

INDICATIONS AMM

Lien [RCP Erbitux® \(EPAR/EMA\)](#)

- **Cancer colorectal métastatique (CCRm) avec gène RAS de type sauvage** exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR)

*La détermination par un laboratoire expérimenté utilisant une méthode d'analyse validée, **du statut mutationnel RAS de type sauvage (exons 2, 3 et 4 du KRAS et du NRAS) impérative avant l'instauration du traitement.***

► **Stratégie de la prise en charge du cancer colorectal** Thésaurus de cancérologie digestive SNFGE (21/07/2022) et recommandations ESMO 07/2016.

❖ **En association avec une chimiothérapie à base d'irinotécan**

AMM européenne ■ **29/06/2004** (CCRm EGFR+ en association à l'irinotecan après échec d'une chimiothérapie à base d'irinotecan)
■ **17/07/2008** (CCRm EGFR+, **KRAS sauvage en association à une chimiothérapie**)
■ **23/06/2011** (CCRm EGFR+, KRAS sauvage en association à une chimiothérapie à base d'irinotecan)
■ **18/12/2013** (CCRm EGFR+, **RAS (KRAS et NRAS) sauvage** en association à une chimiothérapie à base d'irinotecan)

Avis de la transparence ■ **16/03/2005 ; 13/05/2009 ; 18/07/2012 ; 02/12/2015**

Agrément aux collectivités ■ **29/04/2005** (ancienne forme à 2 mg/ml), **03/08/2007** (formes 5 mg/ml)

Liste en sus ■ **10/05/2005** (ancienne forme à 2 mg/ml), **29/08/2007** (formes 5 mg/ml)

Avis de 2005 : **SMR important** en 1^{ère}, 2^{ème} ligne et plus / **ASMR V** : en 1^{ère} et 2^{ème} ligne, associé à chimiothérapie standard. Pas d'amélioration par rapport à la prise en charge habituelle.

Avis de 2009 : **SMR important** en 1^{ère}, 2^{ème} ligne et plus / **ASMR V** en 1^{ère} et 2^{ème} ligne en association à une chimiothérapie par rapport à la prise en charge habituelle.

Avis de 2015 : **Le SMR reste important et la restriction d'utilisation** aux patients atteints de CCRm avec un statut RAS (KRAS et N-RAS) non muté dans le cadre d'une stratégie stratifiée, **n'est pas de nature à modifier les appréciations précédentes de la commission de la Transparence.**

Pertinence Clinique :

► **Etude BOND (EMR 62 202-007)** (Cunningham et al. 2004) : essai pivot européen de phase II ayant comparé le cetuximab en monothérapie (n=111) à l'association cetuximab-irinotécan (n=218) chez 329 patients présentant un CCRm exprimant l'EGFR et **ayant échappé à un traitement à base d'irinotécan**, l'association cetuximab-irinotécan a été plus efficace que le cetuximab seul en termes de taux de réponse objective (22,9 vs 10,8%) et de temps jusqu'à progression de la maladie (4,1 vs 1,5 mois). Aucun gain sur la survie globale n'a été montré.

► **Etude CRYSTAL (EMR 62 202-013)** (Van Cutsem et al. 2009; Van Cutsem et al. 2011): phase III, randomisée, ouverte, ayant évalué l'efficacité et la tolérance d'ERBITUX® + FOLFIRI vs FOLFIRI seul, chez 1198 patients ayant un CCRm exprimant l'EGFR, **non prétraités**. Le critère principal était la survie sans progression (SSP). La quasi-totalité des patients (97%) inclus présentaient un bon état général (score performance status de l'ECOG 0 à 1). La médiane de SSP a été de 8,9 mois (groupe ERBITUX® + FOLFIRI) vs 8,0 mois (groupe FOLFIRI seul) (p=0,0479). Une analyse post-hoc incluant les patients ayant une tumeur exprimant le gène KRAS a été réalisée. Chez les 348 patients (29% de la population de l'étude) ayant une tumeur KRAS sauvage, la médiane de SSP a été de 9,9 mois (groupe ERBITUX® + FOLFIRI) vs 8,7 mois (groupe FOLFIRI seul) (p=0,0167). Dans le sous-groupe de patients ayant une tumeur KRAS muté, la médiane de SSP n'a pas différé entre les 2 groupes. Les effets indésirables de grade 3-4 ont été **plus fréquents** dans le groupe ERBITUX® + FOLFIRI (réactions cutanées, réactions lors de la perfusion, diarrhées). Le bénéfice apporté par le

cetuximab est **limité aux patients dont la tumeur exprime le gène KRAS sauvage** (notamment en termes de taux de réponse tumoral).

► **Etude EPIC (étude CA225006) (Sobrero et al. 2008)** phase III, ouverte, randomisée, ayant évalué l'efficacité et la tolérance d'ERBITUX® + irinotécan vs irinotécan seul chez 1298 patients ayant un CCRm exprimant l'EGFR, **en échec à une chimiothérapie à base d'oxaliplatine + fluoropyrimidine**. Le critère principal était la survie globale. Environ 95% des patients inclus présentaient un bon état général (score performance status de l'ECOG 0 à 1). La médiane de survie globale **n'a pas différé** entre les 2 groupes. La médiane de SSP a été de 4 mois (groupe ERBITUX® + irinotécan) vs 2,6 mois (groupe irinotécan seul) (p < 0,0001). Le pourcentage de réponses globales a été de 16,4% (groupe ERBITUX® + irinotécan) vs 4,2% (groupe irinotécan seul) (p < 0,0001). Une analyse post-hoc incluant les patients ayant une tumeur exprimant le gène KRAS a été réalisée. Chez les 300 patients (23% de la population de l'étude) ayant une tumeur KRAS sauvage, aucune différence n'a été mise en évidence entre les 2 groupes (médiane de survie globale, SSP, taux de réponse).

