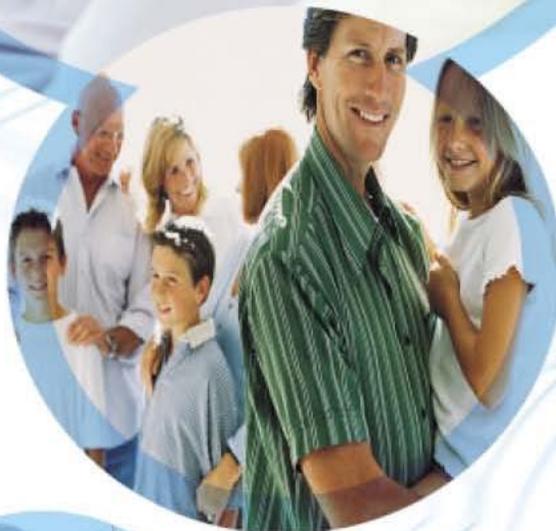


Guide d'utilisation du cétuximab (IMC-C225, Erbitux®)
pour le traitement du cancer colorectal métastatique

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie
(CÉPO)

Février 2006

Direction de la lutte contre
le cancer



Ce guide constitue un outil d'aide à la décision clinique fondé sur les données probantes. Il a été élaboré par le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie en partenariat avec des cliniciens experts. Son contenu n'engage que ses auteurs.

GUIDE D'UTILISATION DU CÉTUXIMAB (IMC-C225, ERBITUX®) POUR LE TRAITEMENT DU CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE

RÉSUMÉ

Au cours des dernières décennies, la chimiothérapie du cancer colorectal métastatique a reposé sur le fluorouracile (5-FU) avec ou sans leucovorin (LV). L'arrivée de l'irinotécan (CPT-11) et de l'oxaliplatine dans l'arsenal thérapeutique a constitué la première percée majeure. L'inhibition spécifique du récepteur du facteur de croissance épidermique humain (*epidermal growth factor receptor*, HER-1, EGFR) avec le cétuximab constitue une nouvelle approche. Le cétuximab a été approuvé par Santé Canada en septembre 2005 pour le traitement du cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR en combinaison avec l'irinotécan pour le traitement de patients résistants à l'irinotécan et en monothérapie pour les patients intolérants à l'irinotécan.

Il y a actuellement peu de données probantes portant sur l'utilisation du cétuximab pour le traitement du cancer colorectal métastatique. Leur analyse mène aux conclusions suivantes :

1. le cétuximab a une activité antitumorale seul ou en association avec l'irinotécan ;
2. l'efficacité du cétuximab en monothérapie, mesurée par le taux de réponse objective, est faible ;
3. il pourrait y avoir des bénéfices à l'utilisation du cétuximab en association avec l'irinotécan mais on ne peut pas déterminer sa valeur clinique ni sa place dans le traitement du cancer colorectal métastatique avant que les résultats des études de phase III soient disponibles.

Le cétuximab est généralement bien toléré. Les principaux effets indésirables associés spécifiquement à son utilisation sont des éruptions cutanées ressemblant à de l'acné.

Après analyse des données probantes disponibles, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie recommande, pour le traitement du cancer colorectal métastatique :

En monothérapie

- de ne pas utiliser le cétuximab en pratique clinique (recommandation de grade B) ;

En association avec la chimiothérapie

- de ne pas utiliser le cétuximab en pratique clinique en association avec l'irinotécan ou un autre régime de chimiothérapie ;
- de réévaluer la place du cétuximab dans le traitement du cancer colorectal métastatique lorsque les résultats des études de phase III seront disponibles.

GUIDE D'UTILISATION DU CÉTUXIMAB (IMC-C225, ERBITUX®) POUR LE TRAITEMENT DU CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE

1. QUESTION CLINIQUE

Déterminer le rôle du cétuximab pour le traitement du cancer colorectal métastatique.

2. INTRODUCTION

En 2005, au Québec, la Société canadienne du cancer et l'Institut national du cancer du Canada estiment que 5000 nouveaux cas de cancer colorectal seront diagnostiqués (2700 hommes et 2300 femmes) et que 2350 personnes en décéderont (1250 hommes et 1100 femmes) (1). Le cancer colorectal est le troisième cancer le plus fréquent et la deuxième cause de mortalité par cancer. Le risque d'en être atteint augmente vers 40 ans et continue de s'accroître avec l'âge (2). L'âge médian à la présentation est de 72 ans.

Les cancers colorectaux sont des adénocarcinomes dans 90 à 95 % des cas. Les taux de survie à cinq ans et à dix ans sont respectivement de 63 % et de 57 % (3). Ils dépendent du stade et du grade histologique au moment du diagnostic (2). Si le cancer est détecté à un stade précoce (stade I de la classification TNM), le taux de survie à cinq ans est de 90 % (2-4). Il chute à 67 % si la tumeur s'est étendue aux organes adjacents ou aux ganglions lymphatiques et à 9 % s'il y a des métastases à distance (2-4). Le stade au moment du diagnostic chez les patients québécois n'est pas disponible. Aux États-Unis¹, de 1995 à 2001, 39 % des patients diagnostiqués avec un cancer du côlon ou du rectum avaient une maladie localisée, 38 % présentaient des une atteinte régionale et 19 % présentaient des métastases à distance. Le stade n'était pas disponible pour 5 % des patients (5).

