ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Erbitux 5 mg/mL solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de solution pour perfusion contient 5 mg de cetuximab.

Chaque flacon de 20 mL contient 100 mg de cetuximab.
Chaque flacon de 100 mL contient 500 mg de cetuximab.

Cetuximab est un anticorps monoclonal chimérique IgG_1 produit dans une lignée cellulaire de mammifère (Sp2/0) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

Solution incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Erbitux est indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique avec gène RAS de type sauvage exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR)

- en association avec une chimiothérapie à base d'irinotecan,
- en association au FOLFOX, en 1re ligne,
- en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotecan et en cas d'intolérance à l'irinotecan.

Pour plus de précisions, voir rubrique 5.1.

Erbitux est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un cancer colorectal métastatique avec une mutation BRAF V600E

- en association avec l'encorafénib et FOLFOX pour le traitement de première ligne,
- en association avec l'encorafénib chez les patients ayant reçu précédemment un traitement systémique.

Pour plus de précisions, voir rubrique 5.1 ; pour la sélection des patients sur la base des biomarqueurs, voir rubrique 4.2.

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,
- en association avec la chimiothérapie à base de sels de platine en cas de maladie récidivante et/ou métastatique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Erbitux doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'administration des médicaments anticancéreux. Une surveillance étroite est nécessaire pendant la perfusion et pendant au moins 1 heure après la fin de la perfusion. La disponibilité d'un matériel de réanimation est impérative.

Posologie

Avant la première perfusion, les patients doivent recevoir une prémédication par un antihistaminique et un corticostéroïde au moins 1 heure avant l'administration du cetuximab. Cette prémédication est recommandée avant toutes les perfusions ultérieures.

Cancer colorectal

Cancer colorectal métastatique avec gène RAS de type sauvage

Chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique avec gène RAS de type sauvage, le cetuximab est utilisé en association avec la chimiothérapie ou en monothérapie (voir rubrique 5.1). La preuve du statut mutationnel RAS de type sauvage (KRAS et NRAS) est obligatoire avant l'instauration d'un traitement par Erbitux. Le statut mutationnel doit être déterminé par un laboratoire expérimenté utilisant des méthodes d'analyse validées pour la détection des mutations KRAS et NRAS (exons 2, 3 et 4) (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Erbitux peut être administré une fois par semaine ou une fois toutes les deux semaines.

Schéma d'administration une fois par semaine
Erbitux est administré une fois par semaine. La première dose est de 400 mg de cetuximab par m² de surface corporelle (SC). Toutes les doses hebdomadaires ultérieures sont de 250 mg/m² chacune.

Schéma d'administration une fois toutes les deux semaines
Erbitux est administré une fois toutes les deux semaines. Chaque dose est de 500 mg de cetuximab par m² de surface corporelle.

Cancer colorectal métastatique avec une mutation BRAF V600E

Chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique avec une mutation BRAF V600E, le cetuximab est utilisé en association avec l'encorafénib et FOLFOX ou l'encorafénib seul (voir rubrique 5.1). La preuve du statut mutationnel BRAF V600E est obligatoire avant l'instauration d'un traitement par Erbitux. Le statut mutationnel doit être évalué au moyen d'un test de diagnostic *in vitro* (DIV) avec marquage CE prévu à cet effet. Si le DIV avec marquage CE n'est pas disponible, un autre test validé devra être utilisé.

En association avec l'encorafénib chez les patients ayant reçu précédemment un traitement systémique
Erbitux est administré une fois par semaine. La toute première dose est de 400 mg de cetuximab par m² de surface corporelle (SC). Toutes les doses hebdomadaires ultérieures sont de 250 mg/m² chacune.

En association avec l'encorafénib et FOLFOX
Erbitux est administré une fois toutes les deux semaines. Chaque dose est de 500 mg de cetuximab par m² de surface corporelle.

Concernant la posologie ou les ajustements posologiques recommandés pour les médicaments chimiothérapeutiques et l'encorafénib administrés en association, se référer au résumé des caractéristiques du produit de ces médicaments. Les médicaments chimiothérapeutiques doivent être administrés au moins une heure après la fin de la perfusion du cetuximab. L'encorafénib doit être administré avant de débuter la perfusion du cetuximab.

Il est recommandé de poursuivre le traitement par cetuximab jusqu'à la progression de la maladie sous-jacente.

Carcinome épidermoïde de la tête et du cou

En association avec la radiothérapie

Chez les patients atteints de carcinome épidermoïde localement avancé de la tête et du cou, le cetuximab est utilisé en association avec la radiothérapie. Il est recommandé de débuter le traitement par le cetuximab une semaine avant la radiothérapie et de poursuivre le traitement par cetuximab jusqu'à la fin de la période de radiothérapie.

Erbitux est administré une fois par semaine. La première dose est de 400 mg de cetuximab par m² de surface corporelle (SC). Toutes les doses hebdomadaires ultérieures sont de 250 mg/m² chacune.

En association avec une chimiothérapie à base de sels de platine

Chez des 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 suivis d'un traitement d'entretien par le cetuximab jusqu'à progression de la maladie (voir rubrique 5.1). La chimiothérapie doit être administrée au moins une heure après la fin de la perfusion du cetuximab.

Erbitux peut être administré une fois par semaine ou une fois toutes les deux semaines.

Schéma d'administration une fois par semaine
Erbitux est administré une fois par semaine. La première dose est de 400 mg de cetuximab par m² de surface corporelle (SC). Toutes les doses hebdomadaires ultérieures sont de 250 mg/m² chacune.

Schéma d'administration une fois toutes les deux semaines
Erbitux est administré une fois toutes les deux semaines. Chaque dose est de 500 mg de cetuximab par m² de surface corporelle.

Populations particulières

Le cetuximab n'a pas été étudié chez des patients présentant des troubles hématologiques préexistants (voir rubrique 4.4).

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les sujets âgés, cependant l'expérience concernant les sujets de 75 ans ou plus est limitée.

Des patients atteints d'insuffisance rénale légère (ClCr ≥ 60 et < 90 mL/min) et modérée (ClCr ≥ 30 et < 60 mL/min), ainsi que des patients atteints d'insuffisance hépatique légère selon les critères du groupe de travail sur les défaillances d'organes (*Organ Dysfunction Working Group*) du National Cancer Institute (NCI-ODWG), ont fait l'objet d'investigations à ce jour. Les effets de l'insuffisance hépatique modérée ou sévère, telle que définie selon les critères du NCI-ODWG, sur la pharmacocinétique du cetuximab n'ont pas été évalués. La pharmacocinétique du cetuximab chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (ClCr ≥ 15 et < 30 mL/min) ou terminale n'a pas été évaluée. Voir rubrique 5.2.

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée du cetuximab dans la population pédiatrique pour les indications octroyées.

Mode d'administration

Erbitux 5 mg/mL est administré par voie intraveineuse en utilisant soit une pompe à perfusion, soit un goutte-à-goutte, soit une pompe à seringue (pour les instructions de manipulation, voir rubrique 6.6).

La dose initiale doit être administrée lentement afin de réduire le risque de réactions liées à la perfusion (voir rubrique 4.4). La durée de perfusion recommandée est de 120 minutes. Pour les administrations ultérieures du cetuximab, la vitesse de perfusion ne doit pas dépasser 10 mg/minute. Si la perfusion initiale est bien tolérée, la durée de perfusion recommandée pour le schéma d'administration une fois par semaine à la dose de 250 mg/m² est de 60 minutes et la durée de perfusion recommandée pour le schéma d'administration une fois toutes les deux semaines à la dose de 500 mg/m² est de 120 minutes.

4.3 Contre-indications

Erbitux est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents connus de réactions d'hypersensibilité sévères (grade 3 ou 4) au cetuximab.

L'association d'Erbitux avec une chimiothérapie à base d'oxaliplatine est contre-indiquée chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) avec gène RAS muté ou pour lesquels le statut RAS du CCRm est indéterminé (voir aussi rubrique 4.4).

Avant d'instaurer un traitement en association, il doit être tenu compte des contre-indications des médicaments chimiothérapeutiques utilisés simultanément ou de la radiothérapie.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Réactions liées à la perfusion incluant des réactions anaphylactiques

Des réactions sévères liées à la perfusion incluant des réactions anaphylactiques, peuvent apparaître fréquemment, conduisant dans certains cas à une issue fatale. La survenue d'une réaction sévère liée à la perfusion impose l'arrêt immédiat et définitif du traitement par le cetuximab et peut nécessiter un traitement d'urgence. Certaines de ces réactions peuvent être de type anaphylactique ou anaphylactoïde ou constituer un syndrome de relargage de cytokines (SRC). Les symptômes peuvent apparaître pendant la première perfusion et jusqu'à plusieurs heures après ou lors des perfusions suivantes. Il est recommandé de prévenir les patients de la possibilité de ce type d'apparition tardive et de leur demander de prévenir leur médecin si des symptômes ou signes d'une réaction liée à la perfusion apparaissent. Les symptômes peuvent inclure : bronchospasme, urticaire, élévation ou diminution de la pression artérielle, perte de conscience ou état de choc. Dans de rares cas, une angine de poitrine, un infarctus du myocarde ou un arrêt cardiaque ont été observés.

Les réactions anaphylactiques peuvent survenir dès les premières minutes de la première perfusion en raison, p. ex., d'une réaction croisée entre les anticorps IgE préformés et le cetuximab. Ces réactions sont fréquemment associées à un bronchospasme et une urticaire. Elles peuvent apparaître en dépit de l'utilisation d'une prémédication.
Le risque de réactions anaphylactiques est fortement majoré chez les patients présentant des antécédents d'allergie à la viande rouge ou aux morsures de tiques, ou présentant des résultats positifs aux tests de détection des anticorps IgE anti-cetuximab (α-1-3-galactose). Chez ces patients, le cetuximab ne devra être administré qu'après évaluation soigneuse des bénéfices/risques, y compris des alternatives thérapeutiques, et sous la surveillance étroite d'un personnel bien formé ayant un équipement de réanimation à disposition.

La première dose doit être administrée lentement et tous les signes vitaux doivent être étroitement surveillés pendant au moins deux heures. Lors de la première perfusion, si une réaction liée à la perfusion se produit dans les 15 premières minutes, la perfusion doit être arrêtée. Une évaluation soigneuse des bénéfices/risques doit être effectuée, en incluant la recherche d'anticorps IgE préformés chez le patient, avant d'envisager une nouvelle perfusion.

Si une réaction liée à la perfusion se produit plus tardivement au cours de la perfusion ou lors d'une perfusion ultérieure, la conduite à tenir dépendra de la sévérité de la réaction :

a) Grade 1 : poursuivre la perfusion lentement sous étroite surveillance

b) Grade 2 : poursuivre la perfusion lentement et administrer immédiatement un traitement symptomatique

c) Grades 3 et 4 : arrêter la perfusion immédiatement, instaurer un traitement symptomatique agressif et contre-indiquer toute nouvelle utilisation du cetuximab

Le syndrome de relargage de cytokines (SRC) apparaît généralement dans l'heure suivant la perfusion et est moins fréquemment associé à un bronchospasme et une urticaire. Le SRC associé à la première perfusion est habituellement le plus sévère.

