Les valeurs de  $p$  provenant de l'analyse rétrospective selon le statut du RAS n'ont pas été ajustées pour tenir compte des tests multiples.

L'examen de l'ensemble d'analyse de la réponse de la tumeur porteuse de RAS de type sauvage par un laboratoire central a montré qu'un taux de réponse objective a été atteint chez 149 patients (59 %) du groupe VECTIBIX en association avec FOLFOX et 114 patients (46 %) du groupe FOLFOX seul.

L'administration concomitante de VECTIBIX et de FOLFOX a été associée à une amélioration de la SG, par rapport à FOLFOX administré seul, chez les patients atteints d'un CCRm exprimant RAS de type sauvage. Au total, 128 patients (49 %) du groupe VECTIBIX avec FOLFOX et 148 (58 %) du groupe FOLFOX seul étaient décédés au moment de la date limite d'inclusion dans l'analyse primaire. Pour ce sous-ensemble de patients, la SG médiane a été prolongée de 5,8 mois dans le groupe VECTIBIX avec FOLFOX, par rapport au groupe FOLFOX seul (26,0 et 20,2 mois, respectivement), et le rapport des risques instantanés pour la SG était de 0,78 (IC à 95 % : de 0,62 à 0,99). La courbe de SG de Kaplan-Meier est illustrée dans la Figure 1.

**Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier pour la durée de la survie (analyse primaire) (RAS de type sauvage)**



Sujets à risque :

Panitumumab plus FOLFOX	<259	256	251	250	247	237	231	223	213	207	199	193	189	185	182	176	173	167	159	151	140	127	114	109	88	76	62	56	49	33	24	11	7	4	2	0	0
FOLFOX seul	253	248	243	235	227	222	215	210	205	196	188	180	174	170	165	159	148	144	135	127	117	99	92	83	65	60	47	35	31	26	19	12	9	4	3	1	0

Chez les patients porteurs d'une tumeur à *RAS* muté, la durée médiane de la SSP était de 7,3 mois dans le groupe VECTIBIX en association avec FOLFOX et de 8,7 mois dans le groupe FOLFOX seul, et le rapport des risques instantanés pour la SSP était de 1,31 (IC à 95 % : de 1,07 à 1,60); la durée médiane de la SG était de 15,6 mois dans le groupe VECTIBIX avec FOLFOX et de 19,2 mois dans le groupe FOLFOX seul, et le rapport des risques instantanés pour la SG était de 1,25 (IC à 95 % : de 1,02 à 1,55).

Pour l'étude 20050203, l'indice fonctionnel ECOG constituait une covariable prédéfinie et un facteur de stratification. Selon une analyse des sous-groupes fondée sur l'indice fonctionnel ECOG chez les patients atteints d'un CCRm exprimant *RAS* de type sauvage, le rapport des risques instantanés pour la SSP dans les sous-groupes était comme suit : 0,68 (IC à 95 % : de 0,54 à 0,86) pour l'indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1; 1,69 (IC à 95 % : de 0,75 à 3,82) pour l'indice fonctionnel ECOG de 2. Par ailleurs, le rapport des risques instantanés pour la SG était comme suit : 0,74 (IC à 95 % : de 0,57 à 0,95) pour l'indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1; 1,34 (IC à 95 % : de 0,63 à 2,89) pour l'indice fonctionnel ECOG de 2.

### ***VECTIBIX en monothérapie après échec de chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotécan***

#### ***Essais contrôlés et à répartition aléatoire***

##### **Étude 20020408**

Un essai multinational, contrôlé, à répartition aléatoire et ouvert (étude 20020408) a été réalisé chez 463 patients atteints de cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR après échec confirmé des chimiothérapies comprenant de la fluoropyrimidine, de l'oxaliplatine et de l'irinotécan. Les patients ont été répartis au hasard dans un rapport de 1:1 pour recevoir soit VECTIBIX à une dose de 6 mg/kg 1 fois toutes les 2 semaines plus les meilleurs soins de soutien (excluant la chimiothérapie), soit les MSS seuls. Les patients étaient traités jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables selon l'évaluation du chercheur. Au moment de 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 1 fois toutes les 2 semaines. Les facteurs de stratification étaient l'indice fonctionnel de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (0 et 1 contre 2) et la région géographique (Europe de l'Ouest, Europe centrale ou de l'Est, ou autre).

Des 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 blanche. En tout, 396 patients (86 %) avaient un indice fonctionnel ECOG initial de 0 ou de 1; 67 % des patients étaient atteints d'un cancer du côlon et 33 %, d'un cancer du rectum.

Parmi les 427 patients dont un échantillon tumoral a fait l'objet d'une analyse de *KRAS*, 243 (57 %) se sont révélés porteurs d'un gène *KRAS* de type sauvage et 184 (43 %), d'un gène *KRAS* muté. Chez les patients qui ont été répartis au hasard pour recevoir VECTIBIX et les MSS, 60 % avaient un gène *KRAS* de type sauvage et 40 %, un gène muté; chez les patients qui ont été répartis au hasard pour recevoir les MSS seuls, 54 % avaient un gène *KRAS* de type sauvage et 46 %, un gène muté.