Pendant plusieurs décennies, la chimiothérapie du cancer colorectal métastatique a reposé sur le fluorouracile (5-FU) avec ou sans leucovorin (LV) (4). Peu de progrès ont été faits sur le plan clinique pendant cette période. L'arrivée de l'irinotécan (CPT-11) et de l'oxaliplatine dans l'arsenal thérapeutique a constitué une percée majeure. La survie médiane globale, qui était de 12 mois avec des chimiothérapies à base de 5-FU/LV il y a quelques années, atteint maintenant 21,5 mois (4, 6). En première intention, la valeur thérapeutique de régimes comme le 5-FU/LV, le FOLFOX (5-FU/LV en perfusion continue et oxaliplatine), le FOLFIRI (5-FU/LV en perfusion continue et irinotécan), l'IFL (irinotécan, 5-FU/LV en bolus) ou la capécitabine en monothérapie, par exemple, est bien établie (4, 7, 8). De plus, le bévacizumab peut être utilisé en première intention avec l'IFL, le FOLFIRI, le FOLFOX ou le 5-FU/LV (7-9). En deuxième intention ou plus, les options se font plus rares, les principales étant les régimes de chimiothérapie à base d'irinotécan ou d'oxaliplatine (7-9).

Le développement de la thérapie ciblée constitue une nouvelle étape importante de l'évolution du traitement systémique du cancer colorectal métastatique. L'inhibition spécifique du récepteur du facteur de croissance épidermique humain (*epidermal growth factor receptor*, HER-1, EGFR) et du facteur de croissance vasculaire endothélial (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) sont les approches les plus prometteuses. Les anticorps monoclonaux cétuximab et bévacizumab ciblent respectivement l'EGFR et le VEGF (10).

¹ Les statistiques proviennent de neuf régions participant au programme *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER), soit San Francisco, le Connecticut, Détroit, Hawaii, l'Iowa, le Nouveau-Mexique, Seattle, l'Utah et Atlanta.

Le cétuximab est une immunoglobuline G1 (IgG1) se liant spécifiquement avec l'EGFR présent à la fois dans les cellules normales et tumorales et dont le mécanisme d'action principal est un antagonisme compétitif de l'EGFR (10). Il se lie à l'EGFR avec une affinité supérieure à celle de ses ligands naturels, résultant en une réduction de l'activité tyrosine kinase et subséquemment, à une réduction de la prolifération et de l'invasion cellulaires (10). Le cétuximab a des effets synergiques en combinaison avec les agents cytotoxiques et la radiothérapie (10). L'expression ou la régulation positive du gène EGFR est présente dans 60 à 80 % des cas de cancer colorectal (11-13). L'expression du gène est associée à une faible survie (14, 15).

En février 2004, la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) a approuvé le cétuximab et le bévacizumab et Santé Canada lui a emboîté le pas le 9 septembre 2005 en leur accordant un avis de conformité (16, 17). Le cétuximab a été homologué pour le traitement du cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR en combinaison avec l'irinotécan pour le traitement de patients résistant à l'irinotécan et en monothérapie pour les patients intolérants à l'irinotécan (16).

3. MÉTHODE

Une revue de la documentation scientifique publiée entre janvier 1996 et février 2006 a été effectuée en utilisant l'outil de recherche *MEDLINE PubMed* et les mots clés *cetuximab*, *C225* et *Erbix*. La recherche de la documentation scientifique s'est limitée aux études prospectives de phases II et III. Les études rétrospectives, celles à caractère économique et celles portant sur d'autres sièges tumoraux que le côlon et le rectum n'ont pas été retenues. Les abrégés de communication publiés dans le supplément du congrès de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) de 2005 ont été revus. Seuls les abrégés rapportant les résultats d'efficacité et d'innocuité d'études randomisées de phase II ou d'études de phase III ont été considérés.

Les sites Internet des organismes suivants ont été consultés : l'*American Society of Clinical Oncology*, le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), le *National Institute for Clinical Excellence* (NICE), la *British Columbia Cancer Agency* (BCCA), *Cancer Care Ontario* (CCO), la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (France, FNCLCC) et la *National Guideline Clearinghouse*. La bibliographie des articles sélectionnés a permis de compléter la revue de la littérature scientifique. Seules les publications en anglais ou en français ont été consultées.

Les niveaux de données probantes et grades de recommandations utilisés par l'ASCO et l'*European Society for Medical Oncology* ont servi de référence pour la rédaction des recommandations émises dans ce guide (annexe I). Un niveau de données probantes n'est attribué qu'aux articles originaux.

Un groupe d'experts a été constitué par le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie pour analyser les données disponibles et établir un consensus. Le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie a révisé et adopté l'analyse et les recommandations du présent guide, lequel porte sur la valeur clinique du produit.

4. RÉSULTATS

4.1 Résultats de la recherche de la documentation scientifique

La recherche méthodologique a permis d'identifier deux articles présentant les résultats d'études de phase II (18, 19). Trois guides de pratique ou consensus d'experts ont été répertoriés, soit ceux du NCCN sur le cancer du côlon et du rectum (7, 8) et un consensus d'experts de la revue médicale *Acta Oncologica* (20). Ce dernier a été rejeté en raison de faiblesses méthodologiques. Un article a été rejeté en raison du faible nombre de patients et de leur hétérogénéité (21). Deux abrégés présentés lors de la réunion de l'ASCO en 2005 rapportaient des résultats préliminaires d'études randomisées de phase III (EXPLORE : FOLFOX4 ± cétuximab ; EPIC : irinotécan ± cétuximab) (22, 23). Ils ont tous deux été rejetés car les données présentées étaient fragmentaires et trop incomplètes pour pouvoir être utiles à la présente analyse. Le premier abrégé portait uniquement sur des données d'efficacité et le second, uniquement sur des données d'innocuité. De plus, l'étude EXPLORE a été interrompue prématurément en raison du changement de standard de pratique en première intention aux États-Unis (l'oxaliplatine a remplacé l'irinotécan) et ce, après le recrutement de 102 patients sur un objectif de 1100 (22). Deux abrégés d'une étude randomisée de phase II de Saltz *et al.*, dont les résultats ont été présentés dans le cadre du symposium sur les cancers gastro-intestinaux et de la réunion annuelle de l'ASCO en 2005, ont été répertoriés (24, 25). L'étude comparait la combinaison de bévacizumab et de cétuximab avec ou sans irinotécan. Les abrégés ont été rejetés parce que la randomisation visait l'irinotécan, que les patients des deux bras recevaient le cétuximab et le bévacizumab, ce qui ne permettait pas de déterminer la contribution du cétuximab, et que l'étude n'apportait pas d'information utile pour répondre à la question clinique du présent guide.