Les réactions légères ou modérées liées à la perfusion sont très fréquentes, comprenant des symptômes tels que fièvre, frissons, vertiges ou dyspnée survenant pendant ou peu de temps après la perfusion, principalement lors de la première perfusion du cetuximab. Si le patient présente une réaction légère ou modérée liée à la perfusion, la vitesse de perfusion peut être diminuée. Il est recommandé de maintenir cette vitesse de perfusion réduite pour toutes les perfusions ultérieures.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, en particulier lors de la première administration. Une attention spéciale est recommandée pour les patients présentant un indice de performance réduit et des antécédents de pathologie cardiorespiratoire.

Affections respiratoires

Des cas de maladie interstitielle pulmonaire (MIP), y compris des cas d'issue fatale, ont été rapportés, principalement dans la population japonaise. La présence de facteurs confondants ou contributifs, tels que l'administration concomitante d'une chimiothérapie connue pour être associée à des MIP, et les maladies pulmonaires préexistantes étaient fréquentes dans les cas rapportant une issue fatale. Les patients présentant ces caractéristiques doivent être étroitement surveillés. En cas de symptômes (tels que dyspnée, toux, fièvre) ou de signes radiologiques évocateurs d'une MIP, des investigations a visée diagnostique doivent être menées rapidement.

Si l'on diagnostique une maladie interstitielle pulmonaire, le cetuximab doit être interrompu et le patient traité d'une manière appropriée.

Réactions cutanées

Les principaux effets indésirables du cetuximab sont des réactions cutanées qui peuvent devenir sévères, notamment en cas d'association avec une chimiothérapie. Le risque d'infections secondaires (principalement bactériennes) est accru et des cas de syndrome d'épidermolyse staphylococcique, de fasciite nécrosante et de sepsis, parfois fatals, ont été rapportés (voir rubrique 4.8).

Les réactions cutanées sont très fréquentes et peuvent nécessiter l'interruption ou l'arrêt définitif du traitement. D'après les recommandations de la pratique clinique, l'utilisation prophylactique de tétracyclines par voie orale (pendant 6 à 8 semaines) et de crème à base d'hydrocortisone à 1 % en application locale avec un agent hydratant doit être envisagée. Des dermocorticoïdes d'activité modérée à forte et des tétracyclines orales ont été utilisées pour traiter des réactions cutanées.

Si un patient présente une réaction cutanée intolérable ou sévère (≥ grade 3 ; *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE), le traitement par le cetuximab doit être interrompu. Le traitement peut être réinstauré uniquement si la réaction a régressé au grade 2.

Si la réaction cutanée sévère est apparue pour la première fois, le traitement peut être repris sans aucune modification de dose.

En cas de deuxième et de troisième apparition de réactions cutanées sévères, le traitement par le cetuximab doit de nouveau être interrompu.
Si la réaction a régressé au grade 2, le traitement peut uniquement être réinstauré en réduisant la dose de 20 % (200 mg/m² de SC pour le schéma d'administration une fois par semaine, 400 mg/m² de SC pour le schéma d'administration une fois toutes les deux semaines) après la deuxième apparition et en réduisant la dose de 40 % (150 mg/m² de SC pour le schéma d'administration une fois par semaine, 300 mg/m² de SC pour le

schéma d'administration une fois toutes les deux semaines) après la troisième apparition.

Si une réaction cutanée sévère survient pour la quatrième fois ou ne régresse pas au grade 2 pendant l'interruption du traitement, l'arrêt définitif du traitement par le cetuximab s'impose.

Déséquilibres électrolytiques

Des cas de diminution progressive de la concentration sérique en magnésium sont fréquents et peuvent entraîner une hypomagnésémie sévère. L'hypomagnésémie est réversible après l'arrêt du cetuximab. Par ailleurs, une hypokaliémie peut également se développer comme conséquence d'une diarrhée. Une hypocalcémie peut également apparaître ; en particulier, en association avec la chimiothérapie à base de sels de platine, la fréquence des hypocalcémies sévères peut être accrue.

La détermination des concentrations sériques en électrolytes est recommandée avant le traitement au cetuximab, ainsi que régulièrement au cours de celui-ci. Une supplémentation en électrolytes est recommandée si nécessaire.

Neutropénie et complications infectieuses associées

Chez les patients recevant le cetuximab en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine, le risque d'apparition d'une neutropénie sévère est accru, celle-ci pouvant entraîner ensuite des complications infectieuses de type neutropénie fébrile, pneumonie ou sepsis. Une surveillance attentive est recommandée chez ces patients, en particulier ceux qui présentent des lésions cutanées, une mucite ou une diarrhée pouvant favoriser l'apparition d'infections (voir rubrique 4.8).

Troubles cardiovasculaires

Une fréquence accrue des événements cardiovasculaires sévères et parfois fatals, ainsi que des décès survenant sous traitement, a été observée lors du traitement du cancer du poumon non à petites cellules, du carcinome épidermoïde de la tête et du cou et du carcinome colorectal. Lors de certaines études, une association de ces effets avec un âge ≥ 65 ans ou l'indice de performance a été observée. Lors de la prescription de cetuximab, le statut cardiovasculaire et l'indice de performance du patient, ainsi que l'administration concomitante de composés cardiotoxiques tels que les fluoropyrimidines, doivent être pris en compte.

Affections oculaires

Les patients présentant des signes et symptômes évocateurs de kératite tels que la survenue ou l'aggravation d'une inflammation de l'œil, de larmoiements, d'une sensibilité à la lumière, d'une vision trouble, d'une douleur oculaire et/ou d'une rougeur oculaire, doivent être rapidement orientés vers un ophtalmologue.

Si un diagnostic de kératite ulcéreuse est confirmé, le traitement par le cetuximab doit être suspendu ou arrêté. Si le diagnostic de kératite est confirmé, les bénéfices et les risques liés à la poursuite du traitement doivent être soigneusement pris en compte.

Le cetuximab doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant des antécédents de kératite, de kératite ulcéreuse ou de sécheresse oculaire sévère. Le port de lentilles de contact est également un facteur de risque pour les kératites et les ulcérations cornéennes.

Patients atteints de cancer colorectal et présentant des tumeurs avec mutation RAS

Le cetuximab ne doit pas être utilisé pour le traitement des patients atteints de cancer colorectal dont les tumeurs sont porteuses de mutations RAS ou dont le statut RAS des tumeurs n'est pas connu. Les résultats des études cliniques montrent un rapport bénéfices/risques défavorable en cas de tumeurs porteuses de mutations RAS. En particulier, chez ces patients, des effets délétères sur la durée de survie sans progression (PFS) et la durée de survie globale (OS) ont été observés lors de l'utilisation du cetuximab en association au protocole de traitement FOLFOX4 (voir rubrique 5.1).

Des observations similaires ont également été rapportées lors de l'administration de cetuximab en complément d'un traitement associant le protocole XELOX au bévacizumab (CAIRO2).
Cependant, dans cette étude, aucun effet positif sur la PFS ou l'OS n'a été démontré également chez les patients présentant des tumeurs avec gène KRAS de type sauvage.

Populations particulières

Le cetuximab n'a pas été étudié chez des patients présentant un ou plusieurs des résultats de laboratoire suivants :

- hémoglobine < 9 g/dL
- leucocytes < 3 000/mm³
- polynucléaires neutrophiles (valeur absolue) < 1 500/mm³
- plaquettes < 100 000/mm³

L'expérience sur l'utilisation du cetuximab en association avec la radiothérapie dans les cancers colorectaux est limitée.

Des patients atteints d'insuffisance rénale légère (ClCr ≥ 60 et < 90 mL/min) et modérée (ClCr ≥ 30 et < 60 mL/min), ainsi que des patients atteints d'insuffisance hépatique légère selon les critères du NCI-ODWG, ont fait l'objet d'investigations à ce jour. Les effets de l'insuffisance hépatique modérée ou sévère, telle que définie selon les critères du NCI-ODWG, sur la pharmacocinétique du cetuximab n'ont pas été évalués. La pharmacocinétique du cetuximab chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (ClCr ≥ 15 et < 30 mL/min) ou terminale n'a pas été évaluée. Voir rubrique 5.2.

Population pédiatrique

L'efficacité du cetuximab chez les patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans n'a pas été établie. Aucun nouveau signal relatif à l'innocuité n'a été identifié chez les patients pédiatriques, d'après les rapports d'une étude de phase I.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

En association avec une chimiothérapie à base de sels de platine, la fréquence des leucopénies sévères ou des neutropénies sévères peut être accrue, ce qui peut entraîner une augmentation des complications infectieuses de type neutropénie fébrile, pneumonie et sepsis, par comparaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine utilisée seule (voir rubrique 4.4).

En association avec les fluoropyrimidines, la fréquence des ischémies cardiaques, notamment de l'infarctus du myocarde et de l'insuffisance cardiaque congestive, ainsi que de la fréquence du syndrome main-pied (érythrodysesthésie palmoplantaire), peuvent être accrues par comparaison avec les fluoropyrimidines.

En association avec la capécitabine et l'oxaliplatine (XELOX), la fréquence des diarrhées sévères peut être accrue.

Une étude spécifique d'interaction a montré que les caractéristiques pharmacocinétiques du cetuximab ne sont pas modifiées après co-administration d'une dose unique d'irinotecan (350 mg/m² de surface corporelle). De façon similaire, la pharmacocinétique de l'irinotecan était inchangée lorsque le cetuximab était co-administré.

Aucune autre étude spécifique d'interaction avec le cetuximab n'a été réalisée chez l'homme.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'EGFR est impliqué dans le développement du fœtus. Un nombre restreint d'observations chez l'animal indique un transfert placentaire du cetuximab et il a été constaté que d'autres anticorps IgG_1 traversent la barrière placentaire. Les données obtenues chez l'animal ne montrent aucune évidence de tératogénicité. Cependant, en fonction de la dose, une augmentation de l'incidence des avortements a été observée (voir rubrique 5.3). On ne dispose pas de données suffisantes chez la femme enceinte ou qui allaite.

En conséquence, durant la grossesse ou en l'absence de contraception adéquate, il est fortement recommandé de n'administrer Erbitux que si le bénéfice potentiel pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

L'excrétion d'Erbitux dans le lait maternel est inconnue. L'allaitement est déconseillé durant un traitement par Erbitux et jusqu'à 2 mois après la dernière administration.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée sur l'effet du cetuximab sur la fertilité chez l'être humain. Les effets sur la fertilité chez l'homme et la femme n'ont pas été évalués dans le cadre d'études formelles sur l'animal (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Si les patients présentent des symptômes liés au traitement qui affectent leur capacité à se concentrer et à réagir, il est recommandé qu'ils ne conduisent pas ou qu'ils n'utilisent pas de machines jusqu'à disparition de ces effets.

4.8 Effets indésirables

Les principaux effets indésirables du cetuximab sont les réactions cutanées, observées chez plus de 80 % des patients, l'hypomagnésémie, observée chez plus de 10 % des patients, et les réactions liées à la perfusion, observées chez plus de 10 % des patients avec des symptômes légers à modérés et chez plus de 1% des patients avec des symptômes sévères.

La sécurité du cetuximab en association avec l'encorafénib (300 mg une fois par jour par voie orale) (administré conformément au RCP correspondant) a été évaluée chez 216 patients présentant un cancer colorectal métastatique avec mutation BRAF V600E, sur la base de l'étude de phase III ARRAY-818-302. Les effets indésirables les plus fréquents (> 25 %) rapportés chez cette population ont été : fatigue, nausées, diarrhée, dermatite acnéiforme, douleurs abdominales, arthralgies/douleurs musculosquelettiques, diminution de l'appétit, éruption cutanée et vomissements.