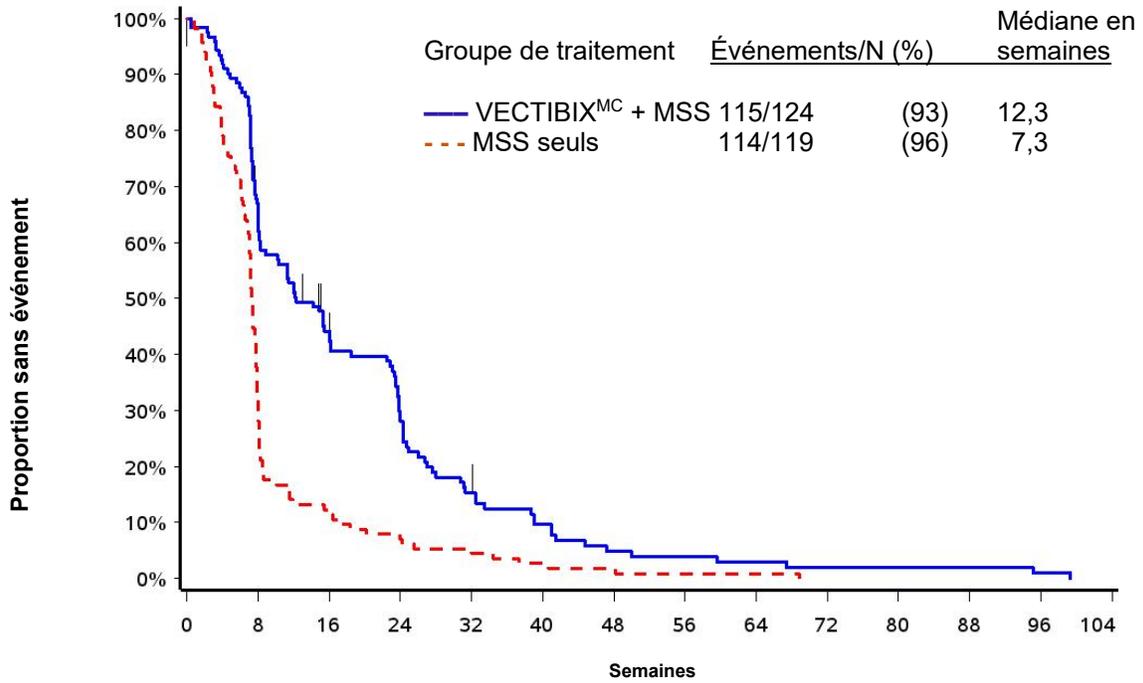
Dans l'ensemble d'analyse des porteurs de tumeurs ayant un gène *KRAS* de type sauvage, 83 patients (67 %) qui ont reçu VECTIBIX et les MSS et 76 patients (64 %) qui ont reçu les MSS seuls étaient de sexe masculin. L'âge médian était de 63 ans dans les deux groupes. Cent vingt-deux patients (98 %) qui ont reçu VECTIBIX et les MSS ainsi que 118 patients (99 %) qui ont

reçu les MSS seuls étaient de race blanche. Cent neuf patients (88 %) qui ont reçu VECTIBIX et les MSS ainsi que 102 patients (86 %) qui ont reçu les MSS seuls avaient un indice fonctionnel ECOG initial de 0 ou de 1. Dans les deux groupes de traitement, 69 % des patients avaient un cancer du côlon et 31 % avaient un cancer du rectum.

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

La présence des 7 mutations constitutives les plus fréquentes des codons 12 et 13 de l'exon 2 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 de *KRAS*, parmi lesquels 184 présentaient des mutations. Dans l'analyse primaire de la SSP, le rapport des risques instantanés pour la SSP était de 0,45 (IC à 95 % : de 0,34 à 0,59) en faveur de VECTIBIX dans le groupe dont le CCRm était porteur de *KRAS* de type sauvage (valeur de *p* du test de Mantel-Haenszel stratifié < 0,0001) et de 1,00 (IC à 95 % : de 0,73 à 1,36) dans le groupe dont le CCRm était porteur de *KRAS* muté. La différence quant à la SSP médiane dans le groupe dont le CCRm était porteur de *KRAS* de type sauvage était de 5 semaines (Figure 2). Pour corriger les biais potentiels découlant d'évaluations non programmées, la progression radiologique a été déterminée lors de l'évaluation programmée la plus rapprochée au cours d'une analyse de sensibilité (rapport des risques instantanés pour le groupe de type sauvage = 0,49 [IC à 95 % : de 0,37 à 0,65] et rapport des risques instantanés pour le groupe de type muté = 1,07 [IC à 95 % : de 0,77 à 1,48]). Dans ces analyses, la différence de la SSP médiane dans le groupe de type sauvage a été de 8 semaines. Aucune différence dans la durée médiane de la SSP n'a été observée dans le groupe de type muté. Les taux de SSP lors de la première visite programmée de l'étude (semaine 8) dans le groupe dont le CCRm était porteur de *KRAS* muté étaient de 26,2 % pour les patients recevant VECTIBIX en plus des MSS et de 34,4 % pour ceux recevant uniquement les MSS, soit une différence de 8,2 % (IC à 95 % : de -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 dont le CCRm était porteur de *KRAS* de type sauvage, le taux de réponse était de 17 % pour les patients traités par VECTIBIX et de 0 % pour ceux recevant les MSS. Dans le groupe dont le CCRm était porteur de *KRAS* muté, aucune réponse n'a été notée dans les groupes de traitement. Les taux de stabilisation de la maladie dans le groupe dont le CCRm était porteur de *KRAS* de type sauvage étaient de 34 % pour les patients traités par VECTIBIX et de 12 % pour ceux recevant les MSS. Les taux de stabilisation de la maladie dans le groupe dont le CCRm était porteur de *KRAS* muté étaient de 12 % pour les patients traités par VECTIBIX et de 8 % pour ceux recevant les MSS. Le taux de réponse (selon l'évaluation du chercheur) chez les patients qui, après progression de la maladie alors qu'ils recevaient les MSS seuls, étaient passés à VECTIBIX a été de 22 % (IC à 95 % : de 14,0 à 31,9) dans le groupe ayant des tumeurs *KRAS* de type sauvage et de 0 % (IC à 95 % : de 0,0 à 4,3) dans le groupe ayant des tumeurs porteuses de *KRAS* muté.

**Figure 2. SSP (évaluation centrale) selon le traitement avec répartition aléatoire dans le groupe dont le CCRm était porteur d'un gène *KRAS* de type sauvage (étude 20020408)**



Sujets à risque :	0	8	16	24	32	40	48	56	64	72	80	88	96	104
Panitumumab + MSS	124	80	50	33	17	10	5	4	3	2	2	2	1	0
MSS seuls	119	38	14	9	6	3	2	1	1	0	0	0	0	0

## Étude 20080763

L'efficacité de VECTIBIX a également été évaluée dans un essai clinique de phase III, multicentrique et ouvert chez des patients ayant un CCRm porteur d'un gène *KRAS* (exon 2) de type sauvage (étude 20080763). Au total, 1 010 patients réfractaires à la chimiothérapie qui avaient reçu un traitement antérieur par l'irinotécan, l'oxaliplatine et un inhibiteur de la thymidylate synthase ont été répartis au hasard dans un rapport de 1:1 pour recevoir VECTIBIX ou du cétuximab afin de déterminer si VECTIBIX était non inférieur au cétuximab. Les sujets ont été stratifiés par région géographique (Amérique du Nord, Europe de l'Ouest et Australie contre le reste du monde) et par indice fonctionnel de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (0 ou 1 contre 2). Le paramètre d'évaluation principal était la survie globale (SG). Les paramètres d'évaluation secondaires comprenaient la survie sans progression (SSP) selon le chercheur et le taux de réponse objective (TRO). L'hypothèse évaluée pour démontrer la non-infériorité de VECTIBIX était la conservation d'au moins 50 % de l'effet du cétuximab sur la SG par rapport aux meilleurs soins de soutien. Elle était fondée sur le rapport des risques instantanés de la SG de l'étude NCIC CTG CO.17 préétabli de 0,55 (IC à 95 % : de 0,41 à 0,74) pour le cétuximab (SG médiane de 9,5 mois) contre les MSS (SG médiane de 4,8 mois) et un taux de confirmation de *KRAS* de 69 %.