4.2 Résultats de la revue des données probantes

4.2.1 Étude randomisée

Cunningham *et al.* ont publié les résultats d'une étude ouverte multicentrique randomisée (ratio 2 :1) de phase II (*Bowel Oncology with Cetuximab Antibody trial*, étude BOND I) ayant comparé le cétuximab administré en monothérapie (n = 111) et en combinaison avec l'irinotécan (n = 218) chez des patients ayant un cancer colorectal métastatique réfractaire à l'irinotécan (données probantes de niveau II) (18). Pour être considérés réfractaires à l'irinotécan, les patients devaient avoir été traités pendant au moins six semaines avant l'entrée dans l'étude avec régime à base d'irinotécan et une progression de la maladie devait avoir été documentée pendant la période de traitement ou au cours des trois mois suivant la fin du traitement. L'objectif principal de l'étude était le taux de réponse.

Avant la randomisation, le statut EGFR de la tumeur était déterminé par immunohistochimie par un laboratoire central. La tumeur était EGFR-positif chez 474 des 577 patients analysés (82 %). Cent-quarante-cinq de ces 474 patients n'ont pas été randomisés puisqu'ils étaient décédés avant la randomisation, avaient une mauvaise condition physique, n'avaient pas eu progression de la maladie avant la fin du recrutement, ne respectaient pas tous les critères d'admissibilité ou ont refusé de participer à l'étude.

Le cétuximab a été administré selon une dose initiale de 400 mg/m² suivie d'une dose hebdomadaire de 250 mg/m². L'irinotécan a été administré selon le dosage que les patients avaient reçu lors de leur plus récent traitement ayant précédé l'entrée dans l'étude. Un antihistaminique était administré aux patients en prémédication au moins avant la première administration de cétuximab. Le traitement se poursuivait jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à ce que des effets indésirables inacceptables surviennent. Le

nombre médian de perfusions de cétuximab reçues a été de 18 dans le groupe combiné et de 7 dans le groupe monothérapie. Près de la moitié des 111 patients du groupe recevant le cétuximab en monothérapie (n = 56) ont reçu de l'irinotécan au moment de la progression de la maladie tel que prévu dans le devis de l'étude.

L'âge médian des patients randomisés était de 59 ans (26 à 84 ans). La majorité des patients avaient un indice fonctionnel de Karnofsky supérieur ou égal à 80 (88 %) et avaient reçu deux lignes de traitement ou plus (79 %), dont de l'oxaliplatine (63 %).

La réponse tumorale a été évaluée aux six semaines pendant les 24 premières semaines puis aux trois mois par la suite en utilisant la tomодensitométrie ou l'imagerie par résonance magnétique. L'évaluation était réalisée par les investigateurs en utilisant l'outil RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) et par un comité de révision indépendant en utilisant les critères modifiés de l'Organisation mondiale de la santé. Le taux de réponse globale rapporté (toutes des réponses partielles) a été supérieur dans le groupe cétuximab plus irinotécan par rapport au groupe cétuximab en monothérapie (22,9 % *versus* 10,8 %, p = 0,007). Le taux de contrôle tumoral, soit le taux de réponses (complètes et partielles) plus la proportion de patients chez qui la maladie est demeurée stable, a également été supérieur dans le groupe recevant le traitement combiné (55,5 % *versus* 32,4 %, p < 0,001).

Une analyse de régression a révélé que les différences entre les deux groupes de l'étude étaient maintenues après ajustement selon l'âge, le sexe, l'indice fonctionnel et le nombre de lignes de traitement reçues avant l'entrée dans l'étude. Les analyses n'ont pas démontré de corrélation statistiquement significative entre, d'une part, le degré d'expression de EGFR, la proportion de cellules tumorales EGFR-positives ou l'intensité maximale de la coloration par cellule et, d'autre part, le taux de réponse clinique.

Le délai jusqu'à la progression de la maladie a été plus long lorsque les patients étaient traités avec la combinaison de cétuximab et d'irinotécan que lorsque le cétuximab était administré en monothérapie (4,1 mois *versus* 1,5 mois, p < 0,001). À cela correspondait une diminution de 46 % du risque de progression en faveur de la combinaison (p < 0,001). Par contre, la survie globale médiane était comparable entre les deux groupes (8,6 mois *versus* 6,9 mois, respectivement, p = 0,48).

Une analyse de sous-groupes a démontré que la survie médiane était supérieure chez les patients ayant des réactions dermatologiques par rapport à ceux n'en ayant pas et ce, tant chez les patients du groupe cétuximab plus irinotécan (9,1 mois et 3,0 mois, respectivement) que chez ceux du groupe cétuximab en monothérapie (8,1 mois et 2,5 mois, respectivement). Le taux de réponse et la survie étaient corrélés avec la gravité des réactions dermatologiques.

