



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/775584/2013
EMA/H/C/000558

Résumé EPAR à l'intention du public

Erbitux

cetuximab

Ce document est un résumé du rapport européen public d'évaluation (EPAR) relatif à Erbitux. Il explique de quelle manière l'évaluation du médicament à laquelle le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a procédé l'a conduit à rendre un avis favorable à l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché et à établir ses recommandations relatives aux conditions d'utilisation d'Erbitux.

Qu'est-ce qu'Erbitux?

Erbitux est une solution pour perfusion (goutte-à-goutte dans une veine) ayant pour principe actif le cetuximab.

Dans quel cas Erbitux est-il utilisé?

Erbitux est utilisé dans le traitement du cancer métastatique du côlon ou du rectum (gros intestin). «Métastatique» signifie que le cancer s'est propagé à d'autres parties du corps. Erbitux est utilisé chez les patients dont les cellules tumorales ont sur leur surface une protéine appelée récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) et contiennent des versions d'une famille de gènes de type sauvage (non-mutés) dénommés «RAS». Erbitux est utilisé des façons suivantes:

- en association avec des traitements anticancéreux contenant de l'irinotecan;
- en association avec le traitement FOLFOX à base d'oxaliplatine chez les patients n'ayant reçu auparavant aucun traitement;
- en monothérapie lorsqu'un traitement antérieur contenant de l'oxaliplatine et de l'irinotecan a échoué et que le patient ne peut recevoir de l'irinotecan.

Erbitux est également utilisé pour traiter les cancers «à cellules squameuses» de la tête et du cou. Ces types de cancer affectent les cellules des muqueuses de la bouche ou de la gorge, ou d'organes tels que le larynx (cordes vocales). Dans les cancers localement avancés (lorsque la tumeur a grandi mais ne s'est pas propagée), Erbitux est administré en association avec de la radiothérapie (thérapie par radiation). Dans les cancers qui récidivent (lorsqu'ils réapparaissent après traitement antérieur) ou



métastatiques, Erbitux est utilisé en association avec un médicament anticancéreux à base de platine (y compris des médicaments tels que la cisplatine ou la carboplatine).

Le médicament n'est délivré que sur ordonnance.

Comment Erbitux est-il utilisé?

Erbitux doit être administré exclusivement sous la supervision d'un médecin expérimenté dans l'utilisation de médicaments anticancéreux dans un environnement dans lequel un équipement de réanimation est disponible. Avant de recevoir Erbitux, le patient doit recevoir une prémédication consistant en un antihistaminique et un corticostéroïde afin de prévenir toute réaction allergique. Les patients doivent également être maintenus sous étroite observation afin de détecter tout signe de réaction allergique pendant au moins une heure après la fin de la perfusion.

Erbitux est administré une fois par semaine. La première perfusion est administrée à une dose de 400 mg par mètre carré de surface corporelle (calculée sur la base du poids et de la taille du patient) et dure deux heures. Les perfusions suivantes sont dosées à 250 mg/m² administrés en une heure. Qu'il soit utilisé seul ou en association avec d'autres médicaments anticancéreux, le traitement par Erbitux est poursuivi aussi longtemps que le patient répond. Lorsqu'il est utilisé en association avec la radiothérapie, Erbitux est débuté une semaine avant la radiothérapie et poursuivi jusqu'à la fin de la radiothérapie.

Comment Erbitux agit-il?

Le principe actif d'Erbitux, le cetuximab, est un anticorps monoclonal. Un anticorps monoclonal est un anticorps (un type de protéine) qui a été conçu pour reconnaître une structure spécifique (appelée antigène) dans l'organisme et s'y fixer. Le cetuximab a été conçu pour se fixer sur le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), qui peut se situer à la surface de certaines cellules cancéreuses. L'EGFR est impliqué dans l'activation de gènes appelés «RAS», qui sont impliqués dans la croissance de cellules. En se fixant sur l'EGFR, cetuximab empêche que cela ne se produise dans les cellules tumorales et contribue ainsi à les faire s'arrêter de grandir. De 79 à 89 % des cancers colorectaux et plus de 90 % des cancers à cellules squameuses de la tête et du cou présentent des récepteurs EGFR à la surface de leurs cellules.

Quelles études ont été menées sur Erbitux?

Pour le cancer métastatique du côlon ou du rectum, Erbitux a été étudié dans le cadre de six études principales:

- deux études ont porté sur 1 535 patients qui n'avaient pas été traités par chimiothérapie auparavant, et ont visé à évaluer l'efficacité de l'adjonction d'Erbitux à une association thérapeutique contenant soit de l'irinotecan, soit de l'oxaliplatine (FOLFOX); une troisième étude a porté sur les effets de l'adjonction d'Erbitux à deux associations thérapeutiques contenant de l'oxaliplatine (dont l'une était similaire à FOLFOX) sur 1 630 patients;
- trois études ont porté sur 2 199 patients dont la maladie s'était aggravée lors de leur traitement précédent à base d'irinotecan, d'oxaliplatine ou de ces deux substances ou qui n'étaient pas en mesure de recevoir ces médicaments.

Pour les cancers de la tête et du cou, Erbitux a été examiné dans le cadre de deux études principales:

- la première étude a porté sur 424 patients souffrant d'un cancer localement avancé, visant à évaluer les effets de l'adjonction d'Erbitux à la radiothérapie;

- la deuxième étude a porté sur 442 patients souffrant d'un cancer récidivant ou métastatique, visant à évaluer les effets de l'adjonction d'Erbitux à une association de médicaments anticancéreux à base de platine.

