

# Référentiel Observatoire dédié au Cancer B PL

## Cetuximab Erbitux®

Création le 22 novembre 2005

Déclinaison du référentiel **digestif INCa** en mars 2007, avril 2009, juillet 2010 AMM modifié juillet 2011, AMM modifiée en janvier 2012, mars 2012

Déclinaison du référentiel **thoracique INCa** en juillet 2007, avril 2009, juillet 2010

Déclinaison du référentiel **sein INCa** en octobre 2008, mars 2009, mars 2010, mars 2012 réglementaire

Déclinaison du référentiel **gynécologie INCa** en mars 2009, juin 2010

Déclinaison du référentiel **urologique INCa** en juillet 2009

Déclinaison du référentiel **ORL INCa** en juillet 2009

Références biblio décembre 2011

**Statut RAS (lettre ANSM 03 01 2014)**

Avant traitement, vous pouvez consulter les essais en cours sur COTREC <http://www.cotrec.org/> ou consulter les forums par organe via [francoise.grude@ico.unicancer.fr](mailto:francoise.grude@ico.unicancer.fr)

Présentations : 100mg et 500mg

Prix CEPS JO ~~23/12/2008~~ 11/07/2013 : ~~189,00€~~ 177,187 € HT et ~~945,00€~~ 885,937 € HT applicable au ~~15/02/2009~~ 01/08/2013

**Coût moyen d'un traitement (surf corp 1,7 m<sup>2</sup>) colorectal ou ORL :**

- dose initiale 400mg/m<sup>2</sup> : 1 204 €
- par cure 250 mg /m<sup>2</sup> : 753 €, par mois : 3 271 €

### AMM

➤ Erbitux® est indiqué dans le traitement des patients présentant un **cancer colorectal métastatique** avec gène **KRAS** de type sauvage (**exons 2, 3 et 4 du KRAS et du NRAS** *Etude rétrospective sur OPUS JCO 09 lettre ANSM 03 01 2014*) exprimant le récepteur de facteur de croissance épidermique (EGFR)\*

- en association avec une chimiothérapie à base d'irinotécan (RCP février 2012)
- en association avec le protocole **FOLFOX en 1<sup>e</sup> ligne** (RCP février 2012)
- en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotécan et en cas d'intolérance à l'irinotécan

(Van Custem Crystal JCO 2011 ~~ASCO-07-A4000, Van Custem ASCO-08-A2~~, C. Bokemeyer Opus JCO 2009, ~~ASCO-08-A4000~~, EPIC JCO 2008 ~~Eng ASCO-07-A4003 RCP-09-2008~~)

*Posologie : cetuximab : 250 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire après la dose initiale à 400mg/m<sup>2</sup>.*

*irinotécan : 180 mg/m<sup>2</sup> toutes les 2 semaines*

*\*la recherche du récepteur EGFR, jugée comme non pertinente, ne sera plus considérée comme un critère nécessaire pour la classification dans l'AMM (Décision AG Obs Cancer 11 janv 2011)*

*Le statut mutationnel des gènes RAS (exons 2, 3 et 4 de KRAS et NRAS) doit être déterminé par un laboratoire expérimenté utilisant une méthode d'analyse validée.*

*La contre indication concernant l'utilisation d'Erbitux en association avec une chimiothérapie à base d'oxaliplatine (telle que FOLFOX 4) inclut désormais tous les patients atteints d'un CCRm avec RAS muté ou dont le statut RAS n'a pas été déterminé (lettre ANSM 03 01 2014)*

➤ Erbitux® est indiqué dans le traitement des patients présentant un **carcinome épidermoïde** de la tête et du cou

- en association avec la radiothérapie en cas de maladie localement avancée (Bonner 06)
- en association avec la chimiothérapie à base de platine en cas de maladie récidivante et/ou métastatique (Vermorken A EXTREME N Enj Med 08).

*En association avec la radiothérapie, la dose de charge est de 400 mg/m<sup>2</sup> sur 2H, 1 semaine avant la radiothérapie puis 250 mg/m<sup>2</sup>/semaine sur 1H pendant toute la radiothérapie (avril 2006)*

*Chez les patients atteints de carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant et/ou métastatique, le cetuximab est utilisé en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine, suivi d'un traitement d'entretien par le cetuximab jusqu'à progression de la maladie.*