Le taux global d'arrêts du médicament à l'étude dus à un quelconque effet indésirable a été de 1,9 % chez les patients traités par le cetuximab en association avec l'encorafénib.

La sécurité du cetuximab en association avec l'encorafénib (300 mg une fois par jour par voie orale) et FOLFOX a été évaluée chez 259 patients présentant un cancer colorectal métastatique avec mutation BRAF V600E, sur la base de l'étude C4221015 – BREAKWATER (ci-après désignée sous le nom de « population EC+FOLFOX groupée », c.-à-d. l'ensemble des patients ayant reçu l'encorafénib et le cetuximab (EC)+FOLFOX dans les différentes parties de l'étude). Les effets indésirables les plus fréquents (> 25 %) rapportés chez cette population ont été : neuropathie périphérique, neutropénie, nausées, fatigue, anémie, diarrhée, vomissements, diminution de l'appétit, éruption cutanée, thrombopénie, douleurs abdominales, hémorragie, arthralgies/douleurs musculosquelettiques, fièvre, constipation, inflammation des muqueuses et infection.
Le taux global d'arrêts du médicament à l'étude dus à un quelconque effet indésirable a été de 3,5 % chez les patients traités par le cetuximab en association avec l'encorafénib et FOLFOX.

Les définitions suivantes sont applicables à la terminologie en matière de fréquence utilisée ci-après :

Très fréquent (≥ 1/10)
Fréquent (≥ 1/100 < 1/10)
Peu fréquent (≥ 1/1 000 < 1/100)
Rare (≥ 1/10 000 < 1/1 000)
Très rare (< 1/10 000)
Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Tableau : Effets indésirables

	Cetuximab	**Cetuximab en associations avec l'encorafénib (n = 216)**	**Cetuximab en association avec l'encorafénib et FOLFOX (n = 259)**
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Très fréquent			Neutropénie* Anémie* Thrombopénie* Leucopénie*
Affections cardiaques			
Fréquent		Tachycardie supraventriculaire[a]	Tachycardie supraventriculaire[a]
Affections oculaires			
Fréquent	Conjonctivite		
Peu fréquent	Blépharite Kératite		
Affections gastro-intestinales			
Très fréquent		Nausées Vomissements* Constipation Douleurs abdominales* Diarrhée	Nausées Diarrhée* Vomissements* Douleurs abdominales* Constipation Inflammation des muqueuses*
Fréquent	Diarrhée Nausées Vomissements		
Peu fréquent		Pancréatite*	Pancréatite*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Très fréquent	Réactions légères ou modérées liées à la perfusion (voir rubrique 4.4) Mucite, sévère dans certains cas. La mucite peut entraîner une épistaxis.	Fatigue* Fièvre*	Fatigue* Fièvre*
Fréquent	Réactions sévères liées à la perfusion, avec une issue fatale dans certains cas (voir rubrique 4.4) Fatigue		

Affections hépatobiliaires			
Très fréquent	Élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, PA)		
Affections du système immunitaire			
Fréquent		Hypersensibilité[b]	
Très fréquent			Hypersensibilité[b]
Infections et infestations			
Très fréquent			Infections[c]
Fréquent			Infection des voies aériennes supérieures* Sepsis*
Investigations			
Très fréquent			Élévation de la lipase* Perte de poids Élévation des transaminases*
Fréquent		Élévation de la créatinine sanguine* Élévation des transaminases*	Élévation de la créatinine sanguine* Élévation de l'amylase*
Peu fréquent		Élévation de l'amylase Élévation de la lipase	
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Très fréquent	Hypomagnésémie (voir rubrique 4.4).	Diminution de l'appétit	Diminution de l'appétit Hypokaliémie Hypomagnésémie Hypoalbuminémie*
Fréquent	Déshydratation, en particulier secondaire à une diarrhée ou une mucite Hypocalcémie (voir rubrique 4.4) Anorexie pouvant entraîner une perte de poids		
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif			
Très fréquent		Arthralgies/douleurs musculosquelettiques* Myopathie/ Trouble musculaire* Douleurs dans les extrémités Dorsalgies	Arthralgies/douleurs musculosquelettiques* Myopathie/ Trouble musculaire[d] Dorsalgies*
Fréquent			Douleurs dans les extrémités*
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées			
Très fréquent		Nævus mélanocytaire	
Fréquent		Carcinome épidermoïde cutané[e] Papillome cutané* Nouveau mélanome primitif*	Nævus mélanocytaire Papillome cutané* Carcinome basocellulaire Carcinome épidermoïde cutané[e]
Peu fréquent		Carcinome basocellulaire*	Nouveau mélanome primitif*
Affections du système nerveux			
Très fréquent		Neuropathie périphérique* Céphalées*	Neuropathie périphérique[f] Dysgueusie* Céphalées*

Fréquent	Céphalées	Sensations vertigineuses* Dysgueusie	Sensations vertigineuses*
Fréquence indéterminée	Méningite aseptique		
Affections psychiatriques			
Très fréquent		Insomnies	Insomnies*
Affections du rein et des voies urinaires			
Fréquent		Insuffisance rénale*	Insuffisance rénale*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Peu fréquent	Embolie pulmonaire Pneumopathie interstitielle diffuse, pouvant être fatale (voir rubrique 4.4)		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Très fréquent	Réactions cutanées*	Dermatite acnéiforme* Éruption cutanée* Sécheresse cutanée* Prurit*	Éruption cutanée* Hyperpigmentation cutanée* Dermatite acnéiforme* Sécheresse cutanée* Alopécie Érythrodysesthésie palmo-plantaire Prurit
Fréquent		Hyperpigmentation cutanée Érythrodysesthésie palmo-plantaire Hyperkératose* Alopécie Érythème[g]	Érythème Hyperkératose* Exfoliation cutanée
Peu fréquent		Exfoliation cutanée[h]	
Très rare	Syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique		
Fréquence indéterminée	Surinfection des lésions cutanées		
Affections vasculaires			
Peu fréquent	Thrombose veineuse profonde		
Très fréquent		Hémorragie[i]	Hémorragie[i]

* Termes composites qui incluaient plusieurs termes préférentiels
[a] Terme incluant, sans s'y limiter : extrasystoles, tachycardie supraventriculaire, tachycardie auriculaire et tachycardie sinusale
[b] Terme incluant, sans s'y limiter : angio-œdème, réaction anaphylactique, hypersensibilité médicamenteuse, hypersensibilité, vascularite d'hypersensibilité et urticaire
[c] Terme incluant, sans s'y limiter : infection des voies urinaires, gastroentérite, péritonite, cellulite, infection abdominale, infection gastro-intestinale, infection, infection des voies aériennes inférieures, pneumonie virale et bactérienne, infection virale
[d] Terme incluant, sans s'y limiter : myalgies, faiblesse musculaire, spasmes musculaires, lésion musculaire, myopathie, myosite
[e] Terme incluant : kératoacanthome, carcinome épidermoïde et carcinome épidermoïde cutané
[f] Terme incluant, sans s'y limiter : dysesthésie au froid, dysesthésie, hyperesthésie, hypoesthésie, névralgie, neuropathie périphérique, neurotoxicité, paresthésie, neuropathie sensitive périphérique, polyneuropathie
[g] Terme incluant : érythème, érythème généralisé, érythème plantaire
[h] Terme incluant : dermatite exfoliative, exfoliation cutanée, éruption exfoliative
[i] Terme incluant les hémorragies survenant sur divers sites, notamment mais sans s'y limiter : hémorragie cérébrale, hémorragie intracrânienne, hémorragie vaginale, saignements menstruels abondants, hémorragie intermenstruelle, hématochézie, épistaxis, hémoptysie, hémothorax, hémorragie gastro-intestinale et hématurie

Description d'une sélection d'effets indésirables

Réactions cutanées
Des réactions cutanées ont été rapportées chez plus de 80 % des patients et se présentent principalement sous forme d'éruption acnéiforme et/ou moins fréquemment, sous forme de prurit, de sécheresse cutanée, de desquamation, d'hypertrichose ou d'anomalies unguéales (par exemple paronychie). Environ 15 % des réactions cutanées sont sévères, incluant des cas isolés de nécrose cutanée. La plupart des réactions cutanées se développent au cours des trois premières semaines de traitement. En général, elles disparaissent sans séquelles au cours du temps suite à l'arrêt du traitement si les ajustements posologiques recommandés sont respectés (voir rubrique 4.4).

Surinfection des lésions cutanées
Les lésions cutanées induites par le cetuximab sont susceptibles de prédisposer les patients à des surinfections (par exemple par *S. aureus*) pouvant engendrer des complications ultérieures telles qu'une cellulite, un érysipèle ou, potentiellement avec une issue fatale, un syndrome d'épidermolyse staphylococcique, une fasciite nécrosante ou un sepsis.

Traitement en association

Si le cetuximab est utilisé en association avec des médicaments chimiothérapeutiques, se reporter également au résumé des caractéristiques du produit des médicaments en question.

En association avec une chimiothérapie à base de sels de platine, la fréquence des leucopénies sévères ou des neutropénies sévères peut être accrue, ce qui peut entraîner une augmentation des complications infectieuses de type neutropénie fébrile, pneumonie et sepsis, par comparaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine utilisée seule (voir rubrique 4.4).

En association avec les fluoropyrimidines, la fréquence des ischémies cardiaques, notamment de l'infarctus du myocarde et de l'insuffisance cardiaque congestive, ainsi que de la fréquence du syndrome main-pied (érythrodysesthésie palmoplantaire), peut être accrue par comparaison avec les fluoropyrimidines.

En association avec l'encorafénib et FOLFOX ou avec l'encorafénib seul, aucun nouvel effet indésirable n'a été mis en évidence en dehors de ceux déjà identifiés avec le cetuximab, l'encorafénib ou FOLFOX. Il n'a pas été observé d'augmentation significative de la fréquence ou de la sévérité des effets indésirables connus. Veuillez vous reporter au RCP de l'encorafénib et des différents composants individuels de FOLFOX.

En association avec une radiothérapie locale de la région de la tête et du cou, les effets indésirables supplémentaires étaient ceux typiquement associés à la radiothérapie (tels que mucite, radiodermite, dysphagie ou leucopénie, principalement sous forme de lymphopénie). Dans une étude clinique randomisée et contrôlée portant sur 424 patients, les fréquences rapportées de radiodermite et de mucite aiguës sévères aussi bien que celles d'événements tardifs liés à la radiothérapie étaient légèrement plus élevées chez les patients traités par radiothérapie en association avec le cetuximab que chez ceux traités par radiothérapie seule.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

On dispose à ce jour de données limitées concernant l'administration hebdomadaire de doses supérieures à 250 mg/m² de surface corporelle ou l'administration une fois toutes les deux semaines de doses supérieures à 500 mg/m² de surface corporelle. Lors des études cliniques portant sur des doses allant jusqu'à 700 mg/m² administrées toutes les 2 semaines, le profil de tolérance a été cohérent avec celui décrit dans la rubrique 4.8.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux, Code ATC : L01FE01

Mécanisme d'action

Le cetuximab est un anticorps monoclonal chimérique IgG_1 spécifiquement dirigé contre le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR).