Les effets indésirables de grades 3 et 4 ont été fréquents dans les deux groupes et significativement plus élevés dans le groupe recevant le cétuximab et l'irinotécan par rapport au groupe recevant le cétuximab en monothérapie (65,1 % *versus* 43,5 %, p < 0,001). Il s'agissait principalement de diarrhée (21,2 % *versus* 1,7 %, p < 0,001), d'asthénie (13,7 % *versus* 10,4 %, p = 0,49), de neutropénie (9,4 % *versus* 0 %, p < 0,001), d'éruptions cutanées similaires à de l'acné (9,4 % *versus* 5,2 %, p = 0,20), de nausées et vomissements (7,1 % *versus* 4,3 %, p = 0,47) et de dyspnée (1,4 % *versus* 13,0 %, p < 0,001). L'incidence et la gravité de ces effets pour le premier groupe sont cependant comparables aux effets indésirables rapportés de l'irinotécan administré en monothérapie.

Tableau 1 : Résultats de l'étude randomisée de phase II de Cunningham *et al.* (18)

Devis de l'étude	n	Taux de réponses (partielles) (%)	Taux de contrôle tumoral** (%)	Temps jusqu'à la progression de la maladie (mois)	Survie globale médiane (mois)	Effets indésirables de grades 3 et 4 (%)
Cétuximab + irinotécan	218	22,9	55,5	4,1	8,6	65,1
Cétuximab*	111	10,8 p = 0,007	32,4 p < 0,001	1,5 p < 0,001	6,9 p = 0,48	43,5 p < 0,001

* Les patients du bras kétuximab en monothérapie pouvaient recevoir la combinaison kétuximab + irinotécan au moment de la progression de la maladie. Ce fut le cas de 56 des 111 patients de ce bras.

** Le taux de contrôle tumoral est la somme du taux de réponses complètes et partielles et de la proportion des patients chez qui la maladie est demeurée stable.

4.2.2 Étude non randomisée

Saltz *et al.* ont publié les résultats d'une étude ouverte multicentrique non randomisée de phase II évaluant l'activité antitumorale et l'innocuité du kétuximab en monothérapie pour le traitement des patients (n = 57) ayant un cancer colorectal métastatique réfractaire à une chimiothérapie à base d'irinotécan et exprimant l'EGFR (données probantes de niveau IV) (19). Le taux de réponse était l'objectif principal de l'étude. Les objectifs secondaires étaient la durée de la réponse, le temps jusqu'à la progression, la survie et la toxicité.

Avant l'entrée dans l'étude, le statut EGFR de la tumeur était déterminé par immunohistochimie par un laboratoire central. La tumeur était EGFR-positif chez 105 des 140 patients analysés (75 %). De ces 105 patients, 61 présentaient une preuve radiologique d'échec à un traitement avec de l'irinotécan ou avec une combinaison contenant de l'irinotécan et respectaient les critères d'admissibilité de l'étude. L'état de quatre de ces patients s'est détérioré avant le début de l'administration de kétuximab et ils n'ont pas été traités dans le cadre de l'étude.

Le kétuximab a été administré selon une dose initiale de 400 mg/m² suivie d'une dose hebdomadaire de 250 mg/m². Cette dose de départ était précédée par une dose de test de 20 mg administrée pour observer les réactions allergiques possibles. Une prémédication de 50 mg de diphenhydramine était administrée par voie intraveineuse.

L'âge médian des 57 patients traités était de 56 ans (28 à 80 ans). L'indice fonctionnel ECOG² médian des patients était de 0 (0 à 2). Le côlon et le rectum étaient le siège tumoral primaire chez 77 % et 23 % des patients, respectivement. La majorité des patients (72 %) avaient reçu deux lignes de chimiothérapie ou plus avant l'entrée dans l'étude, dont des protocoles incluant l'oxaliplatine (14 %). Certains patients (18 %) avaient été traités en radiothérapie avant de participer à l'étude. La durée médiane du traitement dans le cadre de l'étude a été de 6,4 semaines (1 à 67 semaines). La majorité des patients (63 %) ont reçu toutes les doses de kétuximab prévues à l'étude, soit une dose hebdomadaire pendant toute la durée de l'étude. Dans la quasi-totalité des cas, le kétuximab a été administré à la dose complète prévue.

² ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

La réponse tumorale a été évaluée par imagerie médicale aux six semaines pendant toute la durée de l'étude. Aucune réponse complète n'a été rapportée. Le taux de réponses partielles a été de 10,5 % selon les investigateurs. Chez 35 % des patients, la maladie est demeurée stable ou une réponse mineure a été observée pendant au moins 12 semaines après la date de l'initiation du traitement avec le cétuximab. Le comité de revue indépendant a reclassé une réponse partielle comme mineure, faisant passer le taux de réponses partielles à 8,8 %. Le délai médian jusqu'à la progression de la maladie a été de 1,4 mois et la durée médiane de la réponse a été de 4,2 mois. La survie médiane a été de 6,4 mois à partir du début de l'administration du cétuximab. Une analyse exploratoire des résultats de 16 patients chez qui le cétuximab était administré en deuxième intention a révélé un taux de réponses partielles de 6,3 %, suggérant qu'il n'y ait pas de différence de réponse en fonction du nombre de traitements antérieurs.

Des réactions cutanées ont été observées chez 88 % des patients. Dans 86 % des cas, ces réactions étaient similaires à de l'acné. Elles étaient de grade 3 dans 18 % des cas et aucune réaction de grade 4 n'a été observée. Elles apparaissaient le plus souvent au cours des trois premières semaines de traitement. Les autres effets indésirables de grades 3 et 4 étaient rares, les plus fréquents étant des réactions allergiques survenues chez trois patients (5 %). Chez deux d'entre eux, elles sont apparues dès la dose de test, étaient de type anaphylactoïde et ont nécessité l'arrêt du traitement.