► Revue Cochrane (Chan et al. 2017) évaluant l'efficacité et le profil d'EI des anti-EGFR chez les patients atteints d'un CCRm. Trente-trois essais randomisés incluant 15025 patients ont été identifiés dont 27 sur les anticorps monoclonaux (AcMo). L'ajout d'un AcMo anti-EGFR à la chimiothérapie standard ou en monothérapie associée aux soins de support augmente la survie sans progression (critère principal, niveau de preuve modéré à élevé), la survie globale (niveau de preuve élevé) et le taux de réponse (niveau de preuve modéré à élevé) mais pourrait augmenter la toxicité (diarrhées, rashs cutanés) chez les patients ayant une tumeur RAS/KRAS sauvage.

L'ajout d'un AcMo anti-EGFR au bevacizumab + chimiothérapie chez les patients présentant un CCRm KRAS sauvage ne présente pas d'intérêt clinique (niveau de preuve très faible) mais présente un risque accru de toxicité.

► **Autres publications reliées** : Chung KY et al, 2005 ; Karapetis SC et al, 2008 ; Rapports d'agences d'évaluation : National Horizon Scanning Center (NHSC) 2002.

En association au FOLFOX en 1^{ère} ligne

AMM européenne ■ **17/07/2008** (CCRm EGFR+, **KRAS sauvage en association à une chimiothérapie**)

■ **23/06/2011** (CCRm EGFR+, KRAS sauvage en association au **protocole FOLFOX**)

■ **13/01/2012** (CCRm EGFR+, KRAS sauvage, en association à une chimiothérapie à base de FOLFOX en **1^{ère} ligne de traitement**)

■ **18/12/2013** (CCRm EGFR+, **RAS (KRAS et NRAS) sauvage**, en association à une chimiothérapie à base de FOLFOX en **1^{ère} ligne de traitement**)

Avis de la transparence ■ **13/05/2009; 23/03/2011 ; 18/07/2012 ; 02/12/2015**

Agrément aux collectivités ■ **29/04/2005** (ancienne forme à 2 mg/ml), **03/08/2007** (formes 5 mg/ml)

Liste en sus ■ **10/05/2005** (ancienne forme à 2 mg/ml), **29/08/2007** (formes 5 mg/ml)

Avis de 2009 : SMR important en 1^{ère} ligne // **ASMR V** : en 1^{ère} et 2^{ème} ligne, associé à chimiothérapie standard. Pas d'amélioration par rapport à la prise en charge habituelle.

Avis de 2015 : Le SMR reste important et la restriction d'utilisation aux patients atteints de CCRm avec un statut RAS (KRAS et N-RAS) non muté dans le cadre d'une stratégie stratifiée, **n'est pas de nature à modifier les appréciations précédentes de la commission de la Transparence.**

Pertinence scientifique :

Des données (voir Assessment report CHMP), récapitulant l'ensemble des essais évaluant l'association, en 1^{ère} ligne de traitement, du cetuximab à une chimiothérapie à base d'oxaliplatine ont été présentées : au regard de ces données, le CHMP a recommandé de modifier l'indication antérieure « en association au FOLFOX4 » pour l'étendre au **FOLFOX** et uniquement pour la **1^{ère} ligne de traitement**, chez les patients dont la tumeur exprime un gène **KRAS sauvage**.

► Les données sont issues de 4 essais cliniques : **OPUS /EMR 62 202-047** (C. Bokemeyer et al. 2011; Carsten Bokemeyer et al. 2009) , **CAIRO2** (Tol et al. 2009), **NORDIC VII** (Tveit K et al, 2011) et **COIN** (Maughan et al. 2011).

Seul l'essai de phase II OPUS rapporte des résultats **favorables** pour des tumeurs exprimant le gène **KRAS de type sauvage**.

► Étude **COIN** (Maughan et al. 2011): phase III ouverte randomisée, chez 2 445 patients atteints d'un CCRm non prétraités, a comparé l'association cetuximab + oxaliplatine + fluoropyrimidine (5FU ou capécitabine) à oxaliplatine + fluoropyrimidine (5FU ou capécitabine) seule. Le critère principal était la survie globale. Cet essai n'a pas démontré de bénéfice à l'ajout du cetuximab à une chimiothérapie à base d'oxaliplatine, en traitement de 1^{ère} ligne du CCRm.

► Revue Cochrane (Chan et al. 2017) – Voir résumé plus haut

❖ **En monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotécan et en cas d'intolérance à l'irinotécan**

AMM ■ **17/07/2008** (CCRm EGFR+, **KRAS sauvage en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotécan et en cas d'intolérance à l'irinotécan**)

■ **18/12/2013** (CCRm EGFR+, **RAS (KRAS et NRAS) sauvage** en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotécan et en cas d'intolérance à l'irinotécan)

Avis de la transparence ■ **16/03/2005, 13/05/2009, 02/12/2015**

Agrément aux collectivités ■ **29/04/2005** (ancienne forme à 2 mg/ml), **03/08/2007** (formes 5 mg/ml)

Liste en sus ■ **10/05/2005** (ancienne forme à 2 mg/ml), **29/08/2007** (formes 5 mg/ml)

Avis de 2009 : **SMR important** en 2^{ème} ligne et plus // **ASMR V** : en monothérapie, après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine ou d'irinotécan par rapport au **traitement symptomatique seul**.

