

## RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :

**CETUXIMAB**

Nom commercial :

**ERBITUX®**

OMEDIT IDF 2022

Version : 24

Création : Septembre 2007

Révision : Août 2022

**Classe pharmaco thérapeutique : agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux,  
 Code ATC : L01XC06**

**MAJ 08/2022- EXTRAITS RCP - Source : [EMA révision 29 du 25/05/2022](#)**

*Cancer colorectal métastatique : La détermination du statut mutationnel RAS de type sauvage (exons 2, 3 et 4 du KRAS et du NRAS) est **impérative** avant l'instauration d'un traitement par Erbitux®. Le statut mutationnel doit être déterminé par un laboratoire expérimenté utilisant une méthode d'analyse validée*

### MODALITES DE PRESCRIPTION

Liste I

- Médicament réservé à l'usage hospitalier
- Prescription réservée aux spécialistes et services de cancérologie ou d'oncologie médicale

### POSOLOGIE ET MODALITES D'ADMINISTRATION

Localisation	Prémédication	Posologies	Commentaires
Cancer colorectal	Avant la 1 <sup>ère</sup> perfusion : <b>Antihistaminique + corticoïde.</b>	Administration <b>en perfusion IV une fois par semaine</b> <u>Dose initiale : 400 mg/m<sup>2</sup></u> <u>Durée de perfusion recommandée : 120 mn (ne pas dépasser un débit de 5 mg/mn)</u>  <u>Doses ultérieures : 250mg/m<sup>2</sup></u> <u>Durée de perfusion recommandée : 60 mn (ne pas dépasser un débit de 10 mg/mn)</u>	La détermination du statut mutationnel <b>RAS (KRAS et NRAS) sauvage</b> est <b>obligatoire</b> avant l'instauration du traitement. Si chimiothérapies associées : à administrer <b>au moins une heure après</b> la fin de la perfusion du cetuximab.
Carcinome épidermoïde de la tête et du cou	Cette prémédication est <b>recommandée avant toutes les perfusions ultérieures</b>	<b>Surveillance étroite pendant et jusqu'à au moins une heure après</b> la fin de la perfusion.  Traitement à poursuivre jusqu'à progression de la maladie	Il est recommandé de débiter le traitement par le cetuximab <b>une semaine avant la radiothérapie</b> et de poursuivre le traitement par cetuximab <b>jusqu'à la fin de la période de radiothérapie</b> . Si chimiothérapie associée : à administrer <b>au moins une heure après la fin</b> de la perfusion du cetuximab.

Pour l'indication AMM miroir en association à l'encorafenib, voir également le [RCP de Braftovi®](#).

**RECOMMANDATION**

Dénomination Commune Internationale :  
**CETUXIMAB**  
 Nom commercial :  
**ERBITUX®**

OMEDIT IDF 2022

Version : 24

Création : Septembre 2007  
 Révision : Août 2022

**POPULATIONS PARTICULIERES :**

Population	Posologie	Commentaire
Insuffisance rénale ou hépatique	<b>Absence de données</b>	
Patients présentant des troubles hématologiques préexistants	<b>Absence de données</b>	
Sujets âgés	<b>Aucun ajustement</b> de dose n'est nécessaire	Données limitées chez $\geq 75$ ans.
Population pédiatrique	<b>Pas d'utilisation justifiée</b> dans les indications octroyées	Aucun nouveau signal relatif à l'innocuité n'a été identifié d'après les rapports d'une étude de phase I. 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'irinotécan et les résultats pharmacocinétiques étaient <b>comparables</b> à ceux constatés chez les adultes.

**MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

Précaution d'emploi	Conduite à tenir	Remarque particulière
<b>Réactions liées à la perfusion (RLP) incluant des réactions anaphylactiques</b>	<p><b>1<sup>ère</sup> dose</b> : administration <b>lente</b>, à une <b>vitesse ne dépassant pas 5 mg/minute</b>, et <b>surveillance étroite des signes vitaux pendant au moins deux heures</b>.            Si une <b>RLP apparaît dans les 15 premières minutes</b>, <b>arrêt</b> de la perfusion puis évaluation soigneuse du <b>rapport bénéfices/risques</b> incluant la <b>recherche d'anticorps IgE</b> préformés chez le patient, avant d'envisager une nouvelle perfusion.</p> <p>Si une RLP 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</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Grade 1</b> : poursuivre la perfusion lentement sous étroite surveillance</li> <li>- <b>Grade 2</b> : poursuivre la perfusion lentement et administrer immédiatement un traitement symptomatique</li> <li>- <b>Grades 3 et 4</b> : <b>arrêter</b> la perfusion immédiatement, instaurer un traitement <b>symptomatique</b> et <b>contre-indiquer</b> toute nouvelle utilisation du cetuximab</li> </ul> <p><b>Prévenir les patients</b> de la possibilité</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Apparition fréquente avec <b>issue fatale</b> dans certains cas.</li> <li>- Apparition possible :               <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>en dépit de l'utilisation d'une prémédication.</b></li> <li>- <b>dès les premières minutes</b> de la première perfusion</li> <li>- <b>pendant la première perfusion et jusqu'à plusieurs heures après ou lors des perfusions suivantes.</b></li> </ul> </li> <li>- Type de symptômes: 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.</li> <li>- Certaines de ces réactions peuvent être de <b>type anaphylactique ou anaphylactoïde ou constituer un syndrome de relargage de cytokines (SRC)</b>. Le SRC apparaît généralement dans l'heure suivant la perfusion et est moins fréquemment associé à un bronchospasme et une urticaire. Le <b>SRC associé à la 1<sup>ère</sup> perfusion</b> est habituellement <b>le plus sévère</b>.</li> <li>- Les <b>RLP légères ou modérées</b> sont très</li> </ul>

**RECOMMANDATION**

Dénomination Commune Internationale :  
**CETUXIMAB**  
 Nom commercial :  
**ERBITUX®**

OMEDIT IDF 2022

Version : 24

Création : Septembre 2007  
 Révision : Août 2022

	<p>d'apparition tardive des symptômes.</p> <p>Risque majoré chez les patients présentant des <b>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</b> :</p> <p>→ Administration après <b>évaluation bénéfiques/risques, sous surveillance étroite, en présence d'un équipement de réanimation.</b></p>	<p><b>fréquentes</b>, comprenant des symptômes tels que <b>fièvre, frissons, vertiges ou dyspnée</b> survenant pendant ou peu de temps après la perfusion, principalement lors de la 1<sup>ère</sup> perfusion du cetuximab. Dans ce cas, la <b>vitesse de perfusion peut être diminuée</b>. Il est recommandé de <b>maintenir cette vitesse de perfusion réduite</b> pour toutes les perfusions ultérieures.</p> <p>- Les patients doivent faire l'objet d'une <b>surveillance étroite</b>, en particulier lors de la 1<sup>ère</sup> administration. Une <b>attention spéciale</b> est recommandée pour les patients présentant un <b>indice de performance réduit et des antécédents de pathologie cardiorespiratoire</b>.</p>
<b>Affections respiratoires</b>	<p><b>Surveillance</b> des patients présentant des facteurs de risque. En cas de symptômes (tels que dyspnée, toux, fièvre) ou de signes radiologiques évocateurs d'une maladie interstitielle pulmonaire (MIP), des investigations à visée diagnostique doivent être menées rapidement.</p> <p><b>Interruption du traitement et traitement approprié si diagnostic d'une MIP.</b></p>	<p>Des cas de MIP, y compris des cas d'issue fatale, ont été rapportés, principalement dans la population japonaise.</p> <p>La présence de facteurs de risque, tels que l'administration concomitante d'une chimiothérapie connue pour être associée à des maladies interstitielles pulmonaires, et les maladies pulmonaires préexistantes étaient fréquentes dans les cas rapportant une issue fatale.</p>
<b>Réactions cutanées</b>	<p>Utilisation <b>prophylactique</b> de <b>tétracyclines</b> par voie orale (pendant 6 à 8 semaines) et de <b>crème à base d'hydrocortisone à 1 %</b> en application locale avec un <b>agent hydratant</b> à envisager.</p> <p>Des <b>dermocorticoïdes d'activité modérée à forte</b> et des <b>tétracyclines orales</b> ont été <b>utilisées pour traiter</b> des réactions cutanées.</p> <p><b>Interrompre</b> le traitement si réaction cutanée intolérable ou sévère (<b>≥ grade3</b>). <b>Réinstaurer le traitement uniquement si régression à un grade ≤2</b>. Si 1<sup>ère</sup> réaction cutanée, le traitement peut être repris sans modification de dose. Si 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> apparition de réaction cutanée sévère, la reprise du traitement doit se faire à un niveau de dose inférieur (200 mg/m<sup>2</sup> après la 2<sup>ème</sup> et 150 mg/m<sup>2</sup> après la 3<sup>ème</sup> survenue). <b>Arrêt définitif</b> si réaction cutanée sévère <b>survenant pour la 4<sup>ème</sup> fois ou ne régressant pas au grade 2</b>.</p>	<p>Réactions cutanées fréquentes, pouvant être sévères notamment en cas d'association avec une chimiothérapie.</p> <p><b>Risque d'infections secondaires</b> (principalement bactériennes) <b>accru</b> et des <b>cas de syndrome d'épidermolyse staphylococcique, de fasciite nécrosante et de sepsis parfois fatales</b> ont été rapportés.</p>
<b>Déséquilibres</b>	<b>Dosage électrolytes sanguins</b>	Risque d' <b>hypomagnésémie</b> réversible à