Parmi les 1 010 patients de l'ensemble de l'analyse en intention de traiter, 319 (63 %) qui ont reçu VECTIBIX et 321 (64 %) qui ont reçu le cétuximab étaient de sexe masculin. L'âge médian était de 61 ans dans les deux groupes. Deux cent vingt-cinq patients (44 %) qui ont reçu VECTIBIX et 230 patients (46 %) qui ont reçu le cétuximab étaient de race asiatique. Quatre cent soixante-quatre patients (92 %) dans les deux groupes de traitement avaient au départ un indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1. Cent trente-trois patients (26 %) qui ont reçu VECTIBIX et 126 patients (25 %) qui ont reçu le cétuximab avaient reçu antérieurement du bevacizumab. Deux cent quatre-vingt-seize patients (58 %) qui ont reçu VECTIBIX et 330 patients (66 %) qui ont reçu le cétuximab avaient un cancer du côlon. Deux cent dix patients (42 %) qui ont reçu VECTIBIX et 174 patients (34 %) qui ont reçu le cétuximab avaient un cancer du rectum.

L'analyse primaire de l'étude a montré que VECTIBIX était non inférieur (score Z normal de -3,19,  $p = 0,001$ ) au cétuximab sur le plan de la survie globale.

Les résultats de l'évaluation de l'efficacité sont présentés au Tableau 16 et à la Figure 3, ci-dessous.

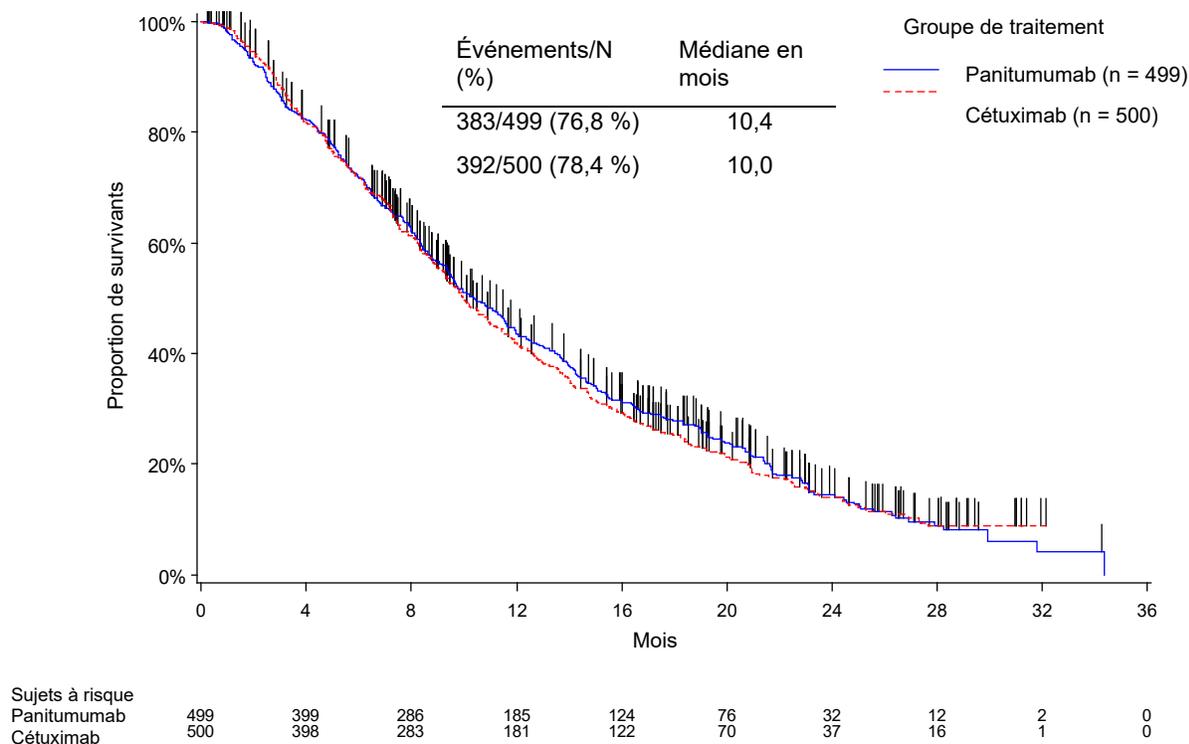
**Tableau 16. Résultats de l'évaluation de l'efficacité dans l'étude 20080763 chez les patients ayant un CCRm porteur de KRAS (exon 2) de type sauvage**

Population dont la tumeur est porteuse de KRAS (exon 2) de type sauvage	VECTIBIX (n = 499)	Cétuximab (n = 500)
<b>SG</b>		
Médiane (mois) (IC à 95 %)	10,4 (9,4-11,6)	10,0 (9,3-11,0)
Rapport des risques instantanés (IC à 95 %) Valeur de $p$	0,97 (0,84-1,11) $p = 0,001^*$	
<b>SSP</b>		
Médiane (mois) (IC à 95 %)	4,1 (3,2-4,8)	4,4 (3,2-4,8)
Rapport des risques instantanés	1,00	
<b>TRO</b>	n = 486	n = 485
n (%) (IC à 95 %)	107 (22 %) (18 %-26 %)	96 (20 %) (16 %-24 %)
Rapport de cotes	1,15	

\* L'hypothèse de non-infériorité sur le plan de la SG a été testée à un degré de signification unidimensionnelle de 2,5 %. La valeur de  $p$  montre que VECTIBIX est significativement non inférieur au cétuximab sur le plan de la SG.

L'analyse de l'efficacité porte sur une population en intention de traiter modifiée définie comme tous les patients répartis au hasard ayant reçu au moins 1 dose du médicament à l'étude.