Pertinence scientifique :

► Étude **NCIC (CA225025)** (Jonker et al. 2007 ; Karapetis et al. 2008) : ouverte randomisée comparant ERBITUX® associé à un traitement symptomatique adapté (Best Supportive Care, BSC) à un traitement symptomatique adapté seul chez 572 patients ayant un CCRm exprimant l'EGFR, en échec à un traitement à base d'oxaliplatine, d'irinotécan et de fluoropyrimidine. Le critère **principal** était la **survie globale**. La médiane de survie globale a été de 6,1 mois (groupe ERBITUX®) vs 4,6 mois (groupe BSC seul) (p= 0,0046). La médiane de survie sans progression (SSP) n'a pas été différente entre les 2 bras (1,9 mois groupe ERBITUX® vs 1,8 mois groupe BSC seul). Une analyse post-hoc incluant les patients ayant une tumeur exprimant le gène KRAS a été réalisée. Chez les 230 patients ayant une tumeur **KRAS sauvage** (58%), la médiane de survie globale a été de 9,5 mois (bras ERBITUX®) vs 4,8 mois (bras BSC seul) (p<0,001) et la médiane de SSP a été de 3,7 mois (ERBITUX®) vs 1,9 mois (BSC seul) (p<0,001). Chez les patients dont la tumeur présentait des **mutations** du gène KRAS, le traitement par ERBITUX® n'a apporté **aucun bénéfice** (survie globale, SSP).

► Revue Cochrane (Chan et al. 2017) – Voir résumé plus haut

▪ **Carcinome épidermoïde localement avancé de la tête et du cou, en association avec la radiothérapie**

AMM ■ **29/03/2006**

Avis de la transparence ■ **18/10/2006**

Agrément aux collectivités ■ **29/04/2005** (ancienne forme à 2 mg/ml), **03/08/2007** (formes 5 mg/ml)

Liste en sus ■ **10/05/2005** (ancienne forme à 2 mg/ml), **29/08/2007** (formes 5 mg/ml)

SMR important, ASMR : modérée (niveau III) par rapport à la radiothérapie seule, chez les patients ne pouvant recevoir de traitement par radiochimiothérapie.

EMR 62 202-006 : cette étude randomisée a comparé l'association du cetuximab et de la radiothérapie (n=211) à la radiothérapie seule (n=213). 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 âgés 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.

Guide Inca/VADS, 12/2018

Pertinence scientifique : Bonner JA et al, 2004, 2006 (étude EMR 62202-006), 2010.

- **Carcinome épidermoïde de la tête et du cou, récidivant et/ou métastatique, en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine**

AMM ■ 24/11/2008

Dans le RCP de l'AMM, il est mentionné que 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 platine suivie d'un traitement d'entretien par le cetuximab jusqu'à progression de la maladie.

Avis de la transparence ■ 10/02/2010

Agrément aux collectivités ■ 29/04/2005 (ancienne forme à 2 mg/ml), 03/08/2007 (formes 5 mg/ml)

Liste en sus ■ 10/05/2005 (ancienne forme à 2 mg/ml), 29/08/2007 (formes 5 mg/ml)

SMR important, ASMR : modérée (niveau III) en association à une chimiothérapie à base de platine dans le traitement du carcinome épidermoïde des VADS récidivant et/ou métastatique.

EMR 62-202-002 : cette étude randomisée a comparé l'association de cetuximab et de cisplatine ou de carboplatine plus une perfusion de 5-fluoro-uracile (n=222) à cette même chimiothérapie administrée seule (n=220). 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 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.

Guide Inca/VADS, 12/2018

Pertinence scientifique : Vermorken JB et al, 2008 (étude EMR 62202-002 (EXTREME)) ; Humblet Y et al, 2004.

INDICATION AMM MIROIR

AMM attribuée à une spécialité en association au cetuximab. Cette indication n'est pas mentionnée dans les RCP de cetuximab à ce jour.

Concernant la prise en charge du cetuximab, cf. « Notice explicative relative au référentiel administratif portant la codification des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus » ([Notice ministérielle, 08/2021](#)) et [document explicatif OMEDIT IDF](#).

- **Indication AMM Braftovi® (encorafenib) : cancer colorectal métastatique** chez l'adulte porteur d'une mutation **BRAF V600E**, ayant progressé après **un ou deux traitement(s) antérieur(s) systémique(s)** au stade métastatique et présentant un score **ECOG 0 ou 1**, association encorafenib et cetuximab (AMM miroir)

AMM européenne ■ Braftovi® 02/06/2020
Avis de la transparence ■ Braftovi® : 16/12/2020
Agrément aux collectivités ■ Braftovi® : 08/03/2022
Liste en sus ■ Braftovi® : NON

Avis HAS-CT : **SMR important, ASMR III** dans le traitement de patients adultes atteints de **cancer colorectal (CCR) métastatique** porteur d'une mutation **BRAF V600E**, ayant reçu un **traitement systémique antérieur**.

Compte tenu du risque important identifié de survenue de cancers cutanés sous traitement par encorafenib-cetuximab, la Commission recommande une **surveillance dermatologique** régulière tout au long du traitement.

Pertinence scientifique :

► Etude ARRAY 818-302 BEACON CRC (Kopetz et al. 2019) multicentrique, randomisée, ouverte, contrôlée, évaluant l'encorafenib+cetuximab (n=220), ou l'encorafenib+binimetinib+cetuximab (n=224) ou un traitement de contrôle (irinotécan/cetuximab ou irinotécan/5-FU/acide folinique ; n=221) chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique exprimant la mutation BRAF V600E qui avait progressé après 1 ou 2 autres protocoles thérapeutiques. Les patients ne devaient pas avoir été déjà traités par des inhibiteurs RAF, des inhibiteurs MEK ou des inhibiteurs EGFR.