**RECOMMANDATION**

Dénomination Commune Internationale :  
**CETUXIMAB**  
 Nom commercial :  
**ERBITUX®**

OMEDIT IDF 2022

Version : 24

Création : Septembre 2007  
 Révision : Août 2022

<p><b>électrolytiques</b></p>	<p>recommandé <b>avant le traitement puis régulièrement</b> au cours de celui-ci.</p>	<p>l'arrêt du traitement.          Risque d'<b>hypokaliémie</b> (en conséquence d'une diarrhée).          Risque d'hypocalcémie en particulier en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine.</p>
<p><b>Neutropénie et complications infectieuses associées</b></p>	<p><b>Surveillance ++</b> des patients recevant le <b>cetuximab en association à une chimiothérapie à base de sels de platine</b>, en particulier ceux qui présentent des lésions cutanées, une mucite ou une diarrhée pouvant favoriser la survenue d'une infection.</p>	<p>Risque accru de <b>neutropénie sévère</b> (pouvant entraîner des complications infectieuses de type neutropénie fébrile, pneumonie ou sepsis) chez les patients recevant le cetuximab en association à une chimiothérapie à base de sels de platine.</p>
<p><b>Troubles cardiovasculaires</b></p>	<p>Prendre en compte le <b>statut cardiovasculaire</b> et l'<b>indice de performance</b> du patient, ainsi que l'administration concomitante de <b>composés cardiotoxiques</b> tels que les fluoropyrimidines.</p>	<p>Une fréquence accrue d'<b>événements cardiovasculaires sévères et parfois fatals</b> ainsi que de décès survenant sous traitement a été observée lors du traitement du CBNPC, du carcinome épidermoïde de la tête et du cou et du carcinome colorectal.           Lors de certaines études, une association avec un âge <math>\geq 65</math> ans ou l'indice de performance a été observée</p>
<p><b>Affections oculaires</b></p>	<p><b>Orienter le patient rapidement vers un ophtalmologue si signes de kératite</b> (survenue ou 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).  <b>Suspension ou arrêt</b> du traitement si diagnostic de <b>kératite ulcéreuse</b> (reprise du traitement après évaluation bénéfice/risque).</p>	<p><b>Précaution</b> chez les patients ayant des <b>antécédents de kératite, de kératite ulcéreuse</b> ou de <b>sécheresse oculaire sévère</b>.           Le port de <b>lentilles de contact</b> est un <b>facteur de risque</b> pour les kératites et les ulcérations cornéennes.</p>
<p><b>Patients atteints de cancer colorectal et présentant des tumeurs avec mutation RAS</b></p>	<p><b>Ne pas utiliser</b> en cas de cancer colorectal <b>dont les tumeurs sont porteuses de mutations RAS</b> ou <b>dont le statut RAS n'est pas connu</b>.</p>	<p><b>Rapport bénéfices/risques défavorable</b> en cas de tumeur porteuse de mutations RAS. Chez ces patients, observation d'<b>effets délétères sur la durée de survie sans progression (PFS) et la durée de survie globale (OS)</b> lors de l'utilisation du cetuximab en association au protocole de traitement FOLFOX4.           Observations similaires rapportées lors de l'administration de cetuximab en complément d'un traitement associant le protocole XELOX au bévacicumab (CAIRO2). De plus, dans cette étude, aucun effet positif sur la PFS ou l'OS n'a été démontré chez les patients présentant des tumeurs avec gène RAS de type sauvage.</p>