**Figure 3. SG chez les patients ayant un CCRm porteur de *KRAS* de type sauvage (étude 20080763)**



### Étude 20100007

Une évaluation additionnelle de l'efficacité de VECTIBIX a été réalisée dans le cadre d'un essai multicentrique, ouvert et à répartition aléatoire (étude 20100007) qui a permis de comparer les effets de VECTIBIX plus les meilleurs soins de soutien à ceux des meilleurs soins de soutien seulement; cet essai ne permettait pas le passage du traitement par les MSS seuls au traitement par VECTIBIX plus les MSS. Les patients étaient traités jusqu'à la progression de la maladie, le retrait du consentement, l'apparition d'effets toxiques inacceptables ou la mort. Au total, 377 patients atteints d'un CCRm exprimant le gène *KRAS* de type sauvage et réfractaire à la chimiothérapie (le traitement antérieur par l'irinotécan et l'oxaliplatine [soit l'un après l'autre ou en association] et un inhibiteur de la thymidylate synthase devait avoir échoué) ont été répartis au hasard, puis ils ont reçu VECTIBIX (6 mg/kg tous les 14 jours) plus les MSS (n = 189) ou seulement les MSS (n = 188). Les sujets ont été stratifiés selon l'indice fonctionnel de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (0 ou 1 contre 2) et selon la région géographique (Europe contre Asie contre le reste du monde).

Tous les patients admis à cette étude étaient porteurs d'un exon 2 du gène *KRAS* de type sauvage. Les échantillons de tissu tumoral inclus dans de la paraffine et fixés au formol (tumeur primitive ou métastases) ont été soumis au dépistage des mutations de l'exon 2 de *KRAS* (codons 12 et 13) au moyen d'une version expérimentale du test Therascreen<sup>MD</sup> *KRAS*. La présence de mutations de l'exon 3 (codons 59 et 61) et de l'exon 4 (codons 117 et 146) de *KRAS*, ainsi que des exons 2, 3 et 4 de *NRAS* a également été déterminée par séquençage

bidirectionnel (méthode de Sanger). Le statut mutationnel du gène *RAS* (défini comme le statut mutationnel des exons 2, 3 et 4 de *KRAS* et des exons 2, 3 et 4 de *NRAS*) était connu pour 86 % des tumeurs : 270 patients (72 %) étaient porteurs de tumeurs exprimant *RAS* de type sauvage et 54 autres (14 %), de tumeurs exprimant le gène *RAS* muté. L'objectif principal a été atteint chez les sujets porteurs d'un exon 2 de *KRAS* de type sauvage. Seules les données de l'analyse préétablie concernant la population porteuse d'un gène *RAS* de type sauvage sont présentées ci-après.

### Analyses secondaires préétablies de l'efficacité et de l'innocuité selon le statut mutationnel du biomarqueur *RAS* (*KRAS* et *NRAS*)

Parmi les 270 patients inclus dans l'ensemble d'analyse de l'efficacité chez les porteurs du gène *RAS* de type sauvage (VECTIBIX plus MSS : n = 142; MSS seuls : n = 128), environ la moitié des sujets étaient des hommes (58 %), et environ la moitié des sujets étaient de race blanche (57 %). La plupart des sujets (90 %) avaient un indice fonctionnel ECOG initial de 0 ou de 1. Dans le groupe VECTIBIX plus MSS, 56 % des sujets étaient des hommes, et l'âge médian était de 62 ans. Au total, 62 % des sujets présentaient une tumeur primitive siégeant au côlon, et 42 % avaient au moins 3 foyers métastatiques. Un traitement antérieur par le bevacizumab avait été administré à 34 % des sujets. Dans le groupe MSS seuls, 60 % des sujets étaient des hommes, et l'âge médian était de 60 ans. Au total, 56 % des sujets présentaient une tumeur primitive siégeant au côlon, et 45 % avaient au moins 3 foyers métastatiques. Un traitement antérieur par le bevacizumab avait été administré à 27 % des sujets. Les autres données démographiques et les autres caractéristiques de la maladie étaient généralement semblables dans les deux groupes thérapeutiques.

La SG et la SSP ont été évaluées de façon hiérarchique en tant que paramètres prédéfinis chez les sujets porteurs d'un gène *RAS* de type sauvage. Les résultats des analyses secondaires concernant les patients atteints d'un CCRm exprimant *RAS* de type sauvage sont présentés dans le Tableau 17.

**Tableau 17. Résumé des analyses de l'efficacité chez l'ensemble des porteurs du gène *RAS* de type sauvage de l'étude 2010007**

	<b>VECTIBIX plus MSS</b> Médiane (IC à 95 %), (mois) (N = 142)	<b>MSS seuls</b> Médiane (IC à 95 %), (mois) (N = 128)	<b>Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)</b>
<b>SG</b>	10,0 (8,7-11,6)	6,9 (5,2-7,9)	0,594 (0,440-0,803)* ( <i>p</i> = 0,0007)
<b>SSP</b>	5,2 (3,5-5,3)	1,7 (1,6-2,2)	0,435 (0,330-0,572)* ( <i>p</i> < 0,0001)

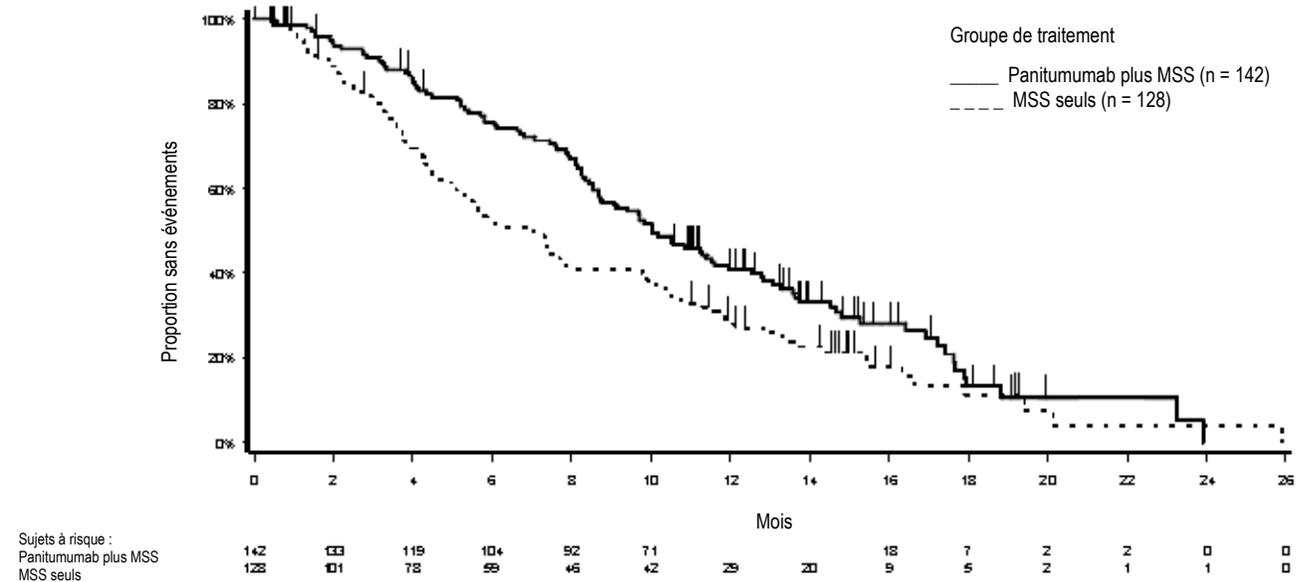
IC = intervalle de confiance; SG = survie globale; SSP = survie sans progression; *RAS* = famille de gènes homologues à l'oncogène viral du sarcome de rat.