Les voies de signalisation de l'EGFR sont impliquées dans le contrôle de la survie cellulaire, de la progression du cycle cellulaire, de l'angiogenèse, de la migration et de l'invasion cellulaires et du potentiel métastatique des cellules.

Le cetuximab se lie à l'EGFR avec une affinité qui est approximativement 5 à 10 fois supérieure à celle des ligands endogènes. Le cetuximab bloque

la liaison des ligands endogènes de l'EGFR aboutissant à une inhibition de la fonction du récepteur. De plus, il induit l'internalisation de l'EGFR, ce qui peut entraîner une régulation négative de l'EGFR. Le cetuximab recrute également les cellules immunes effectrices cytotoxiques contre les cellules tumorales exprimant l'EGFR (cytotoxicité médiée par les cellules dépendantes des anticorps - ADCC).

Le cetuximab ne se lie pas aux autres récepteurs de la famille HER (facteur de croissance épidermique humain).

La protéine produite par le proto-oncogène RAS (*rat sarcoma*) joue un rôle central dans la transduction des signaux de l'EGFR en aval. Au sein des tumeurs, l'activation des gènes RAS par l'EGFR contribue à l'augmentation de la prolifération, de la survie et de la production des facteurs angiogéniques favorisée par l'EGFR.

Les gènes RAS constituent l'une des familles d'oncogènes les plus fréquemment activées dans le cadre des cancers humains. Les mutations des gènes RAS au niveau de certains *hot-spots* des exons 2, 3 et 4 engendrent une activation constitutive des protéines RAS indépendamment des signaux de l'EGFR.

Effets pharmacodynamiques

Dans les essais *in vitro* et *in vivo*, le cetuximab inhibe la prolifération et induit l'apoptose de cellules tumorales humaines exprimant l'EGFR. *In vitro*, le cetuximab inhibe la production de facteurs angiogéniques par les cellules tumorales et bloque la migration des cellules endothéliales. *In vivo*, le cetuximab inhibe l'expression de facteurs angiogéniques par les cellules tumorales et provoque une réduction de la néovascularisation tumorale et des métastases.

Dans le contexte du cancer colorectal avec mutation BRAF, l'induction de l'activation de la voie MAPK médiée par l'EGFR a été identifiée en tant que mécanisme de résistance aux inhibiteurs de BRAF. Il a été montré dans des modèles non cliniques que l'association d'un inhibiteur de BRAF et d'agents ciblant l'EGFR améliore l'efficacité antitumorale.

Immunogénicité

Le développement d'anticorps humains antichimériques (HACA, *human anti-chimeric antibodies*) est un effet de classe des anticorps monoclonaux chimériques. Les données sur l'apparition d'HACAs sont limitées. Globalement, des titres mesurables d'HACAs ont été notés chez 3,4% des patients étudiés, avec des taux d'incidence de 0 % à 9,6 % dans les études effectuées dans l'indication ciblée. On ne dispose pas à ce jour de données concluantes sur l'effet neutralisant des HACAs sur le cetuximab. L'apparition d'HACA n'était pas corrélée avec la survenue de réactions d'hypersensibilité ou de tout autre effet indésirable du cetuximab.

Cancer colorectal

Cancer colorectal métastatique avec gène RAS de type sauvage

Un test diagnostique (EGFR pharmDx) a été utilisé pour la détection immunohistochimique de l'expression d'EGFR au niveau du matériel tumoral. Une tumeur était considérée comme exprimant l'EGFR si une cellule marquée pouvait être identifiée. Environ 75 % des patients ayant un cancer colorectal métastatique sélectionnés pour les études cliniques avaient une tumeur exprimant l'EGFR et étaient donc considérés comme éligibles pour le traitement par le cetuximab. L'efficacité et la tolérance du cetuximab n'ont pas été documentées chez les patients souffrant de tumeurs dans lesquelles l'EGFR n'a pas été détecté.

Les données issues des études montrent qu'il est très peu probable que les patients présentant un cancer colorectal métastatique avec des mutations activatrices du gène RAS puissent bénéficier d'un traitement par cetuximab ou par une association comprenant le cetuximab. En outre, en administrant le cetuximab en association au protocole de traitement FOLFOX4, un effet délétère significatif a été observé sur la durée de survie sans progression (PFS, *Progression-Free Survival*).

Le cetuximab, en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie, a été étudié dans 5 études cliniques contrôlées randomisées et plusieurs études complémentaires. Les 5 études randomisées ont porté au total sur 3734 patients atteints de cancer colorectal métastatique chez lesquels une expression de l'EGFR était détectable et qui présentaient un indice de performance ECOG ≤ 2. Chez la majorité des patients inclus, l'indice de performance ECOG était ≤ 1. Lors de toutes ces études, le cetuximab a été administré comme indiqué dans la rubrique 4.2.

Le caractère prédictif du statut de l'exon 2 du gène KRAS vis-à-vis du traitement par le cetuximab a été confirmé par 4 des études contrôlées randomisées (EMR 62 202-013, EMR 62 202-047, CA225006 et CA225025). Le statut de mutation du gène KRAS était connu pour 2 072 des patients. Pour les études EMR 62 202-013 et EMR 62 202-047, les mutations des gènes RAS (NRAS et KRAS) autres que celles situées dans l'exon 2 du gène KRAS ont également été déterminées par des analyses post hoc supplémentaires. Seule l'étude EMR 62 202-007 n'a pas permis d'analyse post hoc.

Le cetuximab a également été étudié en association avec une chimiothérapie dans une étude contrôlée et randomisée de phase III entreprise à l'initiative d'un investigateur (étude COIN*, COntinuous chemotherapy plus cetuximab or INtermittent chemotherapy*). Dans cette étude, l'expression de l'EGFR n'était pas un critère d'inclusion. Des échantillons tumoraux prélevés chez environ 81 % des patients ont été analysés rétrospectivement pour déterminer l'expression du gène KRAS.

FIRE-3, une étude clinique de phase III à promotion institutionnelle, a comparé le traitement par FOLFIRI en association avec le cetuximab ou avec le bévacizumab pour le traitement de 1re ligne de patients atteints de CCRm avec un gène KRAS de type sauvage (exon 2). Les mutations des gènes RAS autres que celles situées dans l'exon 2 du gène KRAS ont été évaluées par des analyses post hoc complémentaires.

Association du cetuximab et d'une chimiothérapie

- EMR 62 202-013 : cette étude randomisée, menée chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique n'ayant pas reçu de traitement préalable pour leur maladie métastatique, a comparé l'association du cetuximab et de l'irinotecan plus une perfusion de 5-fluoro-uracile/acide folinique (FOLFIRI) (599 patients) avec cette même chimiothérapie administrée seule (599 patients). Sur l'ensemble de la population des patients pour lesquels le statut du gène KRAS était évaluable, 63% présentaient des tumeurs avec gène KRAS de type sauvage. Pour l'évaluation du statut RAS, les mutations autres que celles situés dans l'exon 2 du gène KRAS ont été déterminées à partir de tous les échantillons tumoraux évaluables parmi les patients avec gène KRAS (exon 2) de type sauvage (65 %). Les patients avec gène RAS de type muté comprennent les patients avec des mutations connues dans l'exon 2 du gène KRAS, ainsi que ceux chez lesquels d'autres mutations ont été identifiées dans les gènes RAS.

Les données d'efficacité générées par cette étude sont résumées dans le tableau suivant :

	Patients avec gène RAS de type sauvage		Patients avec gène RAS muté	
Variable/ statistique	**Cetuximab plus FOLFIRI**	**FOLFIRI**	**Cetuximab plus FOLFIRI**	**FOLFIRI**
	(N = 178)	**(N = 189)**	**(N = 246)**	**(N = 214)**
OS				
mois, médiane	28,4	20,2	16,4	17,7
(IC 95%)	(24,7 ; 31,6)	(17,0 ; 24,5)	(14,9 ; 18,4)	(15,4 ; 19,6)
Hazard Ratio (IC 95%)	0,69 (0,54 ; 0,88)		1,05 (0,86 ; 1,28)	
Valeur de p	0,0024		0,6355	
PFS				
mois, médiane	11,4	8,4	7,4	7,5
(IC 95%)	(10,0 ; 14,6)	(7,4 ; 9,4)	(6,4 ; 8,0)	(7,2 ; 8,5)
Hazard Ratio (IC 95%)	0,56 (0,41 ; 0,76)		1,10 (0,85 ; 1,42)	
Valeur de p	0,0002		0,4696	
ORR				
%	66,3	38,6	31,7	36,0
(IC 95%)	(58,8 ; 73,2)	(31,7 ; 46,0)	(25,9 ; 37,9)	(29,6 ; 42,8)
Rapport des cotes (IC 95%)	3,1145 (2,0279 ; 4,7835)		0,8478 (0,5767 ; 1,2462)	
Valeur de p	<0,0001		0,3970	

IC = intervalle de confiance, FOLFIRI = irinotecan plus perfusion de 5-FU/AF, ORR = *objective response rate*, taux de réponses objectives (patients avec réponse complète ou réponse partielle), OS = *overall survival time*, durée de survie globale, PFS = *progression-free survival time*, durée de survie sans progression

- EMR 62 202-047 : cette étude randomisée, menée chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique n'ayant pas reçu de traitement préalable pour leur maladie métastatique, a comparé l'association du cetuximab et de l'oxaliplatine plus une perfusion continue de 5-fluoro-uracile/acide folinique (FOLFOX4) (169 patients) avec cette même chimiothérapie administrée seule (168 patients). Sur l'ensemble de la population des patients pour lesquels le statut du gène KRAS était évaluable, 57% présentaient des tumeurs avec gène KRAS de type sauvage. Pour l'évaluation du statut RAS, les mutations autres que celles situés dans l'exon 2 du gène KRAS ont été déterminées à partir de tous les échantillons tumoraux évaluables parmi les patients avec gène KRAS (exon 2) de type sauvage. Les patients avec gène RAS de type muté comprennent les patients avec des mutations KRAS (exon 2) connues, ainsi que ceux chez lesquels d'autres mutations ont été identifiées dans les gènes RAS.

Les données d'efficacité générées par cette étude sont résumées dans le tableau suivant :

	Patients avec gène RAS de type sauvage		Patients avec gène RAS muté	
Variable/ statistique	**Cetuximab plus FOLFOX4**	**FOLFOX4**	**Cetuximab plus FOLFOX4**	**FOLFOX4**
	(N = 38)	**(N = 49)**	**(N = 92)**	**(N = 75)**
OS				
mois, médiane	19,8	17,8	13,5	17,8
(IC 95%)	(16,6 ; 25,4)	(13,8 ; 23,9)	(112,1 ; 17,7)	(15,9 ; 23,6)
Hazard Ratio (IC 95%)	0,94 (0,56 ; 1,56)		1,29 (0,91 ; 1,84)	
Valeur de p	0,8002		0,1573	
PFS				
mois, médiane	12,0	5,8	5,6	7,8
(IC 95%)	(5,8 ; NE)	(4,7 ; 7,9)	(4,4 ; 7,5)	(6,7 ; 9,3)
Hazard Ratio (IC 95%)	0,53 (0,27 ; 1,04)		1,54 (1,04 ; 2,29)	
Valeur de p	0,0615		0,0309	
ORR				
%	57,9	28,6	37,0	50,7
(IC 95%)	(40,8 ; 73,7)	(16,6 ; 43,3)	(27,1 ; 47,7)	(38,9 ; 62,4)
Rapport des cotes (IC 95%)	3,3302 (1,375 ; 8,172)		0,580 (0,311 ; 1,080)	
Valeur de p	0,0084		0,0865	

IC = intervalle de confiance, FOLFOX4 = oxaliplatine plus perfusion continue de 5-FU/AF, ORR = *objective response rate*, taux de réponses objectives (patients avec réponse complète ou réponse partielle), OS = *overall survival time*, durée de survie globale, PFS = *progression-free survival time*, durée de survie sans progression, NE = non estimable

En particulier, un effet délétère de l'ajout de cetuximab au traitement de base (FOLFOX 4) a été observé dans la population des patients porteurs d'une mutation du gène RAS.