Une amélioration statistiquement significative de la survie globale et du taux de réponse globale (critères principaux) a été observée avec encorafenib+cetuximab par rapport au traitement contrôle : HR (survie globale) =0,60 IC_{95%} (0,45–0,79) ; taux de réponse globale respectivement de 20,4% (IC_{95%} 13,4 ; 29,0) versus 1,9% (IC_{95%} 0,2 ; 6,6).

SITUATIONS CLINIQUES NON ACCEPTABLES ^{ET/OU} CONTRE INDIQUEES

- **Cancer colorectal métastatique avec un gène RAS muté (exons 2, 3 et 4 de KRAs et NRAs) ou dont le statut RAS n'a pas été déterminé**, en association à une chimiothérapie à base d'oxaliplatine

SITUATION NON ACCEPTABLE ■ EPAR 07/2017 ; CHMP Assessment Report 05/2011

Les résultats des études cliniques montrent un rapport bénéfices/risques **défavorable** en cas de tumeurs porteuses de mutations KRAS. 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 (OPUS). 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).

► ANSM/lettre aux professionnels de santé 03/01/2014

Pertinence scientifique : Maughan TS et al, 2011 (étude COIN) ; Bokemeyer et al, 2009 & 2011 (EMR 62 202-047 (OPUS)) ; Tol J et al, 2009 (CAIRO2). Douillard JY et al, 2013 ; Patterson S et al, 2013 ; Schwartzberg L et al, 2013 ; Seymour MT et al, 2013 ; Stintzing S et al, 2013 ; EMA/CHMP 11/2013 :

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000558/WC500155463.pdf

- **Cancer colorectal en 1^{ère} ligne en association au bevacizumab**

SITUATION NON ACCEPTABLE ■ RBU K digestifs 07/2010

► L'étude CAIRO2 a porté sur 755 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique qui ont reçu une chimiothérapie par capecitabine, oxaliplatine et bevacizumab avec ou sans cetuximab.

La survie sans rechute a été significativement réduite dans le bras double thérapie ciblée. L'addition de cetuximab a augmenté significativement la toxicité cutanée et l'incidence de diarrhée de grade 3-4.

► Revue Cochrane (Chan et al. 2017) évaluant l'efficacité et le profil d'EI des anti-EGFR chez les patients atteints d'un CCRm. Trente-trois essais randomisés incluant 15025 patients ont été identifiés dont 27 sur les anticorps monoclonaux (AcMo). **L'ajout d'un AcMo anti-EGFR au bevacizumab +**

chimiothérapie chez les patients présentant un CCRm KRAS sauvage **ne présente pas d'intérêt clinique** (niveau de preuve très faible) mais présente un **risque accru de toxicité**.

Pertinence scientifique : Tol J et al, 2009.

▪ **Cancer du pancréas en association à la gemcitabine**

SITUATION NON ACCEPTABLE ■ RBU K digestifs 07/2010

Le cetuximab a été testé dans une phase III dans le cancer du pancréas sans amélioration de l'activité par rapport au bras comparateur et avec une majoration de la toxicité

Pertinence scientifique : Philip PA et al 2007

• **Cancer du col de l'utérus avancé ou en rechute, en association au cisplatine et au topotécan**

SITUATION NON ACCEPTABLE ■ RBU K gynécologiques 06/2011

Une seule étude en phase II (n=19 patients avec cetuximab-cisplatine-topotécan) a été retrouvée. Les résultats ont montré une toxicité majeure dès le premier cycle de cette triple association qui a conduit à l'arrêt précoce de l'essai, avec surtout des événements hématologiques (neutropénie et thrombocytopenie de grade 3/4 : 72 % et 61 % ; neutropénie fébrile chez 28 % des patients ; anémie grade 3 : 44,5 %, mais des toxicités non hématologiques notables avec des infections chez 39 % des patients, une embolie pulmonaire chez 11 % des patients, 5 décès durant le traitement dont 3 liés à la toxicité du traitement.

Au vu de ces résultats, l'utilisation du cetuximab en traitement des cancers du col de l'utérus avancés ou en rechute, en association au cisplatine et au topotécan est une **situation non acceptable**.

Pertinence scientifique : Kurtz E et al, 2009.

SITUATIONS HORS AMM, HORS RTU, HORS PTT, POUR LESQUELLES UNE ANALYSE CRITIQUE DE LA LITTÉRATURE A ETE REALISEE

▪ **Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), localement avancé ou métastatique, en 1^{ère} ligne, en association avec une chimiothérapie à base de platine chez des patients avec une surexpression du récepteur à l'EGF prouvée par immunohistochimie**

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ RBU K bronchiques MAJ 07/2010

► Revue Cochrane (Greenhalgh et al. 2016) dans le traitement en L1 du CBNPC non épidermoïde EGFR+ localement avancé ou métastatique. Outre les ITK (erlotinib, gefitinib et afatinib), l'efficacité du cetuximab a également été évaluée. Deux essais ont été pris en compte (FLEX et BMS099 ; n=1801) : **aucun bénéfice n'a été mis en évidence en termes de survie globale et de survie sans progression** lorsque le cetuximab était associé à une chimiothérapie par rapport à cette même chimiothérapie seule. Les chimiothérapies associées dans ces deux études étaient le paclitaxel ou le docétaxel + carboplatine (BMS099) et la vinorelbine+cisplatine (FLEX). Les auteurs rappellent toutefois qu'une amélioration de la survie sans progression avait été observée dans une méta-analyse récente (Pujol et al. 2014) lors de l'utilisation du cetuximab dans le CBNPC de type épidermoïde. Cette analyse n'avait toutefois pas été réalisée en fonction du statut mutationnelle de la tumeur.