\* Modèle à risques proportionnels de Cox ajusté pour l'ensemble des covariables significatives sur le plan clinique.

Le traitement par VECTIBIX plus MSS a été associé à une amélioration de la SG comparativement aux MSS seuls chez les patients atteints d'un CCRm exprimant le gène *RAS* de type sauvage. Au total, 104 patients (73 %) du groupe VECTIBIX plus MSS et 95 patients (74 %) du groupe MSS seuls étaient décédés à la date limite de la collecte de données pour l'analyse primaire. La SG médiane dans le groupe VECTIBIX plus MSS dépassait de 3,1 mois celle du groupe MSS seuls (10,0 mois et 6,9 mois, respectivement), et le rapport des risques

instantanés pour la SG était de 0,594 (IC à 95 % : de 0,440 à 0,803). La courbe de Kaplan-Meier pour la SG est illustrée dans la Figure 4.

**Figure 4. Courbe de Kaplan-Meier pour la SG (ensemble d'analyse de l'efficacité pour RAS de type sauvage)**



La date limite de collecte des données pour cette analyse était le 10 juin 2014.

Chez les patients atteints d'un CCRm exprimant le gène *RAS* muté, la SG médiane était de 7,6 mois dans le groupe VECTIBIX plus MSS et de 7,5 mois dans le groupe MSS seuls; le rapport des risques instantanés s'est établi à 0,985 (IC à 95 % : de 0,485 à 1,999). La SSP médiane était de 1,6 mois dans le groupe VECTIBIX plus MSS et de 1,6 mois dans le groupe MSS seuls; le rapport des risques instantanés s'est établi à 1,027 (IC à 95 % : de 0,555 à 1,901).

Pour l'étude 2010007, l'indice fonctionnel ECOG constituait une covariable prédéfinie et un facteur de stratification. Selon une analyse des sous-groupes fondée sur l'indice fonctionnel ECOG chez les patients atteints d'un CCRm exprimant *RAS* de type sauvage, le rapport des risques instantanés pour la SG dans les sous-groupes était le suivant : 0,72 (IC à 95 % : de 0,54 à 0,97) pour l'indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1 et 0,34 (IC à 95 % : de 0,14 à 0,81) pour l'indice fonctionnel ECOG de 2. Par ailleurs, le rapport des risques instantanés pour la SSP était le suivant : 0,46 (IC à 95 % : de 0,35 à 0,61) pour l'indice fonctionnel ECOG de 0 ou de 1 et 0,34 (IC à 95 % : de 0,14 à 0,84) pour l'indice fonctionnel ECOG de 2.

### **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 métastatique 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* ne retirent pas de bienfaits du panitumumab administré en monothérapie.

### **Essais comportant un seul groupe**

Trois essais ouverts comportant chacun un seul groupe ont évalué l'efficacité et l'innocuité de VECTIBIX chez des patients atteints d'un CCRm qui ont présenté une progression de la maladie après au moins 1 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 bevacizumab. Deux de ces essais sont en cours et comportent un suivi médian allant de 12 à 15 semaines. Ces essais ont permis d'évaluer les doses de 6 mg/kg administrées 1 fois toutes les 2 semaines (n = 62) et de 2,5 mg/kg administrées toutes les semaines (n = 148) ainsi que d'explorer le lien existant entre la coloration membranaire de l'EGFR dans les cellules tumorales ( $\geq 10\%$ ,  $< 10\%$ ) 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 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 la coloration membranaire de l'EGFR dans les cellules tumorales.

### **Expression de l'EGFR et réponse**

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

## **14.3 Études de biodisponibilité comparatives**

Sans objet

## **14.4 Immunogénicité**

Comme c'est le cas pour toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité. L'immunogénicité du panitumumab a été évaluée à l'aide de deux tests immunologiques différents pour la détection d'anticorps anti-panitumumab liants : dissociation acide suivie d'un dosage immunoenzymatique (ELISA) de type « bridging » et immunodosage par biocapteur basé sur le système Biacore<sup>MD</sup>. Dans le cas des patients dont le sérum était

positif par l'un ou l'autre des tests de détection immunologiques, une épreuve biologique *in vitro* a été utilisée pour détecter des anticorps neutralisants.

Lors du traitement en monothérapie, la fréquence des anticorps liants (excluant les patients porteurs de tels anticorps de manière transitoire ou avant l'administration) était de 0,5 % avec la technique de dissociation acide suivie d'un test ELISA et de 3,3 % avec le système Biacore. La fréquence des anticorps neutralisants (excluant les patients qui en étaient porteurs de manière transitoire ou avant l'administration) était de 0,7 %. Bien que les données aient été limitées, il n'y avait aucune indication d'une altération de la pharmacocinétique ou du profil de toxicité chez les patients qui ont produit des anticorps contre VECTIBIX.

Lors de l'administration de VECTIBIX en association avec une chimiothérapie à base d'irinotécan ou d'oxaliplatine, la fréquence des anticorps liants (excluant les patients porteurs de tels anticorps avant l'administration) était de 1,0 % avec la technique de dissociation acide suivie d'un test ELISA et inférieure à 1 % avec le système Biacore. La fréquence des anticorps neutralisants (excluant les patients porteurs de tels anticorps avant l'administration) était inférieure à 1,0 %. Dans l'étude 20050203 (association avec une chimiothérapie à base d'oxaliplatine), chez les patients ayant un CCRm exprimant *RAS* de type sauvage : la fréquence des anticorps liants (excluant les patients porteurs de tels anticorps avant l'administration) était de 2,3 % selon la technique de dissociation acide suivie d'un test ELISA et de 2,3 % selon le système Biacore (4,7 % au total, selon le test ELISA ou le système Biacore). Quant à la fréquence des anticorps neutralisants (excluant les patients porteurs de tels anticorps avant l'administration), elle était de 0,5 %. Bien que les données aient été limitées, il n'y avait aucune indication d'une altération du profil d'innocuité chez les patients qui ont produit des anticorps contre VECTIBIX.