- COIN : cette étude ouverte, randomisée, à 3 bras, a été menée chez 2 445 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique ou locorégional inopérable qui n'avaient pas reçu de traitement antérieur pour leur maladie métastatique, et a comparé l'association du cetuximab et de l'oxaliplatine associée à une fluoropyrimidine (perfusion de 5-fluoro-uracile/acide folinique [OxMdG] ou capécitabine [XELOX]) à ces mêmes chimiothérapies administrées seules. Le troisième groupe expérimental a reçu un protocole de traitement OxMdG ou XELOX intermittent sans cetuximab. Les résultats obtenus avec le protocole de traitement XELOX et dans le troisième groupe expérimental ne sont pas présentés.

Les échantillons tumoraux d'environ 81 % des patients ont été analysés rétrospectivement pour déterminer l'expression du gène KRAS, 55 % d'entre eux présentaient un gène KRAS de type sauvage. Au sein de cette population, 362 patients avaient reçu l'association de cetuximab et d'oxaliplatine plus fluoropyrimidines (117 patients sous OxMdG et 245 patients sous XELOX), et 367 patients avaient reçu le traitement par l'oxaliplatine plus fluoropyrimidines seul (127 patients sous OxMdG et 240 patients sous XELOX). Parmi la population des patients avec le gène KRAS muté, 297 patients avaient reçu l'association de cetuximab et d'oxaliplatine plus fluoropyrimidines (101 patients sous OxMdG et 196 patients sous XELOX), et 268 patients avaient reçu le traitement par l'oxaliplatine plus fluoropyrimidines seul (78 patients sous OxMdG et 190 patients sous XELOX).

Les données d'efficacité du protocole de traitement OxMdG générées par cette étude sont résumées dans le tableau suivant :

	Patients avec gène KRAS de type sauvage		Patients avec gène KRAS muté	
Variable/ statistique	**Cetuximab plus OxMdG**	**OxMdG**	**Cetuximab plus OxMdG**	**OxMdG**
	(N = 117)	**(N = 127)**	**(N = 101)**	**(N = 78)**
OS				
mois, médiane	16,3	18,2	13,1	14,6
(IC 95 %)	(10,3 ; 32,2)	(9,8 ; 27,5)	(8,0 ; 23,9)	(9,5 ; 22,0)
Hazard Ratio (IC 95 %)	0,93 (0,72 ; 1,19)		0,99 (0,75 ; 1,30)	
Valeur de p	0,617		0,931	
PFS				
mois, médiane	9,0	9,2	6,8	8,5
(IC 95 %)	(5,8 ; 15,5)	(5,8 ; 12,7)	(5,0 ; 10,7)	(3,4 ; 10,8)
Hazard Ratio (IC 95 %)	0,77 (0,59 ; 1,01)		1,05 (0,77 ; 1,41)	
Valeur de p	0,056		0,78	
Meilleur taux de réponse global				
%	68	59	47	51
(IC 95 %)	(58 ; 76)	(50 ; 68)	(37 ; 57)	(40 ; 63)
Rapport des cotes (IC 95 %)	1,44 (0,85 ; 2,43)		0,83 (0,46 ; 1,49)	
Valeur de p	0,171		0,529	

IC = intervalle de confiance, OxMdG = oxaliplatine plus perfusion de 5-FU/AF, OS = *overall survival time*, durée de survie globale, PFS = *progression-free survival time*, durée de survie sans progression

Aucune tendance pouvant indiquer un éventuel bénéfice clinique n'a été montrée chez les patients ayant reçu le cetuximab en association avec le protocole de traitement XELOX.

Il y a eu des réductions significatives de doses et des retards dans l'administration de la capécitabine ou de l'oxaliplatine, principalement en raison de la fréquence élevée des diarrhées dans le groupe de traitement contenant le cetuximab. En outre, un nombre significativement moins important de patients traités par le cetuximab a reçu un traitement de seconde intention.

FIRE-3 (association de cetuximab et FOLFIRI en 1re ligne) : L'essai FIRE-3 était une étude multicentrique et randomisée de phase III évaluant par comparaison directe le 5-FU, l'acide folinique et l'irinotecan (FOLFIRI) en association avec le cetuximab ou avec le bévacizumab chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique (CCRm) avec gène KRAS (exon 2) de type sauvage. Le statut RAS a été évaluable dans les échantillons tumoraux de 407 patients avec du gène KRAS (exon 2) de type sauvage, ce qui correspond à 69 % de l'ensemble des patients avec gène KRAS (exon 2) de type sauvage (592 patients). Parmi ces patients, 342 présentaient des tumeurs avec gène RAS de type sauvage tandis que des mutations du gène RAS ont été identifiées chez 65 patients. La population de patients avec gène RAS de type muté comprend ces 65 patients ainsi que les 113 patients présentant des tumeurs avec gène KRAS (exon 2) de type muté traités avant que le recrutement de l'étude ait été restreint aux patients atteints de CCRm avec gène KRAS (exon 2) de type sauvage.

Les données d'efficacité générées par cette étude sont résumées dans le tableau suivant :

	Patients avec gène RAS de type sauvage		Patients avec gène RAS muté	
Variable/ statistique	**Cetuximab plus FOLFIRI**	**Bévacizumab plus FOLFIRI**	**Cetuximab plus FOLFIRI**	**Bévacizumab plus FOLFIRI**
	(N = 171)	**(N = 171)**	**(N = 92)**	**(N = 86)**
OS				
mois, médiane	33,1	25,6	20,3	20,6
(IC 95 %)	(24,5 ; 39,4)	(22,7 ; 28,6)	(16,4 ; 23,4)	(17,0 ; 26,7)
Hazard Ratio (IC 95 %)	0,70 (0,53 ; 0,92)		1,09 (0,78 ; 1,52)	
Valeur de p	0,011		0,60	
PFS				
mois, médiane	10,4	10,2	7,5	10,1
(IC 95 %)	(9,5 ; 12,2)	(9,3 ; 11,5)	(6,1 ; 9,0)	(8,9 ; 12,2)
Hazard Ratio (IC 95 %)	0,93 (0,74 ; 1,17)		1,31 (0,96 ; 1,78)	
Valeur de p	0,54		0,085	
ORR				
%	65,5	59,6	38,0	51,2
(IC 95%)	(57,9 ; 72,6)	(51,9 ; 67,1)	(28,1 ; 48,8)	(40,1 ; 62,1)
Rapport des cotes (IC 95%)	1,28 (0,83 ; 1,99)		0,59 (0,32 ; 1,06)	
Valeur de p	0,32		0,097	

IC = intervalle de confiance, FOLFIRI = irinotecan plus perfusion de 5-FU/AF, ORR = *objective response rate*, taux de réponses objectives (patients avec réponse complète ou réponse partielle), OS = *overall survival time*, durée de survie globale, PFS = *progression-free survival time*, durée de survie sans progression

Dans la population avec gène KRAS de type sauvage de l'étude CALGB/SWOG 80405 (n = 1 137), la supériorité du cetuximab plus chimiothérapie par rapport au bévacizumab plus chimiothérapie n'a pas été démontrée.

- CA225006 : cette étude randomisée, menée chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique ayant reçu initialement une association d'oxaliplatine plus fluoropyrimidine pour leur maladie métastatique, a comparé l'association de cetuximab et d'irinotecan (648 patients) avec l'irinotecan en monothérapie (650 patients). Suite à la progression de la maladie, un traitement par des agents ciblant l'EGFR a été instauré chez 50% des patients du groupe sous irinotecan seul.

Dans la population globale, quel que soit le statut du gène KRAS, les résultats obtenus pour l'association de cetuximab et d'irinotecan (648 patients) par comparaison avec l'irinotecan seul (650 patients) ont été les suivants : durée médiane de survie globale (OS *overall survival time*) 10,71 contre 9,99 mois (HR 0,98), durée médiane de survie sans progression (PFS *progression-free survival time*) 4,0 contre 2,6 mois (HR 0,69) et taux de réponses objectives (ORR *objective response rate*) 16,4 % contre 4,2 %.

En ce qui concerne le statut du gène KRAS, des échantillons tumoraux n'ont pu être obtenus que chez 23 % des patients (300 sur 1298). Dans la population de patients chez lesquels le statut du gène KRAS a été évalué, 64 % des patients (192) présentaient des tumeurs avec gène KRAS de type sauvage et 108 patients des tumeurs avec mutations du gène KRAS. Compte tenu de ces données et puisqu'aucun examen indépendant des résultats de l'imagerie n'a été mené, les résultats concernant le statut mutationnel sont considérés comme non interprétables.

- EMR 62 202-007 : cette étude randomisée, menée chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique après échec d'un traitement à base d'irinotecan pour leur maladie métastatique (dernier traitement avant l'entrée dans l'étude), a comparé l'association de cetuximab et d'irinotecan (218 patients) avec le cetuximab en monothérapie (111 patients).

Par rapport au cetuximab en monothérapie, l'association du cetuximab à l'irinotecan a réduit le risque global de progression de la maladie de 46% et

a significativement augmenté le taux de réponses objectives. Lors de l'étude randomisée, l'amélioration de la durée de survie globale n'a pas atteint un niveau statistiquement significatif ; cependant, en phase de suivi, près de 50% des patients sous cetuximab en monothérapie ont reçu une association de cetuximab et d'irinotecan après progression de la maladie, ce qui pourrait avoir influencé la durée de survie globale.

Cetuximab en monothérapie

- CA225025 : cette étude randomisée, menée chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique ayant reçu antérieurement un traitement à base d'oxaliplatine, d'irinotecan et de fluoropyrimidine pour leur maladie métastatique, a comparé l'ajout de cetuximab en monothérapie au traitement symptomatique optimal (BSC, *best supportive care*) (287 patients) avec le BSC seul (285 patients). Sur l'ensemble de la population des patients pour lesquels le statut du gène KRAS était évaluable, 58% présentaient des tumeurs avec gène KRAS de type sauvage.