A noter : Retrait en septembre 2012 par Merck KGaA de sa demande d'extension des indications d'Erbitux* (cétuximab) auprès de l'EMA dans le traitement du CBNPC avancé ou métastatique, lorsque les cellules tumorales présentent à leur surface des niveaux élevés d'EGFR. L'utilisation d'Erbitux était prévue en association avec une chimiothérapie à base de platine chez les patients n'ayant pas été traités auparavant. En effet, le CHMP avait des réserves, qui portaient notamment sur la manière dont les patients avaient été subdivisés en groupes à niveaux faibles ou élevés d'EGFR dans l'analyse rétrospective, et sur le fait que l'effet observé chez les patients à niveaux élevés d'EGFR dans l'étude principale n'avait pas été confirmé dans une autre étude. Par conséquent, au moment du retrait, le CHMP a conclu que le médicament n'aurait pas pu être approuvé sur la base des données présentées par la société et que des études supplémentaires étaient nécessaires pour confirmer le bénéfice d'Erbitux chez les patients dont les cellules tumorales présentent des niveaux élevés d'EGFR.

http://www.emea.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/Medicine_QA/2012/10/WC500133512.pdf

► Plusieurs essais publiés (Pirker R et al 2008, 2009 ; Rosell R et al 2008 ; Butts CA et al 2007 ; Robert F et al 2005 ; Belani CP 2008 ; Borghaei H 2008 ; Lynch TJ 2010.) de phase II et III, avaient évalué le cetuximab en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, en 1^{ère} ligne de chimiothérapie de CBNPC avancés ou métastatiques, chez des patients ayant un statut EGFR positif. Les résultats de ces différents essais montraient un **bénéfice modeste en termes de survie globale et survie sans progression**, ainsi que des toxicités non négligeables, bien que connues et maîtrisables.

- **Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou** localement avancés : Chimiothérapie d'induction en **association au docetaxel + cisplatine ou docetaxel + cisplatine + 5FU**

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ RBU K épidermoïdes tête et cou 11/2010

Une étude de phase II a évalué chez 39 patients, la triple association docetaxel-cisplatine cetuximab suivie d'une radiothérapie avec cisplatine et cetuximab. Après chimiothérapie, 2 patients ont présenté une réponse complète et 30 patients, une réponse partielle. Sur les 28 patients ayant pu bénéficier de la deuxième phase (radiochimiothérapie), 8 patients ont présenté une réponse complète et 20 patients une réponse partielle. Sur l'ensemble de l'étude, 4 décès ont été rapportés, 3 en relation avec l'évolution de la maladie et un en relation avec un infarctus du myocarde. Divers effets indésirables ont été notés : hématologiques infectieux et digestifs.

Un abstract succinct, a étudié chez 23 patients, la quadruple association cetuximab-docetaxel-cisplatine-5FU. Les résultats ne rapportent que le taux de réponse pour la tumeur (71 %). 4 neutropénies fébriles et 1 sepsis ont été entre autre rapportés, ces effets adverses étant classés grade 3-4.

Guide Inca/VADS, 12/2018

Pertinence scientifique : Argiris AE et al. (ASCO 2008) ; Kuperman DI et al. (ASCO 2007).

- **Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou** au stade III/IV opérables, en **association avec paclitaxel et carboplatine**

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ RBU K épidermoïdes tête et cou 11/2010

Un essai de phase II (Wanebo), a étudié l'activité de la triple association cetuximab-paclitaxel-carboplatine suivi par une radiochimiothérapie comprenant cetuximab-paclitaxel-carboplatine et radiothérapie 50 Gy. Après chimiothérapie, une réponse complète au site primitif a concerné 65 % des patients et 100 % après radiothérapie-chimiothérapie. Un décès par encéphalopathie a été rapporté, 32 % de leucopénie, 24 % de neutropénie, 29 % de dysphagie, 82 % de stomatites, l'ensemble de ces effets adverses étant classés grade 3-4.

Un autre essai de phase II (Kies), a évalué cette triple association en chimiothérapie d'induction, sur 47 patients atteints de cancer de la tête et du cou au stade avancé, avant radiothérapie, ou radiochimiothérapie ou chirurgie. Il a été observé un taux de réponse complète de 19 % ainsi qu'un taux de réponse partielle de 77 %. Le taux de survie sans progression à 3 ans a été de 87 % et le taux de survie globale à 3 ans de 91 %. Pour les toxicités grade 3/4 les plus fréquentes, ont été relevés des rashes cutanés (45 %) ainsi que des neutropénies non fébriles (21 %). Ces trois situations d'induction ou de chimiothérapie néo-adjuvante ne relevant pas de l'AMM (maladie non récidivante ou non métastatique) concernent des associations de cetuximab et de sels de platine avec divers composés. Le nombre très faible de patients et la variabilité des associations ne permettent pas de définir le rapport bénéfice-risque de ces associations.

Pertinence scientifique : Wanebo HJ et al, ASCO 2007 ; Kies MS et al 2010.

- **Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou** localement avancés : radiochimiothérapie concomitante, en **association au cisplatine ou avec cisplatine associé au 5FU**

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ RBU K épidermoïdes tête et cou 11/2010

2 phases II l'étude de Pfister (n=22) : le taux de survie globale à 3 ans est de 76 % et le taux de survie sans progression de 56 %. Toxicités grade 3-4 avec des rashes acnéiformes pour 10 % des patients,

réactions d'hypersensibilité pour 5 % des patients. De plus, deux décès ont été relevés et l'essai a été arrêté prématurément en raison d'effets indésirables sévères

L'étude de Langer (n=69) : réponse complète 23 % ; réponse partielle 25 % ; progression de la maladie chez 3 patients. 97 % des patients ont présenté une toxicité supérieure ou égale au grade 3 (mucites (54 %), des rashes acnéiformes (29 %), neutropénies 20 % et asthénie 23 %, œdème pharyngé, douleur au niveau du pharynx, neutropénie fébrile de grade 5. Ces deux études se différencient de l'AMM par l'introduction du cisplatine chez des patients présentant des pathologies localement avancées. Les données analysées ne permettent pas, pour l'instant, d'avoir une évaluation suffisante du rapport bénéfices-risques et en particulier du risque.