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 anti-panitumumab avec celle d'anticorps dirigés contre d'autres produits pourrait donc être trompeuse.

## **15 MICROBIOLOGIE**

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**

Un sommaire des études toxicologiques est présenté au Tableau 18.

### **Toxicité aiguë et toxicité 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 de la diarrhée ont été les principales manifestations observées dans les études sur la toxicité de doses répétées, d'une durée allant jusqu'à 26 semaines, portant sur des macaques de Buffon ayant reçu VECTIBIX (panitumumab) à des doses procurant jusqu'à environ 5 fois l'exposition obtenue à la dose recommandée chez l'humain. Ces manifestations ont été réversibles à l'arrêt de l'administration de VECTIBIX. Les éruptions cutanées et la diarrhée 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 anti-EGFR.

Dans l'étude sur la toxicité de doses répétées d'une durée de 6 mois, après l'administration d'une dose unique de VECTIBIX (panitumumab) au jour 1, une toxicocinétique linéaire liée à la dose a été observée dans la gamme posologique de 7,5 à 30 mg/kg de panitumumab. Les valeurs moyennes de la  $C_{max}$  ( $\pm$  écart type) étaient de  $261 \pm 66$ , de  $676 \pm 253$  et de  $1\ 080 \pm 406$  mcg/mL pour les groupes recevant les doses de 7,5, de 15 et de 30 mg/kg, respectivement. Les valeurs moyennes de l' $ASC_{(0-7)}$  ( $\pm$  écart type) étaient de  $649 \pm 133$ , de  $1\ 650 \pm 440$  et de  $3\ 440 \pm 993$  jours·mcg/mL pour les groupes recevant les doses de 7,5, de 15 et de 30 mg/kg, respectivement. Dans la semaine 26, une augmentation de l' $ASC_{(0-7)}$  proportionnelle à la dose a été observée 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' $ASC_{(0-7)}$   $\pm$  écart type dans la semaine 26 de  $774 \pm 259$ , de  $1\ 660 \pm 266$  et de  $3\ 260 \pm 1\ 300$  jours·mcg/mL pour les groupes recevant les doses de 7,5, de 15 et de 30 mg/kg.

La dose sans effet nocif observé (DSENO) n'a pas pu être identifiée en raison d'éruptions cutanées ou d'une diarrhée d'intensité légère à grave observées chez certains singes à toutes les doses et dans toutes les études sur la toxicité de doses répétées, ce qui s'explique par l'activité pharmacologique du panitumumab. Les effets toxiques ont été observés aux doses thérapeutiques.

### **Mutagénicité et cancérogénicité**

Aucune étude évaluant les pouvoirs mutagène et cancérogène de VECTIBIX n'a été effectuée.

### **Toxicité pour la reproduction**

VECTIBIX s'est révélé un agent abortif chez les macaques de Buffon femelles lorsqu'il est administré au cours de la période de l'organogenèse à des doses procurant jusqu'à environ 5 fois l'exposition obtenue 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 macaques de Buffon mâles ayant reçu VECTIBIX à des doses procurant jusqu'à environ 5 fois l'exposition obtenue 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 macaques de Buffon femelles 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 macaques de Buffon femelles 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 traitées au panitumumab étaient accompagnées d'une réduction des pics de concentrations de progestérone et de  $17\beta$ -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. Aucune dose sans effet sur les irrégularités des cycles menstruels et les concentrations sériques d'hormones n'a été identifiée. 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 macaques de Buffon gravides, lorsqu'on leur administrait le médicament toutes les semaines au cours de la période de l'organogenèse (des jours 20 à 50 de gestation) à des doses d'environ 1,25 à 5 fois supérieures à celle recommandée chez l'humain (en fonction du poids corporel). Il n'y a pas eu de malformation fœtale ni d'autre signe de tératogenèse chez la progéniture. Bien que la présence de panitumumab n'ait pas été décelée dans le sérum des nouveau-nés des femelles traitées au panitumumab, des titres d'anticorps anti-panitumumab étaient mesurables chez 14 des 27 petits nés au jour 100 de gestation. Par conséquent, quoiqu'aucun effet tératogène n'ait été observé chez les guenons traitées au panitumumab, ce dernier pourrait nuire au fœtus lorsqu'il est administré aux femmes enceintes.

### **Tolérance au point d'injection**

Aucune étude en bonne et due forme sur la tolérance au point d'injection n'a été effectuée, mais les points d'injection ont été évalués dans le cadre d'études sur la toxicité de doses répétées, y compris l'étude de 6 mois. À l'exception des changements survenus sur la peau et 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 par le panitumumab, comparativement aux animaux témoins.

**Tableau 18. Résumé des études de toxicologie**

Type d'étude	Espèces	Voie d'administration	Dose et schéma posologique	Durée	Observations clés
<b>Toxicité (dose unique)<sup>a</sup></b>					
Étude pharmacologique sur l'innocuité (système cardiovasculaire, appareil respiratoire, système nerveux central)	Macaque de Buffon (télémesure)	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 relatifs au système cardiovasculaire, à l'appareil respiratoire ou au système nerveux central.
<b>Toxicité (doses répétées)</b>					
1 mois (4 études) 3 mois (2 études) 6 mois (1 étude)	Macaque de Buffon	Injection intraveineuse	0 (excipient seul), 0,3, 3, 7,5, 15 et 30 mg/kg 1 fois par semaine	Jusqu'à 6 mois	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.  Les traitements de soutien, tels que les antibiotiques, étaient nécessaires pour certains animaux afin de réduire au minimum 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 1 fois par semaine) ont été euthanasiés à des moments non programmés durant la période suivant 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.

**Tableau 18. Résumé des études de toxicologie**

Type d'étude	Espèces	Voie d'administration	Dose et schéma posologique	Durée	Observations clés
<b>Toxicité pour la reproduction</b>					Les diarrhées et les changements cutanés étaient partiellement ou complètement réversibles dans les 4 à 8 semaines suivant l'administration de la dernière dose de panitumumab.
Études de fertilité chez les femelles	Macaque de Buffon	Injection intraveineuse	0, 7,5, 15 et 30 mg/kg 1 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) et jusqu'au jour 20 à 25 de gestation	De 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/ou des aménorrhées ainsi que des modifications des taux de 17 $\beta$ -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 d'administration du médicament ou dans les 10 semaines suivant la fin du traitement au panitumumab, ce qui indique 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.