Les données d'efficacité générées par cette étude sont résumées dans le tableau suivant :

	Patients avec gène KRAS de type sauvage		**Patients avec gène KRAS muté**	
Variable/ statistique	**Cetuximab plus BSC**	**BSC**	**Cetuximab plus BSC**	**BSC**
	(N = 117)	**(N = 113)**	**(N = 81)**	**(N = 83)**
OS				
mois, médiane	9,5	4,8	4,5	4,6
(IC 95%)	(7,7; 10,3)	(4,2; 5,5)	(3,8; 5,6)	(3,6; 5,5)
Hazard Ratio (IC 95%)	0,552 (0,408; 0,748)		0,990 (0,705; 1,389)	
Valeur de p	<0,0001		0,9522	
PFS				
mois, médiane	3,7	1,9	1,8	1,8
(IC 95%)	(3,1; 5,1)	(1,8; 2,0)	(1,7; 1,8)	(1,7; 1,8)
Hazard Ratio (IC 95%)	0,401 (0,299; 0,536)		1,002 (0,732; 1,371)	
Valeur de p	<0,0001		0,9895	
ORR				
%	12,8	0	1,2	0
(IC 95%)	(7,4; 20,3)	(-)	(0,0; 6,7)	(-)
Valeur de p	<0,001		0,314	

BSC = *best supportive care,* traitement symptomatique optimal, IC = intervalle de confiance, ORR = *objective response rate*, taux de réponses objectives (patients avec réponse complète ou réponse partielle), OS = *overall survival time*, durée de survie globale, PFS = *progression-free survival time*, durée de survie sans progression

Cancer colorectal métastatique avec une mutation BRAF V600E

Cetuximab en association avec l'encorafénib – étude ARRAY-818-302 (BEACON)

Le cetuximab en association avec l'encorafénib a été évalué dans une étude en ouvert, multicentrique, randomisée, contrôlée contre comparateur actif (ARRAY 818-302 BEACON CRC). Pour être éligibles, les patients devaient présenter un cancer colorectal métastatique avec mutation BRAF V600E ayant progressé après 1 ou 2 traitement(s) antérieur(s). Les patients inclus pouvaient recevoir le cetuximab conformément aux indications approuvées localement en fonction du statut RAS de la tumeur. L'utilisation antérieure d'inhibiteurs de RAF, d'inhibiteurs de MEK ou d'inhibiteurs de l'EGFR était interdite. La randomisation a été stratifiée en fonction de l'indice de performance ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), de l'utilisation antérieure d'irinotécan et de la formulation du cetuximab.

Au total, 665 patients ont été randomisés (1:1:1) en vue de recevoir le cetuximab en association avec l'encorafénib à 300 mg par jour par voie orale (n = 220) ou le cetuximab en association avec l'encorafénib à 300 mg par jour par voie oral et le binimétinib à 45 mg deux fois par jour par voie orale (n = 224) ou le traitement du groupe contrôle (cetuximab avec irinotécan ou cetuximab avec irinotécan/5-fluorouracil/acide folinique [FOLFIRI] ; n = 221). Le traitement a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Les critères d'évaluation de l'efficacité étaient la survie globale (OS) et le taux de réponses objectives (ORR), évalués par un comité d'évaluation centralisé indépendant en aveugle (*blinded independant central review committee,* BIRC), en comparant le cetuximab associé à l'encorafénib à 300 mg par rapport au traitement du groupe contrôle. Les autres variables d'efficacité sont résumées dans le tableau ci-dessous.

L'âge médian des patients était de 61 ans (intervalle : 26 à 91 ans), 47 % étaient de sexe masculin et 83 % étaient blancs. Par ailleurs, 51 % des patients présentaient un indice de performance ECOG de 0 à l'inclusion et 51 % avaient reçu auparavant de l'irinotécan. À l'inclusion, 46,8 % des patients présentaient une atteinte tumorale au niveau d'au moins 3 organes.

La durée médiane d'exposition a été de 3,2 mois chez les patients traités par le cetuximab en association avec l'encorafénib à 300 mg et de 1,4 mois chez les patients traités par cetuximab/irinotécan ou cetuximab/FOLFIRI (groupe contrôle). Chez les patients traités par l'association de cetuximab et d'encorafénib à 300 mg, la dose intensité relative (IDR) médiane a été de 98 % pour l'encorafénib et de 93,5 % pour le cetuximab. Dans le groupe contrôle, l'IDR médiane a été de 85,4 % pour le cetuximab, 75,7 % pour l'irinotécan et, dans le sous-groupe de patients ayant reçu l'acide folinique et le 5-FU, l'IDR médiane a été respectivement de 75,2 % et 75 %.

Une amélioration statistiquement significative de l'OS, de l'ORR et de la PFS a été mise en évidence avec le cetuximab en association avec l'encorafénib à 300 mg par comparaison avec le groupe contrôle. Les résultats relatifs à l'efficacité sont résumés dans le tableau et les figures ci-dessous.

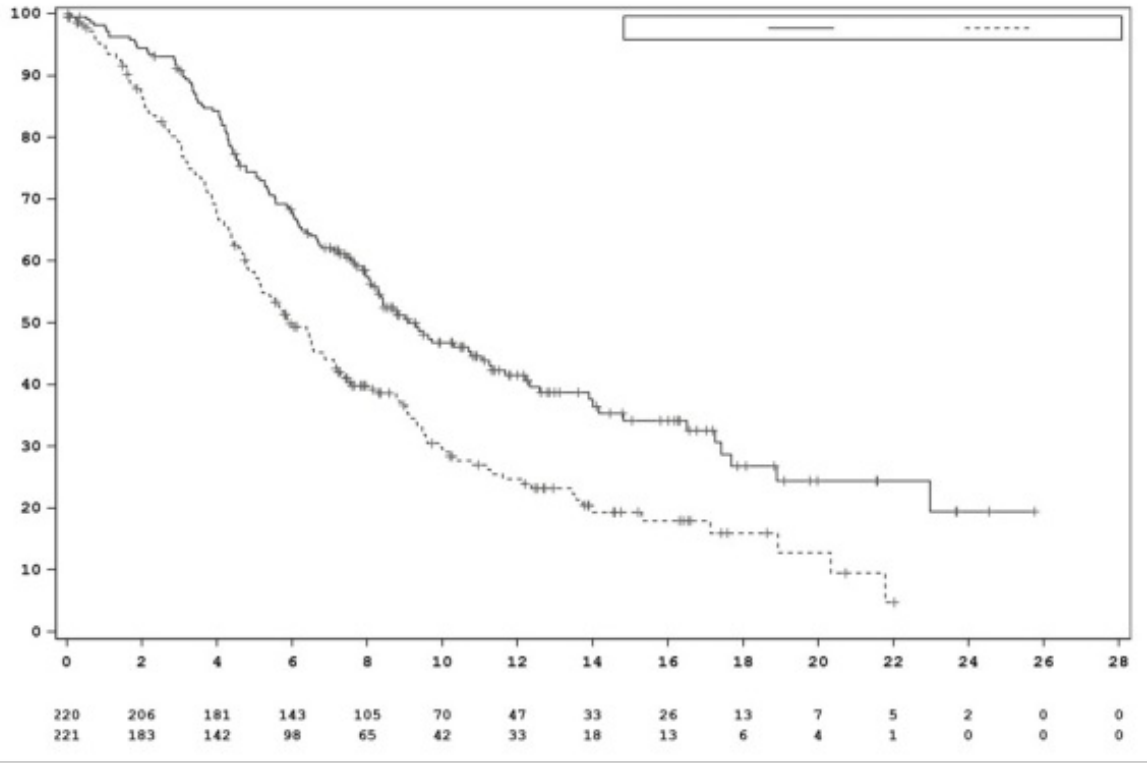
Étude ARRAY-818-302 BEACON CRC : données d'efficacité

	Cetuximab avec encorafénib	**Cetuximab avec irinotécan ou cetuximab avec FOLFIRI (groupe contrôle)**
Date limite : 11 février 2019 (analyse primaire)		
ORR (évalué par le BIRC)		
Nombre de patients[e]	113	107
ORR n (%) (IC à 95 %)[f]	23 (20,4) (13,4 ; 29,0)	2 (1,9) (0,2 ; 6,6)
Valeur de p[b,d,g]	< 0,0001	
PFS (évaluée par le BIRC)		
Nombre de patients[a]	220	221
Nombre d'événements (%)	133 (60,5)	128 (57,9)
PFS médiane, mois (IC à 95 %)	4,2 (3,7 ; 5,4)	1,5 (1,5 ; 1,7)
HR (IC à 95 %)[b,c] Valeur de p[b,d]	0,40 (0,30 ; 0,55 < 0,0001	
Analyse actualisée, date limite : 15 août 2019		
OS		
Nombre de patients[a]	220	221
Nombre d'événements (%)	128 (58,2)	157 (71,0)
Médiane, mois (IC à 95 %)	9,3 (8,0 ; 11,3)	5,9 (5,1 ; 7,1)
HR (IC à 95 %)[b] (comparé au groupe contrôle) Valeur de p[b,d,h]	0,61 (0,48 ; 0,77) < 0,0001	
Durée médiane de suivi, mois (IC à 95 %)	12,3 (11,1 ; 14,1)	12,9 (10,9 ; 14,6)

IC = intervalle de confiance ; HR = hazard ratio ; ORR = *overall response rate,* taux de réponses objectives ; OS = *overall survival,* survie globale
[a] Étude randomisée de phase III, ensemble d'analyse intégral
[b] Stratification en fonction de l'indice de performance ECOG, de la source du cetuximab et de l'utilisation antérieure d'irinotécan, lors de la randomisation
[c] IC répétés obtenus à l'aide de la méthode de Lan-DeMets avec des limites de type O'Brien-Fleming en association avec la fraction d'informations observées lors de l'analyse intermédiaire
[d] Unilatérale
[e] Parmi les 331 premiers patients randomisés

f Méthode de Clopper-Pearson
g Test de Cochran-Mantel-Haenszel
h Valeur de p nominale

Étude ARRAY-818-302 BEACON CRC : courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (date limite : 15 août 2019)



Cetuximab en association avec l'encorafénib et FOLFOX – étude C4221015 (BREAKWATER)

Le cetuximab en association avec l'encorafénib et mFOLFOX6 a été évalué dans une étude en ouvert, multicentrique, randomisée, contrôlée contre comparateur actif (BREAKWATER). Pour être éligibles, les patients devaient présenter un cancer colorectal métastatique MSS/pMMR (sauf dans le cas des patients avec statut dMMR ou MSI-H confirmé se trouvant dans l'impossibilité de recevoir un inhibiteur de point de contrôle immunitaire), avec gène RAS de type sauvage, avec mutation BRAF V600E, non traité précédemment. Les principaux autres critères d'éligibilité comprenaient l'absence de traitement systémique antérieur dans le contexte d'une maladie métastatique, l'absence de traitement antérieur par un inhibiteur sélectif de BRAF ou d'un inhibiteur de l'EGFR, une tumeur ne présentant pas une instabilité élevée des microsatellites (MSI-H) ou un déficit des mécanismes de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) sauf si le patient n'était pas éligible à un traitement par inhibiteurs de points de contrôle immunitaires, une tumeur ne présentant pas de mutation du gène RAS ou dont le statut mutationnel RAS n'était pas connu, et un indice de performance ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 0-1. La randomisation a été stratifiée en fonction de l'indice de performance ECOG (0 ou 1) et de la région (États-Unis/Canada ou Europe ou reste du monde).
Les patients inclus chez lesquels la présence d'un gène RAS de type sauvage a été confirmée ont pu recevoir le cetuximab et mFOLFOX6. L'utilisation antérieure d'inhibiteurs de BRAF ou de l'EGFR n'était pas autorisée. La randomisation a été stratifiée en fonction de l'indice de performance ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) et de la région.

