

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**ERBITUX** (cetuximab), anticorps monoclonal anti-EGFR (KRAS sauvage)**Progrès thérapeutique mineur en monothérapie par rapport au traitement symptomatique seul dans certaines formes de cancer colorectal après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine ou d'irinotecan****L'essentiel**

- ▶ ERBITUX est indiqué dans le traitement du cancer colorectal métastatique avec gène KRAS de type sauvage exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), en association à une chimiothérapie ou en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotecan et en cas d'intolérance à l'irinotecan.
- ▶ Son association à la chimiothérapie représente une alternative à la chimiothérapie utilisée seule, mais sans avantage thérapeutique supplémentaire établi.
- ▶ Son utilisation en monothérapie en troisième ligne apporte un progrès mineur en termes de survie sans progression.

Stratégie thérapeutique

- La survie globale en cas de cancer colorectal métastatique a été significativement augmentée grâce à l'utilisation en pratique courante de l'irinotecan et de l'oxaliplatine, en association au 5-fluoro-uracile (5FU) et à l'acide folinique (AF) (associations dénommées respectivement Folfiri et Folfox). En première et deuxième ligne, les séquences Folfiri – Folfox et Folfox – Folfiri ont une efficacité équivalente.
- Depuis l'apparition des thérapies ciblées, l'intérêt de l'association d'une chimiothérapie et d'une thérapie ciblée semble acquis en première et en seconde ligne.
- En première ligne, l'anticorps anti-VEGF bevacizumab peut être associé à la chimiothérapie. Aucun facteur prédictif de réponse au bevacizumab n'a été identifié. En l'absence de donnée comparative directe, la place du cetuximab, anticorps anti-EGFR, reste à préciser vis-à-vis du bevacizumab.
- En seconde ligne, en cas de progression malgré une chimiothérapie standard à base d'irinotecan ou d'oxaliplatine associée ou non au bevacizumab, deux possibilités se présentent :
 - soit une modification de la chimiothérapie en remplaçant l'irinotecan par l'oxaliplatine ou l'oxaliplatine par l'irinotecan ;
 - soit un remplacement du bevacizumab par le cetuximab après confirmation de l'absence d'une mutation du gène KRAS au sein de la tumeur.
- En troisième ligne, en cas de progression malgré irinotecan et oxaliplatine (avec ou sans bevacizumab), l'option thérapeutique dépend de la présence ou l'absence d'une mutation du gène KRAS :
 - présence d'une mutation du gène KRAS : soins palliatifs ;
 - absence d'une mutation du gène KRAS : cetuximab ou panitumumab.

Données cliniques

- Une étude randomisée a évalué l'intérêt de l'adjonction de cetuximab à la chimiothérapie de première ligne du cancer colorectal métastatique exprimant EGFR.
L'ajout de cetuximab au protocole Folfiri n'a pas montré d'amélioration cliniquement pertinente de la survie sans progression (8,9 vs 8,0 mois, $p = 0,0479$).
Une analyse post-hoc incluant les seuls patients ayant une tumeur exprimant le gène KRAS a été réalisée. Chez les 29 % des patients ayant une tumeur avec un gène KRAS sauvage, il a été observé un gain de 1,2 mois sur la médiane de survie sans progression dans le groupe cetuximab associé au Folfiri (9,9 mois vs 8,7 mois dans le groupe Folfiri seul, $p = 0,0167$).
On ne dispose pas de données sur la survie globale.
- Dans le traitement du cancer colorectal métastatique de deuxième ligne et au-delà, les données sont issues de deux études de phase III.
Dans une étude ayant évalué l'intérêt de l'ajout de cetuximab à l'irinotecan en cas d'échec d'une chimiothérapie à base d'oxaliplatine plus fluoropyrimidine, l'objectif principal (prolongation de la survie globale) n'a pas été atteint. Dans une étude réalisée chez des patients en échec des traitements à base d'oxaliplatine, d'irinotecan et de fluoropyrimidine, la médiane de survie globale (critère principal) a été améliorée de 1,5 mois dans le groupe cetuximab par rapport au groupe traitement symptomatique adapté seul (6,1 versus 4,6 mois, $p = 0,0046$).
L'analyse post-hoc incluant les seuls patients ayant une tumeur exprimant le gène KRAS a été réalisée pour ces deux études. Elle n'a pas montré d'avantage à l'ajout de cetuximab à l'irinotecan sur aucun critère d'évaluation. En monothérapie, il a été observé une amélioration de la survie sans progression de 1,7 mois (3,6 vs 1,9 mois dans le groupe traitement symptomatique adapté seul), sans différence sur la médiane de survie globale.
- Au cours des études randomisées, les événements indésirables de grade 3 ou 4 observés plus fréquemment dans le groupe traité par cetuximab ont été des réactions cutanées, une stomatite et une diarrhée.

Conditions particulières de prescription

- Médicament réservé à l'usage hospitalier.
- Prescription réservée aux médecins spécialistes ou compétents en oncologie ou en cancérologie.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par ERBITUX est important.
- En traitement de première et de seconde ligne, ERBITUX associé à une chimiothérapie standard n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) par rapport à la prise en charge habituelle.
- En monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine ou d'irinotecan, ERBITUX apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au traitement symptomatique seul.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