**Tableau 18. Résumé des études de toxicologie**

Type d'étude	Espèces	Voie d'administration	Dose et schéma posologique	Durée	Observations clés
Étude sur le développement de l'embryon et du fœtus	Macaque de Buffon	Injection intraveineuse	0, 7,5, 15 et 30 mg/kg 1 fois par semaine durant la période de l'organogenèse (des 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 qu'aucun effet tératogène n'ait été observé, des avortements ou des décès fœtaux sont survenus dans tous les groupes recevant le panitumumab.

<sup>a</sup> À l'exception de l'étude pharmacologique sur l'innocuité d'une dose unique, aucune étude sur la toxicité d'une dose unique n'a été réalisée.

**RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT**  
**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE**  
**DE VOTRE MÉDICAMENT**

Pr**Vectibix**<sup>MD</sup>

**panitumumab pour injection**

*Se prononce vek-ti-biks*

Lisez ce qui suit attentivement avant de commencer à prendre **VECTIBIX**. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **VECTIBIX**.

**Mises en garde et précautions importantes**

- **Effets toxiques sur la peau et les tissus mous** : Des effets toxiques dermatologiques (réactions cutanées) liés au blocage de l'EGFR par VECTIBIX (panitumumab) sont survenus chez 92 % des patients (N = 842) et étaient graves chez 13 % des patients recevant VECTIBIX en monothérapie (utilisation d'un seul médicament). Chez les patients qui ont reçu VECTIBIX en association avec FOLFOX, 97 % (N = 256) ont eu des effets toxiques dermatologiques qui ont été graves dans 41 % des cas. 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. Si vous présentez de graves réactions de la peau ou des tissus mous, votre médecin vérifiera si vous avez une inflammation ou une infection et pourrait décider d'arrêter définitivement ou d'interrompre le traitement par VECTIBIX. Des complications infectieuses mettant la vie en danger ou causant la mort, y compris des cas de fasciite nécrosante, de formation de pus ou de sepsie, ont été observées chez des patients traités par VECTIBIX. Après la commercialisation du produit, de rares cas de réactions cutanées graves appelées « syndrome de Stevens-Johnson », nécrose cutanée et « érythrodermie bulleuse avec épidermolyse » ont été signalés chez des patients recevant VECTIBIX. Les symptômes peuvent comprendre la formation de cloques ou une peau qui pèle. **Si vous présentez ces symptômes, veuillez communiquer immédiatement avec votre médecin.**

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 tout effet toxique sur la peau.

- **Réactions liées à la perfusion** : Des réactions graves 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 dyspnée (essoufflement), de la fièvre (température élevée), des frissons et une baisse de la tension artérielle, ont été signalées chez 0,6 % des patients recevant VECTIBIX en monothérapie (utilisation d'un seul médicament) et chez 2,7 % des patients recevant VECTIBIX en association avec FOLFOX; ces réactions n'ont eu une issue fatale que dans de très rares cas. 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.

## Pourquoi VECTIBIX est-il utilisé?

VECTIBIX est utilisé dans le traitement d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) :

- en association avec la chimiothérapie FOLFOX (des médicaments utilisés pour traiter le cancer) chez les patients ayant un gène *RAS* non muté (type sauvage);
- après échec de chimiothérapies à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotécan (des médicaments utilisés pour traiter le cancer) chez les patients ayant un gène *RAS* non muté (type sauvage).

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

## Comment VECTIBIX agit-il?

VECTIBIX est un anticorps monoclonal (une protéine) qui reconnaît les cellules cancéreuses dans le corps en se fixant à une protéine appelée EGFR. Lorsque VECTIBIX se fixe à des cellules cancéreuses exprimant l'EGFR, il peut empêcher les cellules cancéreuses de croître et de se diviser.

## Quels sont les ingrédients de VECTIBIX?

Ingrédient médicamenteux : panitumumab

Ingrédients non médicamenteux : acétate de sodium, chlorure de sodium et eau pour injection

## VECTIBIX est disponible sous les formes posologiques suivantes :

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

## Ne prenez pas VECTIBIX si :

- Vous êtes allergique (hypersensible) à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation (voir « **Quels sont les ingrédients de VECTIBIX** »).
- Le test du gène *RAS* montre que votre tumeur est porteuse d'un gène *RAS* muté ou le statut mutationnel du gène *RAS* de votre tumeur est inconnu. Consultez votre médecin si vous ne connaissez pas le statut de *RAS* de votre tumeur.
- Vous présentez ou avez déjà présenté des signes de pneumonie interstitielle (enflure des poumons entraînant une toux et des difficultés respiratoires) ou de fibrose pulmonaire (cicatrices et épaississement des tissus dans les poumons accompagnés d'essoufflement).

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre VECTIBIX afin de réduire le risque d'effets secondaires et d'assurer l'utilisation adéquate du médicament.**

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :**

- Vous présentez ou avez déjà présenté des signes de pneumonie interstitielle (enflure des poumons entraînant une toux et des difficultés respiratoires) ou de fibrose pulmonaire (cicatrices et épaissement des tissus dans les poumons accompagnés d'essoufflement).
- Vous recevez le schéma IFL de chimiothérapie (5-fluorouracile, leucovorine et irinotécan) et présentez des diarrhées graves depuis que VECTIBIX a été ajouté à ce schéma.
- Vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, y compris des médicaments obtenus sans ordonnance.
- Vous êtes enceinte, pensez l'être ou planifiez le devenir, 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 touchant la peau et/ou les yeux). Des cas graves de kératite ou de kératite ulcéreuse (inflammation et/ou ulcères touchant la couche extérieure transparente et protectrice de l'œil [la cornée]) et de perforation de la cornée (une affection grave qui consiste en une ulcération touchant toute l'épaisseur de la partie antérieure de l'œil [la cornée] et nécessitant un traitement d'urgence) ont été signalés. Le port de verres de contact constitue également un facteur de risque de kératite et d'ulcération.

Ces réactions doivent être surveillées par votre médecin pour éviter ou traiter toute infection qui pourrait apparaître 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 elles 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 une difficulté à respirer, une transpiration abondante, une enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge (œdème angioneurotique) et une 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 liquides pendant une journée ou plus, si vous présentez une diarrhée accompagnée de fièvre, si vous urinez moins souvent ou si vous éprouvez des étourdissements, communiquez avec votre médecin immédiatement.