Les patients ont été initialement randomisés selon un rapport de 1:1:1 dans les groupes de traitement suivants, puis selon un rapport de 1:1 une fois le recrutement dans le groupe cetuximab + encorafénib interrompu (158 patients) :

- cetuximab à 500 mg/m^2 en perfusion IV toutes les 2 semaines en association avec l'encorafénib à 300 mg une fois par jour par voie orale (groupe cetuximab + encorafénib)
- cetuximab à 500 mg/m^2 en perfusion IV toutes les 2 semaines en association avec l'encorafénib à 300 mg une fois par jour par voie orale et mFOLFOX6 toutes les 2 semaines (groupe cetuximab + encorafénib + mFOLFOX6)
- mFOLFOX6 (toutes les 2 semaines), ou FOLFOXIRI (toutes les 2 semaines), ou CAPOX (toutes les 3 semaines), dans chaque cas avec ou sans bévacizumab (administré conformément aux instructions du RCP)

Le traitement mFOLFOX6 comprenait de l'oxaliplatine à 85 mg/m^2, de la leucovorine à 400 mg/m^2, du 5-FU à 400 mg/m^2 en bolus IV, puis du 5-FU à 2 400 mg/m^2 en perfusion IV continue sur 46-48 heures ; le traitement CAPOX comprenait de l'oxaliplatine à 130 mg/m^2 en perfusion IV et de la capécitabine à 1 000 mg/m^2 en comprimé oral deux fois par jour les jours 1 à 14 ; le traitement FOLFOXIRI comprenait de l'irinotécan à 165 mg/m^2, de l'oxaliplatine à 85 mg/m^2, de la leucovorine à 400 mg/m^2, du 5-FU à 2 400 ou 3 200 mg/m^2 (conformément aux normes de soins locales) en perfusion IV continue sur 46-48 heures.

Le traitement a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie, jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable, jusqu'au retrait du consentement, jusqu'à ce que le patient soit perdu de vue ou jusqu'à son décès. Seuls les résultats obtenus pour le protocole thérapeutique approuvé (cetuximab en association avec l'encorafénib et mFOLFOX6) sont décrits ci-dessous.

Les critères d'évaluation principaux de l'efficacité étaient la survie sans progression (PFS) et le taux de réponses objectives (ORR) évalués par le BICR. Les variables supplémentaires d'évaluation de l'efficacité incluaient la survie globale (OS) et la durée de réponse (DoR) évaluées par le BICR. L'OS et la PFS ont été évaluées chez l'ensemble des patients randomisés. L'ORR et la DoR ont été évalués dans le sous-groupe des 110 premiers patients randomisés dans chaque groupe.

Au total, 236 patients ont été randomisés dans le groupe cetuximab + encorafénib + mFOLFOX6 et 243 dans le groupe contrôle. Parmi ces patients, l'âge médian était de 61 ans, 50 % étaient de sexe féminin, 60 % étaient blancs, 37 % étaient asiatiques, 0,4 % avaient des origines ethniques multiples, 0,2 % étaient noirs ou afro-américains et chez 2,5 %, l'origine ethnique n'avait pas été rapportée. Douze pour cent (12 %) des patients étaient hispaniques ou latino-américains, 81 % n'étaient ni hispaniques ni latino-américains et chez 7 %, l'information n'avait pas été rapportée. Cinquante-quatre pour cent (54 %) des patients présentaient un indice de performance ECOG de 0 à l'inclusion.

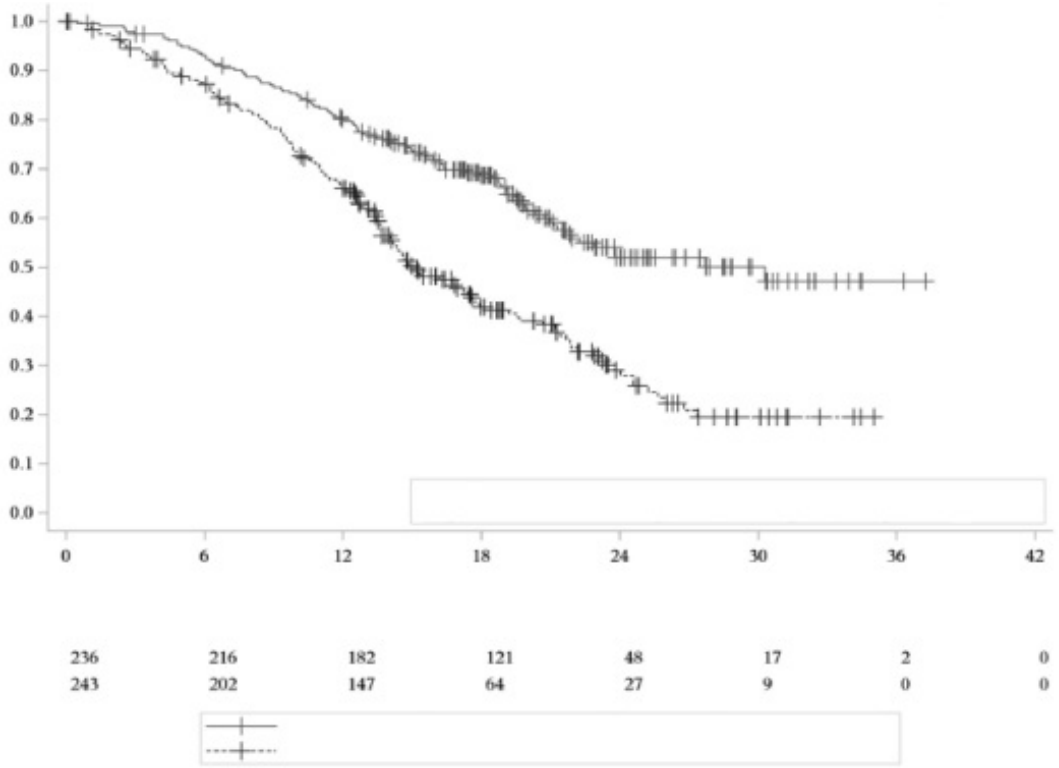
Une amélioration statistiquement significative de la PFS, de l'ORR et de l'OS a été mise en évidence avec le cetuximab en association avec l'encorafénib et mFOLFOX6 par comparaison avec le comparateur actif. Les résultats relatifs à l'efficacité sont résumés dans le tableau et les figures ci-dessous.

Étude C4221015 : résultats relatifs à l'efficacité

	Cetuximab avec encorafénib et mFOLFOX6	**mFOLFOX6, FOLFOXIRI ou CAPOX, dans chaque cas avec ou sans bévacizumab (groupe contrôle)**
Date limite : 22 décembre 2023 (analyse primaire de l'ORR)		
ORR (évalué par le BIRC)		
Nombre de patients[a]	110	110
ORR n (%) (IC à 95 %)	67 (60,9) (51,6 ; 69,5)	44 (40,0) (31,3 ; 49,3)
Valeur de p[b,c,d]	0,0008	
Date limite : 6 janvier 2025 (analyse primaire de la PFS)		
PFS (évaluée par le BIRC)		
Nombre de patients[e]	236	243
Nombre d'événements (%)	122 (51,7)	132 (54,3)
PFS médiane, mois (IC à 95 %)	12,8 (11,2 ; 15,9)	7,1 (6,8 ; 8,5)
HR (IC à 95 %)[c,d, f, g] Valeur de p[d,e]	0,53 (0,41 ; 0,68) < 0,0001	
OS		
Nombre de patients[e]	236	243
Nombre d'événements (%)	94 (39,8)	148 (60,9)
OS médiane, mois (IC à 95 %)	30,3 (21,7 ; NE)	15,1 (13,7 ; 17,7)
HR (IC à 95 %)[c,d, f, g] Valeur de p[d,e]	0,49 (0,38 ; 0,63) < 0,0001	
Durée médiane de suivi, mois (IC à 95 %)	21,8 (20,4 ; 23,4)	22,2 (18,9 ; 23,5)

[a] ORR évaluée dans le sous-groupe de l'ensemble d'analyse intégral
[b] Valeur de p basée sur le test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)
[c] Stratification en fonction de l'indice de performance ECOG à la randomisation et de la région géographique lors de la randomisation
[d] Unilatérale
[e] Étude de phase III randomisée, ensemble d'analyse intégral
[f] Hazard ratio basé sur le modèle de Cox à risques proportionnels ; dans le cadre des risques proportionnels, un hazard ratio < 1 indique une réduction du rapport de risque en faveur du traitement EC + mFOLFOX6 par comparaison avec le groupe contrôle
[g] Valeur de p issue du test du log-rank
BIRC = *blinded independent central review committee* (comité d'évaluation centralisé indépendant en aveugle) ; IC = intervalle de confiance ; CR = *complete response* (réponse complète) ; HR = hazard ratio ; NE = non estimable ; ORR = *objective response rate* (taux de réponses objectives) ; OS = *overall survival* (survie globale) ; PFS = *progression free survival* (survie sans progression) ; PR = *partial response* (réponse partielle) ; SD = *stable disease* (maladie stable)

Étude C4221015 : courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (date limite : 6 janvier 2025)



Carcinome épidermoïde de la tête et du cou

La détection par immunohistochimie de l'expression d'EGFR n'a pas été réalisée étant donné que plus de 90% des patients atteints de carcinome épidermoïde de la tête et du cou présentent des tumeurs exprimant l'EGFR.

Cetuximab en association avec la radiothérapie en cas de maladie localement avancée

- EMR 62 202-006 : cette étude randomisée, menée chez des patients atteints de carcinome épidermoïde localement avancé de la tête et du cou, a comparé l'association du cetuximab et de la radiothérapie (211 patients) à la radiothérapie seule (213 patients). Le cetuximab était commencé une semaine avant la radiothérapie et était administré aux doses décrites à la rubrique 4.2 jusqu'à la fin de la période de radiothérapie.

Les données d'efficacité générées par cette étude sont résumées dans le tableau suivant :

Variable/ statistique	Radiothérapie plus cetuximab (N = 211)	Radiothérapie seule (N = 213)
Contrôle locorégional		
mois, médiane (IC 95%)	24,4 (15,7 ; 45,1)	14,9 (11,8 ; 19,9)
Hazard Ratio (IC 95%)	0,68 (0,52 ; 0,89)	
Valeur de p	0,005	
OS		
mois, médiane (IC 95%)	49,0 (32,8 ; 69,5+)	29,3 (20,6 ; 41,4)
Hazard Ratio (IC 95%)	0,73 (0,56 ; 0,95)	
Valeur de p	0,018	
suivi médian, mois	60,0	60,1
Taux OS à 1 an, % (IC 95%)	77,6 (71,4 ; 82,7)	73,8 (67,3 ; 79,2)
Taux OS à 2 ans, % (IC 95%)	62,2 (55,2 ; 68,4)	55,2 (48,2 ; 61,7)
Taux OS à 3 ans, % (IC 95%)	54,7 (47,7 ; 61,2)	45,2 (38,3 ; 51,9)
Taux OS à 5 ans, % (IC 95%)	45,6 (38,5 ; 52,4)	36,4 (29,7 ; 43,1)

IC = intervalle de confiance, OS = *overall survival time*, durée de survie globale, un + indique que la limite supérieure n'a pas atteinte le seuil

Les patients avec un bon pronostic, indiqué par le stade de la tumeur, l'index de performance de Karnofsky (KPS) et l'âge, ont bénéficié de manière plus distincte de la radiothérapie quand le cetuximab y était ajouté. Aucun bénéfice clinique n'a été démontré dans les patients avec KPS ≤ 80 et agés de 65 ans et plus.

L'utilisation de cetuximab en association avec une chimio-radiothérapie n'a pas été étudiée de manière adéquate jusqu'à présent. Ainsi, un rapport bénéfice/risque n'a pas encore été établi pour cette combinaison.