### Situations temporairement acceptables PTT

➤ **Sans objet**

## Situations Non Acceptables SNA (digestif, thoracique, sein, gynécologie)

- **CCR en 1<sup>ère</sup> ligne en association au bevacizumab** (Tol N Eng J Med 09)
- **Cancer du pancréas en association à la gemcitabine** (Philip ASCO 07)
- **Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique, en 1<sup>ère</sup> ligne, en association avec cisplatine et vinorelbine, chez des patients avec une surexpression du récepteur à l'EGF prouvée par immuno-histochimie** (Pirker J Clin Oncol 08, Rosell Ann Oncol 08, Butts J Clin Oncol 07 Erratum in J Clin Oncol 08, Robert J Clin Oncol 05)
- **Cancers du sein toutes situations** (Carey ASCO 08)
- **Cancer du col de l'utérus avancé ou en rechute, en association au cisplatine et au topotecan** (Kurtz JE A phase II GINECO trial. Gynecol Oncol 2009)

## Situations médicales HORS GROUPE

### JF<sup>1</sup> Justifications Forums biblio

*Nouvelles publications soumises aux Institutions*

- **CCR métastatique :**  
Schéma **bi weekly ou tous les 15 jours** à 500mg/m<sup>2</sup> (Etude CORE2 Ciuleanu JCO 2011, Tabernero 08, Pfeiffer 07)
- **KRAS indéterminé au delà de la 2<sup>ème</sup> ligne** (copil du 27 3 2009)  
Le patient a déjà reçu plusieurs lignes et son statut est non définissable par défaut d'extraction (plateforme). Le doute profite au patient qui a entre 60 et 70% de chances d'être non muté.  
**Possibilité après RCP de donner un antiHER1 et d'en informer l'Observatoire dédié au Cancer B PL Merci**  
**Recommandations des cliniciens et anatomopathologistes dans la partie argumentaire\***.  
**Information scientifique :** l'association cetuximab folfox est à éviter chez les mutés en raison de l'effet délétère (OPUS Bokemeyer JCO 09) et donc chez les indéterminés.

### SMJ Situations Médicales à Justifier

Situations avec insuffisance de données INCa (thoracique, ORL)

- **CBNPC localement avancé ou métastatique, en traitement de 1<sup>ère</sup> ligne, en association à une chimiothérapie à base de cisplatine, chez des patients avec une surexpression du récepteur à l'EGF prouvée par immuno-histochimie** (Pirker FLEX Lancet 09; Rosell, Ann Oncol 08, Butts JCO 08, Robert J Clin Oncol 05, Belani Cancer 08, Borghaei J Thorac Oncol 08, Lynch JCO 10 )
- **Chimiothérapie d'induction**
  - Chimiothérapie d'induction dans les cancers de la tête et du cou, localement avancé, en association au docetaxel et au cisplatine (Argiris ASCO 08)
  - Chimiothérapie d'induction dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou localement avancés, en association avec docetaxel, cisplatine et 5FU (Kuperman ASCO 07)
  - Chimiothérapie d'induction dans les cancers de la tête et du cou au stade III/IV opérables, en association avec paclitaxel et carboplatine (Wanebo ASCO 07)
- **Radiochimiothérapie concomitante**
  - Radiochimiothérapie concomitante dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou localement avancés, en association à la gemcitabine (De La Garza ASCO 06)
  - Radiochimiothérapie concomitante dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, localement avancés, en association au cisplatine (Pfister. JCO 2006 Langer ASCO 08)
  - Chimiothérapie alternée avec la radiothérapie, dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, localement avancés, en association au cisplatine et au 5FU (Merlano ASCO 07)
- **Chimiothérapie des carcinomes localement avancés et /ou métastatique, en rechute**
  - Chimiothérapie de 2<sup>nd</sup>e intention des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute après une chimiothérapie à base de sels de platine et/ou métastatique, en monothérapie (Vermorken JCO 07 Vermorken Cancer 08)
  - Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute ou métastatiques, en association au paclitaxel hebdomadaire (Hiitt ASCO 07)

<sup>1</sup> JF : Justifications Forum biblio : remplace l'ancienne appellation SMA Situation Médicale Acceptée  
Référentiel par médicament Observatoire dédié au Cancer B PL – Janvier 2014

- Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute après une chimiothérapie à base de sels de platine et/ou métastatiques, en association au docetaxel (Knoedler ASCO 09)
- Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, en rechute ou métastatiques, en association au bevacizumab (Gibson ASCO 09)

### Autres situations

- **Localisations et situations non citées dans AMM ou hors AMM décrites précédemment.**
- **Posologies non citées dans AMM ou hors AMM décrites précédemment.**

## Argumentaires JF<sup>2</sup>

### **\*Recommandations des cliniciens et des anatomopathologistes pour prévenir le statut indéfinissable du KRAS.**

- plus de fixation au Bouin (*mais ne pas renoncer à la recherche si tel est le cas*)
- l'utilisation du formol est à ce jour sous la responsabilité de chacun : classé 1 cancérigène par les experts du CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer) mais en attente d'étude nationale multicentrique d'après le rapport 2009 de l'Afsset (Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail)
- en cas de première endoscopie pour une suspicion de cancer du rectum devant avoir un traitement préopératoire, effectuer soit de multiples biopsies, soit effectuer une résection à l'anse d'un bon fragment car il est envisageable que dans quelques temps, d'autres paramètres tumoraux soient à apprécier (*réflexion commune à envisager entre anatomopathologistes et gastroentérologues*)
- en cas de suspicion de cancer du côlon, lors de la première endoscopie, ne pas se limiter à 2 - 3 biopsies mais en effectuer davantage.

## Références bibliographiques

- Bonner JA** et al : Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2006 Feb 9;354(6):567-78.
- Bokemeyer C** et al : Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2009 Feb 10;27(5):663-71.
- Butts CA** et al : Randomized phase II study of gemcitabine plus cisplatin or carboplatin [corrected], with or without cetuximab, as first-line therapy for patients with advanced or metastatic non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2007 Dec 20;25(36):5777-84. Erratum in *J Clin Oncol.* 2008 Jul 1;26(19): 3295.
- Ciuleanu T** et al. « Cetuximab weekly versus every two weeks plus FOLFOX 4 as first-line therapy patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : A3580.
- Kurtz JE** et al : Cetuximab, topotecan and cisplatin for the treatment of advanced cervical cancer: A phase II GINECO trial. *Gynecol Oncol.* 2009 Apr;113(1):16-20.
- Pfeiffer P** et al : Biweekly cetuximab and irinotecan as third-line therapy in patients with advanced colorectal cancer after failure to irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil. *Ann Oncol.* 2008 Jun;19(6):1141-5.
- Pfister DG** et al : Concurrent cetuximab, cisplatin, and concomitant boost radiotherapy for locoregionally advanced, squamous cell head and neck cancer: a pilot phase II study of a new combined-modality paradigm. *J Clin Oncol.* 2006 Mar 1;24(7):1072-8.
- Pirker R** et al : Safety and efficacy of darbeopetin alpha in previously untreated extensive-stage small-cell lung cancer treated with platinum plus etoposide. *J Clin Oncol.* 2008 May 10;26(14):2342-9.
- Robert F** et al : Phase I/IIa study of cetuximab with gemcitabine plus carboplatin in patients with chemotherapy-naïve advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Dec 20;23(36):9089-96.
- Rosell R** et al : Randomized phase II study of cetuximab plus cisplatin/vinorelbine compared with cisplatin/vinorelbine alone as first-line therapy in EGFR-expressing advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2008 Feb;19(2):362-9.
- Sobrero AF** et al : EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008 May 10;26(14):2311-9. doi: 10.1200/JCO.2007.13.1193.
- Taberero J**, Ciardiello F, Rivera F, Rodriguez-Braun E, Ramos FJ, Martinelli E, Vega-Villegas ME, Roselló S, Liebscher S, Kisker O, Macarulla T, Baselga J, Cervantes A. Cetuximab administered once every second week to patients with metastatic colorectal cancer: a two-part pharmacokinetic/pharmacodynamic phase I dose-escalation study. *Ann Oncol.* 2010 Jul;21(7):1537-45. Epub 2009 Nov 25.
- Taberero J** et al : Administration of cetuximab every 2 weeks in the treatment of metastatic colorectal cancer: an effective, more convenient alternative to weekly administration? *Oncologist.* 2008 Feb;13(2):113-9.
- Tol J** et al : Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009 Feb 5;360(6):563-72. Erratum in: *N Engl J Med.* 2010 Dec 23;363(26):2573.

<sup>2</sup> *Justifications Forum biblio : remplace l'ancienne appellation SMA Situation Médicale Acceptée*  
Référentiel par médicament Observatoire dédié au Cancer B PL – Janvier 2014

**Van Cutsem E et al** : Cetuximab combined with irinotecan in first line therapy for metastatic colorectal cancer J Clin Oncol 2011 Apr. 10.1200/JCO.2010.33.5091

**Vermorken JB et al** : Overview of the efficacy of cetuximab in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck in patients who previously failed platinum-based therapies. Cancer. 2008 Jun 15;112(12):2710-9.

**Vermorken JB et al** : Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med. 2008 Sep 11;359(11):1116-27.

**Vermorken JB et al** : Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. J Clin Oncol. 2007 Jun 1;25(16):2171-7.