



NEWSLETTER # Février 2014

Oncologie digestive
 Experts du forum digestif B PL
 Experts des plates-formes de biologie
 moléculaire B PL
 Comité scientifique

I Vectibix® panitumumab et Erbitux® cetuximab : nouveau statut RAS

Vectibix® panitumumab : ANSM août 2013 Douillard NEJM 13

Cancer colorectal métastatique avec gène **RAS type sauvage** (exons 2, 3 et 4 de KRAS et de NRAS)

- Monothérapie après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan (AMM 2008. Van Cutsem JCO 07, Amado JCO 08)
- 1^e ligne en association avec un protocole FOLFOX (Etude PRIME Douillard JCO 10)
- 2^e ligne en association avec un protocole FOLFIRI pour les patients qui ont reçu en 1^e ligne un protocole de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (excluant l'irinotécan) (Peters JCO 10)

Posologie : 6 mg/kg J1 J15

Etude Douillard NEJM 13

L'ajout du panitumumab au FOLFOX est associé à un bénéfice significatif en survie globale (de 5,8 mois en médiane) chez les patients RAS sauvages.

Le panitumumab associé au FOLFOX est délétère chez les patients RAS mutés (KRAS ou NRAS 2,3 ou 4).

Erbitux® cetuximab : EMEA 23 décembre 2013. Lettre ANSM 03 01 2014. Analyse rétrospective de l'étude OPUS Bokemeyer JCO 09.

Cancer colorectal métastatique avec gène **RAS de type sauvage** (exons 2, 3 et 4 de KRAS et de NRAS) exprimant le récepteur de facteur de croissance épidermique (EGFR)*

- en association avec une chimiothérapie à base d'irinotécan
- en association avec le protocole FOLFOX en 1^e ligne
- en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotécan et en cas d'intolérance à l'irinotécan

(Cunningham NEJM 04, Sobrero JCO 08, Bokemeyer JCO 09, Van Cutsem JCO 11)

Posologie : cetuximab : 250 mg/m² hebdomadaire après la dose initiale à 400 mg/m²

**EGFR : HAS mai 2009 : cette recherche n'est plus recommandée.*

Plate-forme de Biologie Angers, Brest, Nantes, Rennes

Tout à fait opérationnelles depuis octobre 2013 pour recherche complète sur exons 2, 3 et 4 de KRAS et NRAS

Délai pour résultats : 15 jours à 3 semaines.

Recommandations concernant les patients présentant un **statut KRAS connu** pour recevoir panitumumab ou cetuximab

- Si **KRAS exon 2** non muté auparavant : nécessité de rechercher **KRAS exons 3, 4** et **NRAS exons 2, 3, 4**
- Si **KRAS exons 2, 3, 4** non mutés auparavant : nécessité de rechercher **NRAS exons 2, 3 et 4**

En raison :

- du Risque délétère chez les patients NRAS mutés
- de la Pertinence discutable de la clinique du patient sous anti EGFR préalablement reçu (effet bénéfique possiblement du à la chimiothérapie et non à l'anticorps)
- du Coût injustifié d'un traitement panitumumab ou cetuximab dans ce cas (3000 à 4000€ en moyenne par mois)

II Vectibix[®] panitumumab associé à la chimiothérapie : toxicité augmentée au-delà de la 2^e ligne métastatique

22 patients colligés par l'Observatoire entre janvier 2012 et juillet 2013

Evaluations:

- Age médian : 68 ans [53; 85]. 8F-14H. 15 Colon ; 3 Jonction et 4 Rectum
- Ligne médiane : 3 [3-6]
- Association : irinotécan : 13, FOLFOX : 3, FOLFIRI : 4, capécitabine : 1 ; 5FU : 1
- Patients ayant en général bien supporté les protocoles précédents (associations AC et CT)

15 patients /22 (68%) présentent une toxicité dont :

- 6/15 (27%) de grade ≥ 3 (5 cutanée et 1 digestive)
- 6/15 de grade < 3 (cutanée, digestive, tolérance globale, multiples toxicités, ...)
- 3/15 arrêts de traitement (folliculite gr IV et décollement rétine quasi complet ; 2 toxicités cutanées dont une de grade 4)

Des adaptations de posologie ont été réalisées pour 8 patients/22

Nombre médian de cures : 6 cures [1;19]

Délai médian entre dernière cure et date de décès connue pour 12 patients : 63 jours [11-306].

Recommandations concernant les patients traités par panitumumab associé à la chimiothérapie au-delà de la 2^e ligne métastatique

Il n'y a pas d'étude évaluant le bénéfice mais aussi le risque de l'association du panitumumab avec une chimiothérapie au-delà de la 2^e ligne (pas d'AMM).

L'évaluation réalisée par l'Observatoire montre près de 70% de toxicité chez les patients recevant panitumumab associé à une chimiothérapie à partir de la 3^e ligne métastatique même chez les patients qui ont bien supporté les autres protocoles au préalable.

Le délai médian entre la dernière cure et la date de décès incite à inclure les patients dans l'étude Palliachim.

L'Observatoire ainsi que les experts souhaitent interpeller les cliniciens sur la toxicité potentielle de l'association du panitumumab avec une chimiothérapie au-delà de la 2^e ligne métastatique.

Panitumumab en monothérapie a été évalué chez les patients largement prétraités et démontre une meilleure tolérance (Van Cutsem JCO 07)