Une corrélation statistiquement significative entre la présence des éruptions cutanées ressemblant à de l'acné (et leur gravité) et la survie médiane a été rapportée (grade 0 : n = 8, survie médiane = 1,9 mois *versus* grades 1 et 2 : n = 39, survie médiane = 6,4 mois et grade 3 : n = 10, survie médiane = 9,5 mois, p = 0,02).

Tableau 2 : Résultats de l'étude non randomisée de phase II de Saltz *et al.* (19)

Devis de l'étude	n	Taux de réponses (partielle) (%)*	Taux de contrôle tumoral (%)**	Temps jusqu'à la progression de la maladie (mois)	Survie globale médiane (mois)	Effets indésirables de grades 3 et 4 (%)
Cétuximab	57	8,8	45,5	1,4	6,4	39

* Selon le comité de revue indépendant.

** Le taux de contrôle tumoral est la somme du taux de réponses complètes et partielles et de la proportion des patients chez qui la maladie est demeurée stable.

4.2.3 Résultats de la revue des recommandations pour la pratique clinique

4.2.3.1 National Comprehensive Cancer Network

Le NCCN reconnaît comme acceptable (catégorie 2A)³ l'utilisation du cétuximab pour le traitement du cancer du côlon et du rectum métastatique dans les contextes suivants :

- avec l'irinotécan en deuxième intention après FOLFIRI ± bécacizumab ou IFL + bécacizumab ;
- en monothérapie en deuxième intention après 5-FU/LV + bécacizumab ;
- avec l'irinotécan en troisième intention après FOLFOX ± bécacizumab suivi d'irinotécan ;
- avec l'irinotécan en troisième intention après FOLFIRI ± bécacizumab suivi de FOLFOX ;
- avec l'irinotécan en troisième intention après 5-FU/LV + bécacizumab suivi de FOLFOX ou irinotécan (7, 8).

³ Catégorie 2A du NCCN : Consensus uniforme du NCCN que la recommandation est appropriée sur la base de données probantes de niveau faible, incluant l'expérience clinique.

5. DISCUSSION

Pendant plus de 40 ans, le 5-FU a été la base du traitement systémique du cancer colorectal métastatique (2, 4). Depuis quelques années, l'introduction d'agents de chimiothérapie plus efficaces (irinotécan et oxaliplatine) et de la thérapie ciblée a pratiquement fait doubler la survie médiane globale de 12 à 21,5 mois (4, 6). Plusieurs options thérapeutiques appuyées sur des données probantes de bonne qualité s'offrent aux cliniciens et aux patients pour le traitement de première intention du cancer colorectal métastatique. Cependant, pour un patient donné, on ne peut pas encore déterminer quel traitement a le plus grand potentiel et quelle est la séquence optimale de traitements (4). Le 5-FU, avec ou sans LV, le FOLFOX, le FOLFIRI et l'IFL administrés seuls ou en association avec le bévacizumab ainsi que la capécitabine en monothérapie sont parmi les options de première intention acceptables (4, 7-9). En deuxième intention, les principales options sont des régimes de chimiothérapie à base d'irinotécan ou d'oxaliplatine (7-9).

Malgré les progrès des dernières décennies, qui ont permis d'obtenir de meilleurs résultats cliniques chez les patients ayant un cancer colorectal métastatique, la chimiothérapie demeure limitée par son manque de spécificité (4). L'avancement de la biologie moléculaire a permis le développement d'agents de thérapie ciblée, dont le bévacizumab (anti-VEGF) et le cétuximab (anti-EGFR). Le cétuximab a fait et fait toujours l'objet d'études dans de nombreux sièges tumoraux, mais son utilisation n'est approuvée actuellement que pour le traitement du cancer colorectal métastatique (16, 17). Les deux études pertinentes pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du cétuximab pour cette indication, soit celle de Cunningham *et al.* et celle de Saltz *et al.*, ont rapporté parmi les cohortes recrutées des taux de cancer colorectal EGFR-positif de l'ordre de ceux rapportés précédemment (entre 60 et 80 %), soit de 82 % et 75 %, respectivement (11-13, 18, 19). Les données rétrospectives rapportées par Chung *et al.* suggèrent toutefois que les patients ayant un cancer colorectal métastatique EGFR-négatif pourraient répondre à un traitement à base de cétuximab (26).

Cétuximab en monothérapie

L'étude de phase II de Saltz *et al.* (données probantes de niveau IV) a démontré, chez une petite cohorte de patients (n = 57) que le cétuximab en monothérapie avait une activité antitumorale modeste chez des patients réfractaires à la chimiothérapie et dont le cancer exprimait l'EGFR (taux de réponses (partielles) de 8,8 %, aucune réponse complète, délai médian jusqu'à la progression de la maladie de 1,4 mois et survie médiane globale de 6,4 mois) (18). Durant la même période, Cunningham *et al.* ont publié l'étude de laquelle proviennent les principales données probantes sur l'utilisation du cétuximab dans le traitement du cancer colorectal métastatique EGFR-positif (données probantes de niveau II) (19). Celle-ci comparait la combinaison de cétuximab et d'irinotécan à la monothérapie avec le cétuximab. Bien que 56 des 111 patients du bras cétuximab seul de l'étude de Cunningham *et al.* aient reçu de l'irinotécan en plus du cétuximab au moment de la progression de la maladie, des résultats se rapprochant de ceux de Saltz *et al.* ont été rapportés (taux de réponses (partielles) de 10,8 %, aucune réponse complète, délai médian jusqu'à la progression de la maladie de 1,5 mois et survie médiane globale de 6,9 mois) (27).