1 étude de phase II (n=24) : 11 réponses complètes et 5 partielles, et en termes de survie : survie globale de 16 patients et survie sans progression de 16 patients à 15 mois. Des neutropénies fébriles ont été observées chez 20 % des patients, diarrhée 20 %, mucites 60 %, hypomagnésémie 10 % ; ces effets indésirables sont de grade 3-4. Cette étude ne concerne qu'un nombre limité de patients. L'accumulation des objectifs et le faible nombre de patients ne permet pas d'évaluer le rapport bénéfices-risques.

Pertinence scientifique : Langer et al. (ASCO 2008), Merlano et al. (ASCO 2007), Pfister et al. (2006)

- **Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou localement avancés : radiochimiothérapie concomitante, en association à la gemcitabine**

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ RBU K épidermoïdes tête et cou 11/2010

1 essai de phase II (n=20) (19 évaluable) : réponse complète : 13/19 ; réponse partielle : 4/19.

Chez les 11 patients ayant une atteinte ganglionnaire : 6 patients ont présenté une réponse complète et 3 une réponse partielle. Les effets indésirables sont dominés par les mucites : 8/19. 2 patients ont dû interrompre la chimiothérapie. 4 patients ont présenté des rashes grade 3.

Les données analysées ne sont pas suffisantes pour définir un profil d'efficacité et de sécurité dans cette situation, en particulier en ce qui concerne les arrêts de traitements pour toxicités.

Guide Inca/VADS, 12/2018

Pertinence scientifique : De La Garza et al. (ASCO 2006)

- **Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou en rechute après une chimiothérapie à base de sels de platine et/ou métastatiques, en monothérapie : chimiothérapie de 2nde intention**

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ RBU K épidermoïdes tête et cou 11/2010

1 essai de phase II multicentrique non contrôlé, de (n=103) : Le taux de réponse globale a été de 13 % et le taux de contrôle de la maladie de 46 %. Le temps médian jusqu'à progression a été de 70 jours. Les toxicités les plus fréquemment observées ont été des réactions cutanées à type de rashes (surtout grade 1-2) chez 49 % des patients. La méta-analyse de Vermorken de 2008 n'apporte pas de données supplémentaires dans cette situation.

Ces données, en termes d'efficacité, ne semblent pas apporter de résultats particulièrement différents de ceux obtenus avec les stratégies habituelles. Elles sont donc actuellement insuffisantes pour établir un rapport bénéfices-risques potentiellement plus intéressant pour cette situation.

Guide Inca/VADS, 12/2018

Pertinence scientifique : Vermorken et al. (2007 et 2008)

- **Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou en rechute ou métastatiques, en association au paclitaxel hebdomadaire ou au bevacizumab**

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ RBU K épidermoïdes tête et cou 11/2010

Un essai de phase II (n=46) (35 évaluable) évalue l'association cetuximab-paclitaxel hebdomadaire : 7 patients présentent une réponse complète et 18 patients une réponse partielle. Divers effets indésirables grade 3-4 ont été rapportés, notamment 8 rashes acnéiformes, 7 neutropénies, 3 mucites, 2 neuropathies périphériques et 3 réactions lors de la perfusion (1 au cetuximab et 2 au paclitaxel).

Un essai de phase II (n=28) (25 évaluable) a évalué l'association cetuximab-bevacizumab : 5 patients ont présenté une réponse partielle, 14 une stabilisation et la pathologie a progressé chez 6 patients. La survie sans progression est de 2,8 mois, la médiane de survie globale est de 8,1 mois. Divers effets indésirables grade 3 (une hémorragie digestive, 2 hypertensions, 2 infections, 4 dysphagies, une hypophosphatémie et une asthénie). Une protéinurie grade 4 a été notée. Un patient est décédé d'une pneumonie suite à une possible ischémie cardiaque. Ces résultats préliminaires ne permettent pas d'obtenir un profil bénéfices-risques pour cette situation.

Guide Inca/VADS, 12/2018

Pertinence scientifique : Hitt et al. (ASCO2007) ; Gibson et al. (ASCO 2009)

- **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 hebdomadaire**

SITUATION CLINIQUE HORS REFERENTIEL ■ RBU K épidermoïdes tête et cou 11/2010

1 essai de phase II (n=84), une réponse partielle a été observée chez 10 patients, soit 12 %. La médiane de survie sans progression a été de 4 mois. Divers effets indésirables grade 3-4, une perforation gastrique, 7 pneumonies, des mucites et des toxicités cutanées. Ces deux situations de chimiothérapie des cancers localement avancés ou métastatiques en rechute, comportent des taxanes et se différencient des situations incluses dans l'AMM par l'absence de platines dans la chimiothérapie. Elles se caractérisent par un très faible nombre de patients, des résultats très fragmentaires concernant l'efficacité (taux de réponse) et par une toxicité très significative. Les données examinées ne sont pas suffisantes pour établir le bénéfice-risques de ces situations.

Guide Inca/VADS, 12/2018

Pertinence scientifique : Knoedler et al. (ASCO 2009)

Références

- Argiris AE, Gibson MK, Heron DE, Smith RP, Ferris RL, Lai SY et al. Phase II trial of neoadjuvant docetaxel (T), cisplatin (P), and cetuximab (E) followed by concurrent radiation (X), P, and E in locally advanced head and neck cancer (HNC). J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2008 May 20;26(15_suppl):6002.
- Belani CP, Schreeder MT, Steis RG, Guidice RA, Marsland TA, Butler EH et al. Cetuximab in combination with carboplatin and docetaxel for patients with metastatic or advanced-stage nonsmall cell lung cancer: a multicenter phase 2 study. Cancer 2008 November 1;113(9):2512-7.
- Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. Ann Oncol. 2011 Jul;22(7):1535-46.
- Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A 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.
- Bonner JA. (2004). Cetuximab prolongs survival in patients with locoregionally advanced squamous cell carcinoma of head and neck: a phase III study of high dose radiation therapy with or without cetuximab. meeting 2004 ASCO.
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J 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.
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival, Lancet Oncol. 2010 Jan;11(1):21-8. Epub 2009 Nov 10.
- Borghaei H, Langer CJ, Millenson M, Ruth KJ, Litwin S, Tuttle H et al. Phase II study of paclitaxel, carboplatin, and cetuximab as first line treatment, for patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): results of OPN-017. J Thorac Oncol 2008 November;3(11):1286-92.
- Butts CA, Bodkin D, Middleman EL 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
- Carey LA, Rugo HS, Marcom PK, Ferraro M, Burrows E, He X, Perou CM, Winer EP. On behalf of the Translational Breast cancer Research Consortium. TRCRC 001: EGFR inhibition with cetuximab added to carboplatin in metastatic triple-negative (basal-like) breast cancer. *ASCO* 2008 ; abstract n° 1009.
- Chan, David Lok Hang, Eva Segelov, Rachel Sh Wong, Annabel Smith, Rebecca A. Herbertson, Bob T. Li, Niall Tebbutt, Timothy Price, and Nick Pavlakakis. 2017. "Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibitors for Metastatic Colorectal Cancer." *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 6: CD007047. doi:10.1002/14651858.CD007047.pub2.
- CHMP 21/11/2013/Assessment Report EMA/CHMP/701107/2013. Procedure No. EMEA/H/C/000558/II/0062 : modification concernant l'indication dans le cancer colorectal métastatique (CCRm), sur l'importance de la détermination du statut mutationnel des gènes RAS de type sauvage (exons 2, 3 et 4 des gènes KRAS et NRAS) avant d'instaurer un traitement par Erbitux.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000558/WC500155463.pdf
- Chung KY, Shia J, Kemeny et al, Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. *J Clin Oncol*. 2005 Mar 20;23(9):1803-10.
- Cunningham, D., Y. Humblet, et al. (2004). "Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer." *N Engl J Med* 351(4): 337-45.
- De La Garza JG, Granados M, Aguilar JL, Lavin J, Cabrera G, Maldonado F, et al. Phase II clinical trial preliminary report: Cetuximab, gemcitabine and simultaneous radiotherapy for locally advanced head and neck cancer: Preliminary report. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2006 ; 24 : 15502.
- Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013;369:1023-34.
- Gibson MK, Kies MS, Kim SW, Savvides P, Kotsakis A, Blumenschein GR, Worden F, et al. Cetuximab (C) and bevacizumab (B) in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma : An updated report. *ASCO* 2009 abstract n°6049.
- Greenhalgh, Jannette, Kerry Dwan, Angela Boland, Victoria Bates, Fabio Vecchio, Yenal Dundar, Pooja Jain, et John A. Green. 2016. « First-Line Treatment of Advanced Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation Positive Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer ». *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, n° 5: CD010383. doi:10.1002/14651858.CD010383.pub2.
- Hitt R, Irigoyen A, Nunez J, Grau J, Garcia Saenz J, Pastor M, et al. Phase II study of combination cetuximab and weekly paclitaxel in patients with metastatic/recurrent squamous cell carcinoma of head and neck (SCCHN): Spanish Head and Neck Cancer Group (TTCC). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2007 ; 25 : 6012.
- Humblet Y et al, Phase I study of cetuximab in combination with cisplatin or carboplatin and 5-Fluorouracil in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). Meeting *ASCO* 2004.
- Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS et al, Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2007 Nov 15;357(20):2040-8.
- Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ et al, K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer, *N Engl J Med*. 2008 Oct 23;359(17):1757-65.
- Kies MS, Holsinger FC, Lee JJ, William WN Jr, Glisson BS, Lin HY, Lewin JS, Ginsberg LE, Gillaspay KA, Massarelli E, Byers L, Lippman SM, Hong WK, El-Naggar AK, Garden AS, Papadimitrakopoulou V. Induction chemotherapy and cetuximab for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: results from a phase II prospective trial. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 1;28(1):8-14.