Cetuximab en association avec la chimiothérapie à base de sels de platine en cas de maladie récidivante et/ou métastatique

- EMR 62-202-002 : cette étude randomisée, menée chez des patients atteints de carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant et/ou métastatique n'ayant pas reçu antérieurement de chimiothérapie pour traiter cette maladie, a comparé l'association de cetuximab et de cisplatine ou de carboplatine plus une perfusion de 5-fluoro-uracile (222 patients) à cette même chimiothérapie administrée seule (220 patients). Le traitement du groupe sous cetuximab était composé d'un maximum de 6 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine en association avec le cetuximab, suivis d'un traitement d'entretien par le cetuximab jusqu'à progression de la maladie.

Les données d'efficacité générées par cette étude sont résumées dans le tableau suivant :

Variable/ statistique	Cetuximab plus CTX (N = 222)	CTX (N = 220)
OS		
mois, médiane (IC 95%)	10,1 (8,6 ; 11,2)	7,4 (6,4 ; 8,3)
Hazard Ratio (IC 95%)	0,797 (0,644 ; 0,986)	
Valeur de p	0,0362	
PFS		
mois, médiane (IC 95%)	5,6 (5,0 ; 6,0)	3,3 (2,9 ; 4,3)
Hazard Ratio (IC 95%)	0,538 (0,431 ; 0,672)	
Valeur de p	< 0,0001	
ORR		
% (IC 95%)	35,6 (29,3 ; 42,3)	19,5 (14,5 ; 25,4)
Valeur de p	0,0001	

IC = intervalle de confiance, CTX = chimiothérapie à base de sels de platine, ORR = *objective response rate*, taux de réponses objectives, OS = *overall survival time*, durée de survie globale, PFS = *progression-free survival time*, durée de survie sans progression

Les patients avec un bon pronostic, indiqué par le stade de la tumeur, l'index de performance de Karnofsky (KPS) et l'âge, ont bénéficié de manière plus distincte de la chimiothérapie à base de sels de platine quand le cetuximab y était ajouté. Contrairement à la durée de survie sans progression, aucun bénéfice n'a été démontré en termes de durée de survie globale chez les patients avec KPS ≤ 80 et âgés de 65 ans et plus.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le cetuximab dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans les indications : adénocarcinome du côlon et du rectum, carcinome épithélial oropharyngé, laryngé ou de la cavité nasale (à l'exception du carcinome du nasopharynx et du lymphoépithéliome, voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du cetuximab a été étudiée dans les études cliniques, lorsque le cetuximab était administré en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie ou une radiothérapie concomitante. Les perfusions intraveineuses de cetuximab ont montré une pharmacocinétique dose-dépendante à des doses hebdomadaires comprises entre 5 et 500 mg/m² de surface corporelle.

Lorsque le cetuximab était administré à la dose initiale de 400 mg/m² de surface corporelle, le volume moyen de distribution était approximativement équivalent à l'espace vasculaire (2,9 L/m² avec un intervalle de 1,5 à 6,2 L/m²). La C_{max} moyenne (± écart-type) était de 185±55 microgrammes par mL. La clairance moyenne était de 0,022 L/h par m² de surface corporelle. Le cetuximab a une longue demi-vie d'élimination avec des valeurs comprises entre 70 et 100 heures.

Lorsque le cetuximab était administré suivant le schéma d'administration une fois par semaine (dose de charge de 400 mg/m² suivie d'une dose hebdomadaire de 250 mg/m²), les concentrations sériques du cetuximab atteignaient des niveaux stables au bout de trois semaines de cetuximab en monothérapie. Les concentrations moyennes maximales du cetuximab étaient de 155,8 microgrammes par mL à la semaine 3 et de 151,6 microgrammes par mL à la semaine 8, tandis que les concentrations moyennes minimales correspondantes étaient respectivement de 41,3 et 55,4 microgrammes par mL. Dans une étude du cetuximab administré en association avec l'irinotecan, les taux moyens de cetuximab étaient de 50,0 microgrammes par mL à la semaine 12 et de 49,4 microgrammes par mL à la semaine 36.

Lorsque le cetuximab était administré suivant le schéma d'administration une fois toutes les deux semaines (500 mg/m² une fois toutes les deux semaines), les concentrations sériques atteignaient des niveaux stables au bout de cinq semaines de cetuximab en monothérapie. La concentration moyenne maximale du cetuximab était de 297 microgrammes par mL à la semaine 5, et la concentration moyenne minimale correspondante était de 31,0 microgrammes par mL.

Différentes voies pouvant contribuer au métabolisme des anticorps ont été décrites. Toutes ces voies impliquent la biodégradation de l'anticorps en molécules plus petites, c'est-à-dire en peptides de petite taille ou en acides aminés.

Pharmacocinétique des populations particulières

Les analyses pharmacocinétiques de population ont montré que la race, l'âge, le sexe ou l'état rénal ou hépatique n'avaient aucun effet cliniquement pertinent sur les caractéristiques pharmacocinétiques du cetuximab. Une relation a été observée entre le sexe et l'exposition au médicament, avec une exposition plus élevée chez les femmes ; toutefois, cette différence n'a pas été jugée cliniquement pertinente.

D'après l'analyse pharmacocinétique de population, l'insuffisance rénale légère (ClCr ≥ 60 et < 90 mL/min) ou modérée (ClCr ≥ 30 et < 60 mL/min) n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du cetuximab par comparaison avec les sujets présentant une fonction rénale normale (ClCr ≥ 90 mL/min). Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. La pharmacocinétique du cetuximab n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (ClCr ≥ 15 et < 30 mL/min) ou d'une insuffisance rénale terminale.
D'après l'analyse pharmacocinétique de population, l'insuffisance hépatique légère, telle que définie par le NCI-ODWG, n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du cetuximab par comparaison avec les sujets présentant une fonction hépatique normale. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère. Les effets de l'insuffisance hépatique modérée ou sévère, telle que définie selon les critères du NCI-ODWG, sur la pharmacocinétique du cetuximab n'ont pas été évalués.

Population pédiatrique

Dans une étude de phase I portant sur des patients pédiatriques (1-18 ans) souffrant de tumeurs solides réfractaires, le cetuximab a été administré en association avec l'irinotecan. Les résultats pharmacocinétiques étaient comparables à ceux constatés chez les adultes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les altérations cutanées fonction de la dose, apparaissant à partir de doses équivalentes à celles utilisées chez l'être humain, ont constitué la principale constatation effectuée lors des études de toxicité chez le singe Cynomolgus (une étude de toxicité après administration chronique répétée et une étude du développement embryo-fœtal).

L'étude de toxicité embryo-fœtale chez le singe Cynomolgus n'a mis en évidence aucun signe de tératogénicité. Cependant, en fonction de la dose, une incidence accrue des avortements a été observée.

Les données non cliniques sur la génotoxicité et la tolérance locale en cas d'administration fortuite par des voies autres que la voie intraveineuse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Chez l'animal, aucune étude spécifique n'a été réalisée pour étudier le potentiel carcinogène du cetuximab, ni pour déterminer ses effets sur la fertilité chez le mâle et la femelle.

Aucune étude de toxicité après co-administration du cetuximab et de médicaments chimiothérapeutiques n'a été réalisée.

Aucune donnée non clinique concernant les effets du cetuximab sur la cicatrisation n'est disponible à ce jour. Cependant, sur des modèles précliniques de cicatrisation, on a montré que des inhibiteurs sélectifs de la tyrosine kinase EGFR retardent la cicatrisation.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Glycine
Polysorbate 80
Acide citrique monohydraté
Hydroxyde de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation d'Erbitux 5 mg/mL a été démontrée pendant 48 heures à 25°C, à condition que la solution soit préparée comme décrit à la rubrique 6.6.

Erbitux ne contient aucun conservateur antimicrobien ou agent bactériostatique. Sur le plan microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après ouverture. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures entre 2 et 8°C, excepté si l'ouverture a été faite dans des conditions d'asepsie validées et contrôlées.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Pour les conditions de conservation après ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

20 mL ou 100 mL de solution en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc halobutyle) et d'une capsule (aluminium/polypropylène).
Boîte de 1 flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Erbitux peut être administré à l'aide d'un goutte-à-goutte, d'une pompe à perfusion ou d'une pompe à seringue. Une ligne de perfusion séparée doit être utilisée pour la perfusion, et la ligne doit être rincée avec une solution injectable stérile de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) à la fin de la perfusion.

Erbitux 5 mg/mL est compatible

- avec les poches en polyéthylène (PE), en éthyl vinyl acétate (EVA) ou en chlorure de polyvinyle (PVC),
- avec les nécessaires de perfusion en polyéthylène (PE), en polyuréthane (PUR), en éthyl vinyl acétate (EVA), en thermoplastique polyoléfine (TP) ou en chlorure de polyvinyle (PVC),
- avec les seringues en polypropylène (PP) pour pompe à seringue.

Il faut veiller à garantir une manipulation aseptique lors de la préparation de la perfusion.

Erbitux 5 mg/mL doit être préparé de la manière suivante :

- Pour une administration avec une pompe à perfusion ou un goutte-à-goutte (dilué avec une solution stérile de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%)) : Prendre une poche à perfusion de solution stérile de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) de taille appropriée. Calculer le volume d'Erbitux nécessaire. Retirer de la poche à perfusion le volume correspondant de solution de chlorure de sodium au moyen d'une seringue stérile appropriée munie d'une aiguille adaptée. Prendre une seringue stérile appropriée et fixer une aiguille adaptée. Prélever le volume nécessaire d'Erbitux du flacon. Transférer Erbitux dans la poche à perfusion préparée. Répéter cette opération jusqu'à atteindre le volume calculé. Raccorder la ligne de perfusion et l'amorcer avec Erbitux dilué avant de commencer la perfusion. Utiliser un goutte-à-goutte ou une pompe à perfusion pour l'administration. Régler et contrôler la vitesse de la manière expliquée à la rubrique 4.2.

- Pour une administration avec une pompe à perfusion ou un goutte-à-goutte (non dilué) : Calculer le volume d'Erbitux nécessaire. Prendre une seringue stérile appropriée (minimum 50 mL) et fixer une aiguille adaptée. Prélever le volume nécessaire d'Erbitux du flacon. Transférer Erbitux dans un récipient ou un sac stérile sous vide. Répéter cette opération jusqu'à atteindre le volume calculé. Raccorder la ligne de perfusion et l'amorcer avec Erbitux avant de commencer la perfusion. Régler et contrôler la vitesse de la manière expliquée à la rubrique 4.2.

- Pour une administration avec une pompe à seringue : Calculer le volume d'Erbitux nécessaire. Prendre une seringue stérile appropriée et fixer une aiguille adaptée. Prélever le volume nécessaire d'Erbitux du flacon. Retirer l'aiguille et placer la seringue dans la pompe à seringue. Relier la ligne de perfusion à la seringue, régler et contrôler la vitesse de la manière expliquée à la section 4.2 et commencer la perfusion après avoir amorcé la ligne avec Erbitux ou avec une solution stérile de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%). Si nécessaire, répéter cette opération jusqu'à ce que le volume calculé soit perfusé.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/281/003
EU/1/04/281/005

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 29/06/2004
Date du dernier renouvellement : 17/06/2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

06/2026

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu.