



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

AMGEN®

Lettre aux professionnels de santé

Août 2013

Importance de la détermination du statut *RAS* (exons 2,3 et 4 du *KRAS* et du *NRAS*) non muté (type sauvage) avant l'instauration d'un traitement par Vectibix® (panitumumab)

Madame, Monsieur, Cher confrère,

En accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et l'EMA (Agence européenne du médicament), le laboratoire Amgen Europe B.V. souhaite vous informer de ce qui suit :

Résumé

- La détermination du statut *RAS* (exons 2, 3 et 4 du *KRAS* et du *NRAS*) type sauvage est obligatoire avant l'instauration d'un traitement par Vectibix®.
- Le statut mutationnel *RAS* doit être déterminé par un laboratoire expérimenté utilisant un test validé.
- La contre-indication de Vectibix® en association avec une chimiothérapie contenant de l'oxaliplatine (ex: FOLFOX) inclus désormais tous les patients avec un statut tumoral *RAS* muté ou chez lesquels le statut *RAS* n'a pas été déterminé.
- Une survie sans progression (SSP) et une survie globale (SG) plus courtes ont été observées chez les patients avec une mutation *RAS* au delà de l'exon 2 du *KRAS* recevant Vectibix® en association avec la chimiothérapie FOLFOX *versus* FOLFOX seul.

Cette nouvelle recommandation annule et remplace la communication qui vous a été précédemment envoyée en Novembre 2011 concernant le statut *KRAS*.

Cette information a été approuvée par l'Agence Européenne du Médicament.

Informations complémentaires de tolérance

Cette nouvelle information de tolérance est basée sur une analyse rétrospective prédéfinie d'une sous-population de patients d'une étude randomisée, multicentrique, de phase 3 (étude PRIME 20050203) évaluant Vectibix® plus FOLFOX *versus* FOLFOX seul chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) exprimant le gène *KRAS* type sauvage, non précédemment traités.

Les échantillons tumoraux des patients ayant un statut *KRAS* exon 2 (codons 12/13) non muté ont été évalués en utilisant le séquençage bidirectionnel Sanger et en parallèle une analyse Surveyor®/WAVE® pour les mutations *RAS* supplémentaires suivantes :

- *KRAS* exon 3 (codons 59/61)
- *KRAS* exon 4 (codons 117/146)
- *NRAS* exon 2 (codons 12/13)
- *NRAS* exon 3 (codons 59/61)
- *NRAS* exon 4 (codons 117/146)

L'incidence de ces mutations *RAS* supplémentaires dans la population *KRAS* exon 2 non muté a été approximativement de 16%.

Les résultats de cette analyse rétrospective indiquent une SSP et une SG plus courtes chez les patients avec des mutations *RAS* au delà du *KRAS* exon 2 qui recevaient Vectibix® en association avec la chimiothérapie FOLFOX comparé au FOLFOX seul. Aucune nouvelle toxicité n'a été identifiée. Ces résultats sont comparables à ceux observés pour les mutations du *KRAS* exon 2.

	Vectibix® plus FOLFOX (mois) (IC 95%)	FOLFOX (mois) (IC 95%)	Différence (mois)	Risque relatif (IC 95%)
Population <i>RAS</i> non muté				
SSP	10,1 (9,3 ; 12,0)	7,9 (7,2 ; 9,3)	2,2	0,72 (0,58 ; 0,90)
SG	26,0 (21,7 ; 30,4)	20,2 (17,7 ; 23,1)	5,8	0,78 (0,62 ; 0,99)
Population <i>RAS</i> muté				
SSP	7,3 (6,3 ; 7,9)	8,7 (7,6 ; 9,4)	-1,4	1,31 (1,07 ; 1,60)
SG	15,6 (13,4 ; 17,9)	19,2 (16,7 ; 21,8)	-3,6	1,25 (1,02 ; 1,55)

IC = Intervalle de Confiance

Les données ci-dessus n'incluent pas le codon 59. Des mutations supplémentaires au niveau de l'exon 3 (codon 59) des gènes *KRAS* et *NRAS* ont été identifiées par la suite (n=7). Une analyse exploratoire a montré des résultats similaires à ceux du tableau ci-dessus.

Ces résultats soulignent l'importance de ne pas utiliser Vectibix® en association avec un protocole de chimiothérapie à base d'oxaliplatine chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique avec un statut *RAS* muté (exons 2, 3, 4 du *KRAS* et du *NRAS*) ou chez lesquels le statut *RAS* n'a pas été déterminé. Le statut mutationnel *RAS* doit être déterminé par un laboratoire expérimenté utilisant des tests validés.

L'information produit de Vectibix® a été mise à jour afin de communiquer sur ce changement important.

Déclarations des effets indésirables concernant l'utilisation de Vectibix®

Nous vous rappelons que tout effet indésirable lié à l'utilisation de Vectibix® doit être rapporté au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr ou dans les premières pages du Dictionnaire Vidal).

Vous pouvez également le notifier au service de pharmacovigilance du laboratoire en appelant directement le 09 69 363 363.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire du fait de son autorisation conditionnelle.

Information médicale

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

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

Philippe Labouret
Pharmacien Responsable

Sylvie Danten
Responsable Pharmacovigilance

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : <http://ansm.sante.fr>