Les données probantes apparaissent insuffisantes pour justifier l'utilisation de cétuximab en monothérapie pour le traitement du cancer colorectal métastatique dans un contexte autre que celui d'un protocole de recherche clinique. Elles suggèrent néanmoins une activité antitumorale du cétuximab et ce, même chez des patients ayant déjà reçu deux lignes de traitement de leur cancer colorectal métastatique. Bien que les observations disponibles concernant l'utilisation du cétuximab en monothérapie soient concordantes, elles demeurent issues d'un petit nombre de patients (168 pour les deux études combinées) et 56 de ces patients, dans l'étude de Cunningham *et al.*, avaient en plus reçu de l'irinotécan au moment de la

progression de la maladie. Par ailleurs, les résultats étaient modestes mais ont été reproduits dans plusieurs études, dont une étude non randomisée ayant évalué l'efficacité du cétuximab en monothérapie chez des patients ayant déjà reçu deux lignes ou plus de traitement avec de l'irinotécan, de l'oxaliplatine et une fluoropyrimidine (médiane de quatre lignes) (28). Pour l'ensemble des patients de l'étude (n = 346), les auteurs ont rapporté un taux de réponse de 12 % et une survie médiane de 6,6 mois. Les taux de réponses étaient comparables chez les patients ayant reçu préalablement deux (5 %, n = 61), trois (12 %, n = 89), quatre (12 %, n = 116) ou cinq à neuf (15 %, n = 80,) lignes de traitement.

Cétuximab en association avec l'irinotécan

Le deuxième bras de l'étude de Cunningham *et al.* incluait 218 patients ayant un cancer colorectal métastatique EGFR-positif résistant à l'irinotécan et étant traités avec le cétuximab et l'irinotécan (18). Les résultats rapportés ont été significativement supérieurs à ceux observés dans le bras cétuximab seul plus irinotécan au moment de la progression de la maladie. Le taux de réponses partielles a été de 22,9 %, aucune réponse complète n'a été rapportée, le délai médian jusqu'à la progression de la maladie a été de 4,1 mois et la survie médiane globale, de 8,6 mois. Ces résultats suggèrent une synergie entre le cétuximab et l'irinotécan et sont compatibles avec les observations d'études précliniques (29). Les données probantes à l'appui de l'utilisation de cette combinaison demeurent limitées à l'étude de Cunningham *et al.* qui ne compare pas le cétuximab plus l'irinotécan à des traitements bien établis.

Les limites de l'interprétation qui peut être faite des résultats de cette étude doivent être considérées. En effet, elle ne permet pas de répondre directement à la question clinique du présent guide puisque la randomisation des patients de l'étude portait sur l'administration ou non de l'irinotécan avec le cétuximab et non sur l'utilisation du cétuximab et que l'étude ne comportait aucun bras sans cétuximab ni de comparaison avec un traitement standard ou un placebo. Elle suggère la valeur de l'irinotécan ajoutée au cétuximab et la synergie entre les deux molécules mais ne permet pas de déterminer la valeur clinique du cétuximab. Cunningham *et al.* ont rapporté des bénéfices de l'ajout du cétuximab à l'irinotécan en termes de taux de réponses (partielles), de contrôle tumoral et de temps médian jusqu'à la progression de la maladie, mais il n'y avait pas de réponse complète ni de différence significative entre les deux groupes quant à la survie globale. De plus, la définition utilisée de la résistance à l'irinotécan, soit une progression de la maladie pendant la phase de traitement avec l'irinotécan ou au cours des trois mois suivants l'arrêt est assez stricte, mais n'est pas parfaitement étanche. Il est donc possible que des patients n'aient pas été vraiment résistants à l'irinotécan et que la réponse observée ne soit pas attribuable au traitement avec le cétuximab.

Valeur clinique du cétuximab

Il y a donc actuellement très peu de données probantes pour justifier l'utilisation du cétuximab pour le traitement du cancer colorectal métastatique. Les experts du NCCN considèrent néanmoins que le cétuximab est une option acceptable en monothérapie ou en combinaison avec des agents de chimiothérapie en deuxième et troisième intentions (7, 8). Le cétuximab n'est pas inscrit présentement au formulaire provincial de l'Ontario et de la Colombie-Britannique (30, 31). Bien que les résultats de l'étude de Cunningham *et al.* suggèrent une certaine activité de cette combinaison pour le traitement du cancer colorectal métastatique EGFR-positif résistant à l'irinotécan et que des organismes internationaux reconnaissent le cétuximab comme une option thérapeutique acceptable (7, 8, 16), le Comité de l'évolution de la pratique en oncologie considère prématuré de considérer son utilisation en dehors d'un contexte de recherche clinique. Les données probantes disponibles sont principalement tirées d'une étude randomisée de phase II dont la cohorte était de taille modeste et dont le devis est discutable (18).

Perspectives

Des études de phase III sont actuellement en cours et devraient permettre de préciser la place du cétuximab dans l'arsenal thérapeutique contre le cancer colorectal métastatique (32). Le Tableau 3 résume ces études. Elles devraient notamment permettre de préciser si le cétuximab a une activité antitumorale en association avec des agents antinéoplasiques, son efficacité en deuxième et en troisième intention et le moment auquel il est préférable de l'utiliser (deuxième intention ou plus).