**RECOMMANDATION**

Dénomination Commune Internationale :  
**CETUXIMAB**  
 Nom commercial :  
**ERBITUX®**

OMEDIT IDF 2022

Version : 24

Création : Septembre 2007  
 Révision : Août 2022

**INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES**

► Source EPAR

- + **Chimiothérapie à base de sels de platine** :
  - **fréquence des leucopénies sévères ou des neutropénies sévères 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.
- + chimiothérapie à base d'**oxaliplatine** : **CONTRE INDICATION** chez les patients atteints de CCRm avec gène **RAS muté** ou statut **RAS du CCRm indéterminé**.
- + **Fluoropyrimidines** : Augmentation de 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), par comparaison avec les fluoropyrimidines.
- + **Capécitabine et oxaliplatine** : fréquence des **diarrhées sévères** accrue.

► Source ANSM/ thésaurus interactions médicamenteuses (09/2019)

ANTICORPS MONOCLONAUX (HORS ANTI-TNF ALPHA)	
(alemtuzumab, bélimumab, bevacizumab, blinatumomab, brentuximab, canakinumab, cetuximab, daratumumab, dénosumab, durvalumab, ibritumomab, inotuzumab, ipilimumab, ixékiuzumab, natalizumab, nivolumab, obinutuzumab, ocrélizumab, ofatumumab, panitumumab, pembrolizumab, ramucirumab, rituximab, sécukinumab, siltuximab, tocilizumab, trastuzumab, ustékinumab, védolizumab)	
+ <b>VACCINS VIVANTS ATTÉNUÉS</b>	
Risque de maladie vaccinale généralisée, éventuellement mortelle.	<b>ASDEC - APEC</b> Association déconseillée avec : - bélimumab, blinatumomab, canakinumab, durvalumab, inotuzumab, ixékiuzumab, obinutuzumab, ocrélizumab, ofatumumab, rituximab, tocilizumab, ustékinumab  A prendre en compte avec : - alemtuzumab, bevacizumab, brentuximab, cetuximab, daratumumab, dénosumab, ibritumomab, ipilimumab, natalizumab, nivolumab, panitumumab, pembrolizumab, ramucirumab, sécukinumab, siltuximab, trastuzumab, védolizumab

**FECONDITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT**

Aucune donnée disponible sur le CRAT le 11/08/2022.

	Conduite à tenir	Niveau de preuve
<b>GROSSESSE</b>	<b>Ne pas administrer</b> de cetuximab sauf si le bénéfice potentiel pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.	L'EGFR est impliqué dans le développement du fœtus. Chez l'animal : Un nombre restreint d'observations indique un transfert placentaire du cetuximab et il a été constaté que d'autres anticorps IgG1 traversent la barrière placentaire. Aucune tératogénicité n'a été mise en évidence. Cependant, en fonction de la dose, une ↑ de l'incidence des avortements a été observée. Chez la femme enceinte : données

**RECOMMANDATION**

Dénomination Commune Internationale :

**CETUXIMAB**

Nom commercial :

**ERBITUX®**

OMEDIT IDF 2022

Version : 24

Création : Septembre 2007

Révision : Août 2022

		insuffisantes.
<b>ALLAITEMENT</b>	<b>Déconseillé</b> durant le traitement par cetuximab et jusqu'à 2 mois après la dernière administration	Excrétion dans le lait maternel inconnu
<b>FERTILITE</b>	Absence de données	