Toutes les études ont porté sur la durée pendant laquelle les patients vivaient sans que leur cancer ne s'aggrave ou sur leur durée de survie. La plupart des études se sont focalisées sur les résultats atteints, d'un côté, chez les patients dont les tumeurs présentent un gène KRAS (l'un des types de gènes RAS) de type sauvage et, de l'autre côté, chez ceux ayant des tumeurs présentant un KRAS muté. L'une des études a également examiné séparément les résultats chez les patients dont les tumeurs comportaient les formes sauvages de tous les gènes RAS et chez les patients présentant les formes mutées de n'importe quel gène RAS. Lorsque les gènes RAS (tels que le KRAS) ont muté, ils peuvent stimuler les cellules tumorales à croître sans être activées par l'EGFR, auquel cas Erbitux ne sera sans doute pas d'une grande utilité.

Quel est le bénéfice démontré par Erbitux au cours des études?

Dans le cadre des études concernant le cancer du côlon ou du rectum, Erbitux a augmenté de façon générale la durée pendant laquelle les patients ont vécu sans aggravation de leur cancer ou leur durée de survie:

- chez les patients qui n'avaient pas été traités par chimiothérapie précédemment, ceux qui avaient un KRAS de type sauvage dans leurs tumeurs vivaient plus longtemps sans aggravation de la maladie lorsqu'ils recevaient Erbitux en plus d'une chimiothérapie contenant de l'irinotecan (en moyenne 9,9 mois contre 8,4 mois). Les patients recevant Erbitux en association avec une chimiothérapie contenant de l'oxaliplatine (FOLFOX) vivaient plus longtemps sans aggravation de la maladie que les patients uniquement sous FOLFOX (en moyenne 12 mois contre 5,8 mois). Toutefois, dans la troisième étude, les patients présentant un KRAS de type sauvage survivaient généralement seulement 16,3 mois lorsqu'Erbitux était ajouté à un autre traitement basé sur l'oxaliplatine similaire à FOLFOX, contre 18,2 mois lorsque le traitement basé sur l'oxaliplatine était pris seul;
- la première étude sur des patients qui avaient été traités par chimiothérapie précédemment n'a pas porté sur les mutations du RAS. Cependant, dans les deux autres études, les patients à KRAS de type sauvage ont vécu plus longtemps sans aggravation de leur maladie lorsqu'Erbitux a été ajouté à leur traitement. Les patients chez lesquels les traitements à base d'oxaliplatine comme d'irinotecan avaient échoué, ont vécu en moyenne 3,6 mois sans aggravation de leur maladie avec Erbitux, en comparaison avec 1,9 mois chez ceux recevant le meilleur traitement de soutien uniquement (le traitement des symptômes mais pas du cancer proprement dit). Les patients qui n'avaient pas répondu au traitement à base d'oxaliplatine ont vécu en moyenne 4,0 mois sans aggravation de leur maladie en étant à la fois sous Erbitux et irinotecan, contre 2,6 mois chez ceux ne recevant que de l'irinotecan seul.

Pour les cancers de la tête et du cou localement avancés, les patients ont vécu plus longtemps sans aggravation de leur maladie lorsqu'Erbitux était associé à la radiothérapie (en moyenne 24,4 mois contre 14,9 mois). Dans le cancer de la tête et du cou récidivant ou métastatique, la survie a été plus longue lorsqu'Erbitux a été ajouté à l'association d'un médicament anticancéreux à base de platine (en moyenne 10,1 mois contre 7,4 mois).

Quel est le risque associé à l'utilisation d'Erbitux?

Les effets indésirables les plus couramment observés sous Erbitux (chez plus d'un patient sur 10) sont des réactions de la peau telles que des éruptions cutanées, l'hypomagnésie (faible taux de magnésium

dans le sang), des réactions – légères ou modérées - liées à la perfusion (telles que fièvre, frissons, vertiges et difficultés respiratoires), mucosite (inflammation de la muqueuse de la bouche), et une augmentation des taux de certaines enzymes hépatiques. Des réactions cutanées ont été rapportées chez plus de 80 % des patients. Pour une description complète des effets indésirables observés sous Erbitux, voir la notice.

Erbitux ne doit pas être utilisé en association avec une chimiothérapie contenant de l'oxaliplatine pour le cancer colorectal métastatique chez les patients ayant un gène RAS muté ou dont le gène RAS est de type inconnu. Pour la liste complète des restrictions, voir la notice.

Des réactions sévères liées à la perfusion pouvant apparaître, les patients doivent être étroitement surveillés pendant toute la période d'administration d'Erbitux.

Pourquoi Erbitux a-t-il été approuvé?

Le CHMP a estimé que les bénéfices d'Erbitux sont supérieurs à ses risques et a recommandé l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché pour ce médicament.

Autres informations relatives à Erbitux

La Commission européenne a délivré une autorisation de mise sur le marché valide dans toute l'Union européenne pour Erbitux, le 29 juin 2004.

L'EPAR complet relatif à Erbitux est disponible sur le site web de l'Agence, sous: [ema.europa.eu/Find/medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find/medicine/Human%20medicines/European%20Public%20Assessment%20Reports). Pour plus d'informations sur le traitement par Erbitux, veuillez consulter la notice (également comprise dans l'EPAR) ou contacter votre médecin ou votre pharmacien.

Dernière mise à jour du présent résumé: 12-2013.