Tableau 3 : Études de phase III en cours évaluant le cétuximab pour le traitement du cancer colorectal

Numéro d'identification de l'étude	Plan de l'étude	Contexte thérapeutique
CA225006	1. irinotécan + cétuximab <i>versus</i> 2. irinotécan	2 ^e intention, CCRm, EGFR-positif
CA225014	1. cétuximab + oxaliplatine + 5-FU/LV <i>versus</i> 2. oxaliplatine + 5-FU/LV	≥ 2 ^e intention, CCRm, EGFR-positif
CAN-NCIC-CO17	1. cétuximab + meilleurs soins de soutien <i>versus</i> 2. meilleurs soins de soutien	CCRm, EGFR-positif
NCCTG-N0147	1. oxaliplatine + 5-FU/LV + cétuximab <i>versus</i> 2. oxaliplatine + 5-FU/LV	après résection curative du cancer du côlon de stade III
UKM-MRC-COIN-CR10	1.1 oxaliplatine + 5-FU/LV + cétuximab en combinaison continue ou 1.2 oxaliplatine + capécitabine + cétuximab en combinaison continue <i>versus</i> 2.1 oxaliplatine + 5-FU/LV en combinaison continue ou 2.2 oxaliplatine + capécitabine en combinaison continue <i>versus</i> 3.1 oxaliplatine + 5-FU/LV en combinaison intermittente ou 3.2 oxaliplatine + capécitabine en combinaison intermittente	CCRm, 1 ^{ère} intention

Légende :

CCRm = cancer colorectal métastatique ; LV = leucovorin

6. CONCLUSION

Les études réalisées à ce jour suggèrent une activité biologique modeste du cétuximab dans le traitement du cancer colorectal métastatique. Cependant, les données disponibles sont insuffisantes pour justifier d'introduire cet agent dans la pratique clinique. Des études de phase III sont en cours et leurs résultats permettront d'évaluer la valeur réelle et la place du cétuximab dans le traitement du cancer colorectal métastatique.

7. RECOMMANDATIONS

Après analyse des données probantes disponibles, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie recommande, pour le traitement du cancer colorectal métastatique :

En monothérapie

- de ne pas utiliser le cétuximab en pratique clinique (recommandation de grade B) ;

En association avec la chimiothérapie

- de ne pas utiliser le cétuximab en pratique clinique en association avec l'irinotécan ou un autre régime de chimiothérapie ;
- de réévaluer la place du cétuximab dans le traitement du cancer colorectal métastatique lorsque les résultats des études de phase III seront disponibles.

8. RÉFÉRENCES

1. Société canadienne du cancer et Institut national du cancer du Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer 2005. Toronto, Canada, 2005.
2. Ellenhorn JDI, Cullinane CA, Coia LR, Alberts SR. Chapter 16. Colon, rectal, and anal cancers. In: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD, eds. Cancer Management. A Multidisciplinary Approach., 2005:343-76.
3. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2005. Atlanta: American Cancer Society, consulté en ligne le 31 octobre 2005.
4. Venook A. Critical evaluation of current treatments in metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2005;10(4):250-61.
5. <http://seer.cancer.gov/>, consulté en ligne le 29 novembre 2005.
6. Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22(2):229-37.
7. National Comprehensive Cancer Network. Colon cancer. Version 4.2005. www.nccn.org, consulté en ligne le 11 octobre 2005.
8. National Comprehensive Cancer Network. Rectal Cancer. Version 4.2005. www.nccn.org, consulté en ligne le 11 octobre 2005.
9. Comité de l'évolution des pratiques en oncologie. Guide d'utilisation du bévacizumab (Avastin) pour le traitement du cancer colorectal métastatique. *Direction de la lutte contre le cancer* 2006:32 p.
10. Castillo L, Etienne-Grimaldi MC, Fischel JL, Formento P, Magne N, Milano G. Pharmacological background of EGFR targeting. *Ann Oncol* 2004;15(7):1007-12.
11. Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F, Normanno N. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995;19(3):183-232.
12. Messa C, Russo F, Caruso MG, Di Leo A. EGF, TGF-alpha, and EGF-R in human colorectal adenocarcinoma. *Acta Oncol* 1998;37(3):285-9.
13. Porebska I, Harlozinska A, Bojarowski T. Expression of the tyrosine kinase activity growth factor receptors (EGFR, ERB B2, ERB B3) in colorectal adenocarcinomas and adenomas. *Tumour Biol* 2000;21(2):105-15.
14. Mayer A, Takimoto M, Fritz E, Schellander G, Kofler K, Ludwig H. The prognostic significance of proliferating cell nuclear antigen, epidermal growth factor receptor, and mdr gene expression in colorectal cancer. *Cancer* 1993;71(8):2454-60.

15. Goldstein NS, Armin M. Epidermal growth factor receptor immunohistochemical reactivity in patients with American Joint Committee on Cancer Stage IV colon adenocarcinoma: implications for a standardized scoring system. *Cancer* 2001;92(5):1331-46.
16. www.fda.gov, consulté en ligne le 19 septembre 2005.
17. www.hc-sc.gc.ca, consulté en ligne le 19 septembre 2005.
18. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351(4):337-45.
19. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ, Sr., Needle MN, Kopit J, Mayer RJ. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004;22(7):1201-8.
20. Nygren P, Sorbye H, Osterlund P, Pfeiffer P. Targeted drugs in metastatic colorectal cancer with special emphasis on guidelines for the use of bevacizumab and cetuximab: an Acta Oncologica expert report. *Acta Oncol* 2005;44(3):203-17.
21. Moroni M, Veronese S, Benvenuti S, Marrapese G, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, et al. Gene copy number for epidermal growth factor receptor (EGFR) and clinical response to antiEGFR treatment in colorectal cancer: a cohort study. *Lancet Oncol* 2005;6(5):279-86.
22. Jennis A, Polikoff J, Mitchell E, Badarinath S, Graham C, Chen T, et al. Erbitux (Cetuximab) plus FOLFOX for Colorectal Cancer (EXPLORE): Preliminary efficacy analysis of a randomized phase III trial. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2005:abstract 3574.
23. Sobrero A, Scheithauer W, Maurel J, Mineur L, Fehrenbacher L, Kisker O, et al. Cetuximab Plus Irinotecan for Metastatic Colorectal Cancer (mCRC): Safety Analysis of the first 400 Patients in a Randomized Phase III Trial (EPIC). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2005:abstract 3580.
24. Saltz LB, Lenz H, Kindler H, Hochster H, Wadler S, Hoff P, et al. Interim Report of Randomized Phase II Trial of Cetuximab/Bevacizumab/Irinotecan (CBI) versus Cetuximab/Bevacizumab (CB) in Irinotecan-Refractory Colorectal Cancer. www.asco.org, 2005 ASCP Gastrointestinal Cancers Symposium:abstract 169b, consulté en ligne le 11 novembre 2005.
25. Saltz LB, Lenz H, Hochster H, Wadler S, Hoff P, Kemeny N, et al. Randomized Phase II Trial of Cetuximab/Bevacizumab/Irinotecan (CBI) versus Cetuximab/Bevacizumab (CB) in Irinotecan-Refractory Colorectal Cancer. www.asco.org, 2005 ASCO Annual Meeting:abstract 3508, consulté en ligne le 11 novembre 2005.
26. Chung KY, Shia J, Kemeny NE, Shah M, Schwartz GK, Tse A, 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;23(9):1803-10.

27. Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, Punt CJ, Hickish TF, Heikkila R, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998;352(9138):1413-8.
28. Lenz H, Mayer R, Mirtsching B, Cohn A, Pippas A, Windt P, et al. Consistent Response to Treatment with Cetuximab Monotherapy in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. www.asco.org, 2005 ASCO Annual Meeting, consulté en ligne le 13 janvier 2006:abstract 3536.
29. Prewett MC, Hooper AT, Bassi R, Ellis LM, Waksal HW, Hicklin DJ. Enhanced antitumor activity of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody IMC-C225 in combination with irinotecan (CPT-11) against human colorectal tumor xenografts. *Clin Cancer Res* 2002;8(5):994-1003.
30. Drug Formulary - Drug Monographs for Healthcare Professionals. www.cancercare.on.ca, consulté en ligne le 10 janvier 2006.
31. BCCA Cancer Drug Manual - Drug Index (Professional). www.bccancer.bc.ca, consulté en ligne le 10 janvier 2006.
32. www.cancer.gov, consulté en ligne le 31 octobre 2005.

9. ANNEXE I : Niveaux de données probantes et échelle de recommandations

Niveaux de données probantes*

Niveau	Type de preuve
I	Preuve obtenue par méta-analyse de multiples essais cliniques, contrôlés et bien conçus. Essais avec répartition aléatoire (randomisés) présentant un faible taux de résultats faussement positifs et faussement négatifs (puissance élevée).
II	Preuve obtenue au moyen d'au moins un essai expérimental bien conçu. Essai avec répartition aléatoire présentant un taux élevé de résultats faussement positifs ou négatifs (faible puissance).
III	Preuve obtenue au moyen d'essais quasi-expérimentaux bien conçus tels, essais sans répartition aléatoire (non-randomisés), avec simple témoin, avant-après, de cohortes, chronologiques, ou encore essais cas-témoins appariés.
IV	Preuve obtenue au moyen d'essais observationnels bien conçus tels essais comparatifs et descriptifs corrélatifs ainsi qu'études de cas.
V	Preuve issue de rapport de cas et d'exemples cliniques.

Échelle de recommandations*

Grade	Recommandation
A	Preuves de type I ou observations concordantes provenant de multiples essais de types II, III ou IV.
B	Preuves de types II, III ou IV et observations généralement concordantes.
C	Preuves de types II, III ou IV mais observations non concordantes.
D	Peu, sinon aucune preuve empirique systématique.

*Adapté de : Cook DJ, Guyatt GH, Laupacis A et Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. Chest 1992; 102 (4 Suppl): 305S-311S.

10. ANNEXE II : Liste des auteurs et réviseurs

10.1 Rédaction

D^r Jean-Pierre Ayoub, oncologue médical
D^{re} Annie Beaudoin, gastro-entérologue
M. Alain Bureau, pharmacien
M. Martin Coulombe, M.Sc., M.A.P., responsable méthodologique
D^r Félix Couture, hématologue et oncologue médical
D^r Raghu Rajan, hématologue et oncologue médical
D^r Christophe Tournigand, oncologue médical

10.2 Révision interne et adoption

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie

D^r Normand Blais, hématologue et oncologue médical
M. Alain Bureau, pharmacien
M. Martin Coulombe, M.Sc., M.A.P., responsable méthodologique et coordonnateur
D^r Félix Couture, hématologue et oncologue médical, président
D^r Normand Gervais, chirurgien
M^{me} Mélanie Kavanagh, Ph.D., responsable méthodologique
D^r Roger Ladouceur, omnipraticien, représentant du Conseil du médicament (à titre d'observateur)
M. Jean-Marie Lance, conseiller scientifique principal, Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
D^r Bernard Lespérance, hématologue et oncologue médical
M^{me} Nathalie Letarte, pharmacienne, Programme de gestion thérapeutique des médicaments
D^r Jean-François Ouellet, chirurgien
M^{me} Mireille Poirier, pharmacienne
D^r Raghu Rajan, hématologue et oncologue médical
D^{re} Isabelle Roy, radio-oncologue, vice-présidente
D^r Benoît Samson, hématologue et oncologue médical
D^r Lucas Sideris, chirurgien
M^{me} Lucie Surprenant, pharmacienne
D^r François Vincent, radio-oncologue

11. ANNEXE III

11.1 Cet avis s'adresse à :

Tous les médecins et pharmaciens intéressés par le traitement du cancer colorectal.

11.2 Conflits d'intérêts

Aucun conflit d'intérêts n'a été déclaré.

11.3 Financement

La production de ce guide a été rendue possible grâce au soutien financier de la Direction de la lutte contre le cancer du ministère de la Santé et des Services sociaux.