- Knoedler MK, Gauler T, Matzdorff A, Jordan O, Schroeder M, Grenwald V, et al. Multicenter phase II study of cetuximab plus docetaxel in 84 patients with recurrent or metastatic, platinum-pretreated SCCHN. ASCO 2009, abstract n° 6048.
- Kopetz, Scott, Axel Grothey, Rona Yaeger, Eric Van Cutsem, Jayesh Desai, Takayuki Yoshino, Harpreet Wasan, et al. 2019. « Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer ». *The New England Journal of Medicine* 381 (17): 1632-43. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908075>.
- Kuperman DI, Nussenbaum B, Thorstad W, Haughey B, Lewis J, Adkins D. Retrospective analysis of the addition of cetuximab to induction chemotherapy (IC) with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil (TPF-C) for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (LA-HNSCC). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2007 ; 25 : 6072.
- Kurtz JE, Hardy-Bessard AC, Deslandres M, Lavau-Denes S, Largillier R, Roemer-Becuwe C et al. Cetuximab, topotecan and cisplatin for the treatment of advanced cervical cancer: A phase II GINECO trial. *Gynecol Oncol* 2009 April;113(1):16-20.
- Langer CJ, Lee JW, Patel UA, Shin DM, Argiris AE, Quon H, et al. Preliminary analysis of ECOG 3303: Concurrent adiation (RT), cisplatin (DDP) and cetuximab (C) in unresectable, locally advanced (LA) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2008 ; 26 : 6006.
- Lynch TJ, Patel T, Dreisbach L, McCleod M, Heim WJ, Hermann RC et al. Cetuximab and First-Line Taxane/Carboplatin Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results of the Randomized Multicenter Phase III Trial BMS099. *J Clin Oncol* 2010 February 20;28(6):911-7.
- Maughan TS, Adams RA, Smith CG et al, MRC COIN Trial Investigators, Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial, *Lancet*. 2011 Jun 18;377(9783):2103-14.
- Merlano MC, Numico G, Russi EG, Benasso M, Colantonio I, Vigna Taglianti R, et al. Cetuximab (C-mab) and chemo-radiation (CT-RT) for loco-regional advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (HNC): A phase II study. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2007 ; 25 : 6043.
- Messersmith WA, Ahnen DJ. Targeting EGFR in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2008 Oct 23;359(17):1834-6.
- National Horizon Scanning Center (NHSC) (2002). "Cetuximab for head and neck and colorectal cancer." New and emerging technology briefing 5.
- Patterson S, Peeters M, Siena S, et al. Comprehensive analysis of KRAS and NRAS mutations as predictive biomarkers for single agent panitumumab (pmab) response in a randomized, phase III metastatic colorectal cancer (mCRC) study (20020408). *J Clin Oncol* 2013;31 (Suppl; Abstract 3617).
- Pfister DG, Su YB, Kraus DH, Wolden SL, Lis E, Aliff TB, 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 ; 24 : 1072-8.
- Philip PA, et al. Phase III study of gemcitabine [G] plus cetuximab [C] versus gemcitabine in patients [pts] with locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma [PC]: SWOG S0205 study. Abstract - No. LBA4509 2007 ASCO Annual Meeting
- Pirker R, Szczesna A, Von Pawel J, Krzakowski M, Ramlau R, Park K, Gatzemeier U, Bajeta E, Emig M, Pereira JR. FLEX: A randomized, multicenter, phase III study of cetuximab in combination with cisplatin/vinorelbine (CV) versus CV alone in the first-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 3).
- Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, von Pawel J, Krzakowski M, Ramlau R, Vynnychenko I, Park K, Yu CT, Ganul V, Roh JK, Bajetta E, O'Byrne K, de Marinis F, Eberhardt W, Goddemeier T, Emig

- M, Gatzemeier U; FLEX Study Team. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet*. 2009 May 2;373(9674):1525-31.
- Pujol, Jean-Louis, Robert Pirker, Thomas J. Lynch, Charles A. Butts, Rafael Rosell, Frances A. Shepherd, Johan Vansteenkiste, et al. 2014. « Meta-Analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials of Chemotherapy plus Cetuximab as First-Line Treatment for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer ». *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)* 83 (2): 211-18. doi:10.1016/j.lungcan.2013.11.006.
- Robert F, Blumenschein G, et al. (2005). Phase I/IIa study of cetuximab with gemcitabine plus carboplatin in patients with chemotherapy-naïve advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. Dec 20;23(36):9089-96. Epub 2005 Nov 21.
- Rosell R, Robinet G, Szczesna A 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.
- Schwartzberg L, Rivera F, Karthaus M, et al. Analysis of KRAS/NRAS mutations in PEAK: A randomized phase II study of FOLFOX6 plus panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) as first-line treatment (tx) for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2013;31 (Suppl; Abstract 3631).
- Seymour MT, Brown SR, Middleton G, et al. Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial. *Lancet Oncol* 2013;14:749-59.
- Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer 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.
- Stintzing S, Jung A, Rossius J, et al. Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in FIRE-3: A randomized phase III study of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab as first-line treatment for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients. *ESMO* 2013, late breaking abstract.
- Tol J, Koopman M, Cats A et al, Chemotherapy, Bevacizumab, and Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer, *N Engl J Med* Feb 2009 360(6): 563-572.
- Tveit K, Guren T, Glimelius B et al, Randomized phase III study of 5-fluorouracil/folate/oxaliplatin given continuously or intermittently with or without cetuximab, as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: The NORDIC VII study (NCT00145314), by the Nordic Colorectal Cancer Biomodulation Group, *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl 4; abstr 365).
- Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E et al, Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer, *N Engl J Med*. 2009 Apr 2;360(14):1408-17.
- Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I et al, Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol*. 2011 May 20;29(15):2011-9.
- Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1116-27
- Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, Koralewski P, az-Rubio E, Rolland F, 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 ; 25 : 2171-7.
- Vermorken JB, Herbst RS, Leon X, Amellal N, Baselga J. 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 ; 112 : 2710-9.
- Wanebo HJ, Ghebremichael M, Burtress B, Spencer S, Ridge J, Forastiere A, et al. Phase II evaluation of cetuximab (C225) combined with induction paclitaxel and carboplatin followed

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

CETUXIMAB

Nom commercial :

ERBITUX®

OMEDIT IDF 2022

Version : 34

Création : Septembre 2007

Révision : Août 2022

by C225, paclitaxel, carboplatin, and radiation for stage III/IV operable squamous cancer of the head and neck (ECOG, E2303) . J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2007 ; 25 : 6015.