VECTIBIX contient 0,150 millimole de sodium (soit 3,45 milligrammes de sodium) par millilitre de concentré. Cela doit être pris en considération si vous suivez un régime alimentaire réduit en sel.

Si vous avez des symptômes liés au traitement qui nuisent à votre vision ou à votre capacité de vous concentrer ou de réagir, il vous est déconseillé de conduire ou d'utiliser des machines tant que ces symptômes persistent.

On ne sait pas si VECTIBIX est présent ou non 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 demandera des analyses de sang, le cas échéant, avant et après le traitement par VECTIBIX, et régulièrement pendant ce traitement.

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

### **Autres mises en garde à connaître**

VECTIBIX ne devrait pas être administré aux patients atteints d'un CCRm comportant le gène *RAS* (*KRAS* ou *NRAS*) muté ni à ceux dont le statut mutationnel du gène *RAS* (*KRAS* ou *NRAS*) est inconnu.

VECTIBIX n'est pas indiqué en association avec le bevacizumab, avec ou sans chimiothérapie. L'ajout de VECTIBIX à une association bevacizumab-chimiothérapie a entraîné une baisse de la survie globale et une augmentation de la fréquence des effets indésirables graves.

L'administration de VECTIBIX en association avec le schéma de chimiothérapie comprenant l'irinotécan, le 5-fluorouracile en bolus et la leucovorine (appelé IFL) a entraîné une augmentation de la diarrhée grave. VECTIBIX n'est pas indiqué en association avec le schéma IFL.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec VECTIBIX :**

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

### **Comment faut-il prendre VECTIBIX?**

VECTIBIX vous sera administré par un professionnel de la santé dans un établissement de santé.

### **Où pourrai-je recevoir les perfusions?**

Votre médecin déterminera dans quel établissement vous recevrez les perfusions. Le Programme de soutien aux patients Entrust<sup>MC</sup> d'Amgen peut vous aider à planifier l'administration de VECTIBIX par l'intermédiaire de cliniques de perfusion dont le personnel compte des professionnels de la santé qualifiés et formés précisément pour l'administration des perfusions de VECTIBIX. Vous pouvez obtenir des renseignements sur le Programme de soutien aux patients Entrust<sup>MC</sup> en téléphonant au Programme VICTOIRE<sup>MD</sup> chapeauté par le Programme Entrust<sup>MC</sup> d'Amgen au 1-888-706-4717.

### **Dose habituelle**

La dose recommandée de VECTIBIX est de 6 mg/kg (milligrammes par kilogramme de poids corporel) et est administrée 1 fois toutes les 2 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, en environ 60 minutes.

## Surdosage

En cas de surdosage, vous devrez être surveillé par votre médecin et recevoir le traitement de soutien approprié.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez reçu trop de VECTIBIX, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

## 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 aurez reçu cette dernière dose (toutes les 2 semaines pour une dose de 6 mg/kg de VECTIBIX).

## Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à VECTIBIX?

Comme tous les médicaments, VECTIBIX peut avoir des effets indésirables. Les effets secondaires les plus fréquents sont les réactions cutanées. 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, mais 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.

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez présenter lorsque vous prenez VECTIBIX. Si vous présentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet*	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>TRÈS COURANT</b>			
Diarrhée		√	
Autres troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, douleurs abdominales et stomatite (inflammation de la bouche et des lèvres).		√	
Toxicité cutanée (troubles de la peau) telle qu'éruptions cutanées, démangeaisons graves, rougeurs, desquamation, fissures de la peau, graves troubles ou infections des ongles, graves infections de la peau ou sous la peau et graves réactions cutanées connues sous le nom de syndrome de Stevens-Johnson ou d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse qui		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet*	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
peuvent provoquer des cloques, de l'érosion et une desquamation de la peau.			
Hypokaliémie (faible taux de potassium dans le sang) qui peut entraîner de la faiblesse et des crampes musculaires, et des anomalies du rythme cardiaque. L'hypokaliémie peut être détectée et/ou confirmée par une analyse sanguine.		√	
Hypomagnésémie (faible concentration de magnésium dans le sang) pouvant ne s'accompagner d'aucun symptôme, mais lorsque des symptômes surviennent, ils comprennent généralement la faiblesse et la fatigue. On peut détecter ou confirmer une hypomagnésémie grâce à des analyses sanguines.		√	
<b>COURANT</b>			
Réactions liées à l'administration de VECTIBIX telles que frissons, fièvre, essoufflement, étourdissements, baisse de la tension artérielle, enflure du visage et des paupières et sensations anormales, p. ex. brûlure, piqûre ou picotement.		√	
Enflure, douleur ou sensibilité dans une jambe ou dans les deux.		√	
Toxicité oculaire (troubles des yeux) telle que croissance accrue des cils, larmoiement, démangeaisons dans les yeux, sécheresse ou rougeur des yeux, vision trouble, irritation des yeux, infection des yeux ou des paupières, kératite et/ou kératite ulcéreuse (inflammation et/ou ulcères touchant la partie antérieure de l'œil [cornée]) et perforation de la cornée (une affection grave qui consiste en une ulcération touchant toute l'épaisseur de la partie antérieure de l'œil [la cornée] et nécessitant un traitement d'urgence).		√	
Hypocalcémie (faible taux de calcium dans le sang) qui peut entraîner de la faiblesse, des engourdissements, des anomalies du rythme cardiaque et, dans les cas graves, des convulsions. L'hypocalcémie peut être détectée et/ou confirmée par une analyse sanguine.		√	
Déshydratation		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet*	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Embolie pulmonaire (caillot de sang dans le poumon)		√	
<b>PEU COURANT</b>			
Insuffisance rénale aiguë		√	
Pneumopathie interstitielle (une maladie inflammatoire des poumons qui pourrait entraîner une cicatrisation progressive du tissu pulmonaire).		√	

\* Les effets secondaires faisant partie d'un groupe peuvent survenir à des fréquences différentes. La catégorie de fréquence est déterminée en fonction de l'effet secondaire le plus fréquent d'un groupe.

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur la façon de faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur; ou en
- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### Entreposage

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.

Garder hors de la vue et de la portée des enfants.

**Pour en savoir davantage au sujet de VECTIBIX :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) et le site Web du fabricant ([www.amgen.ca](http://www.amgen.ca)), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-502-6436.

Ce dépliant a été rédigé par Amgen Canada Inc.

Dernière révision : 25 octobre 2021