

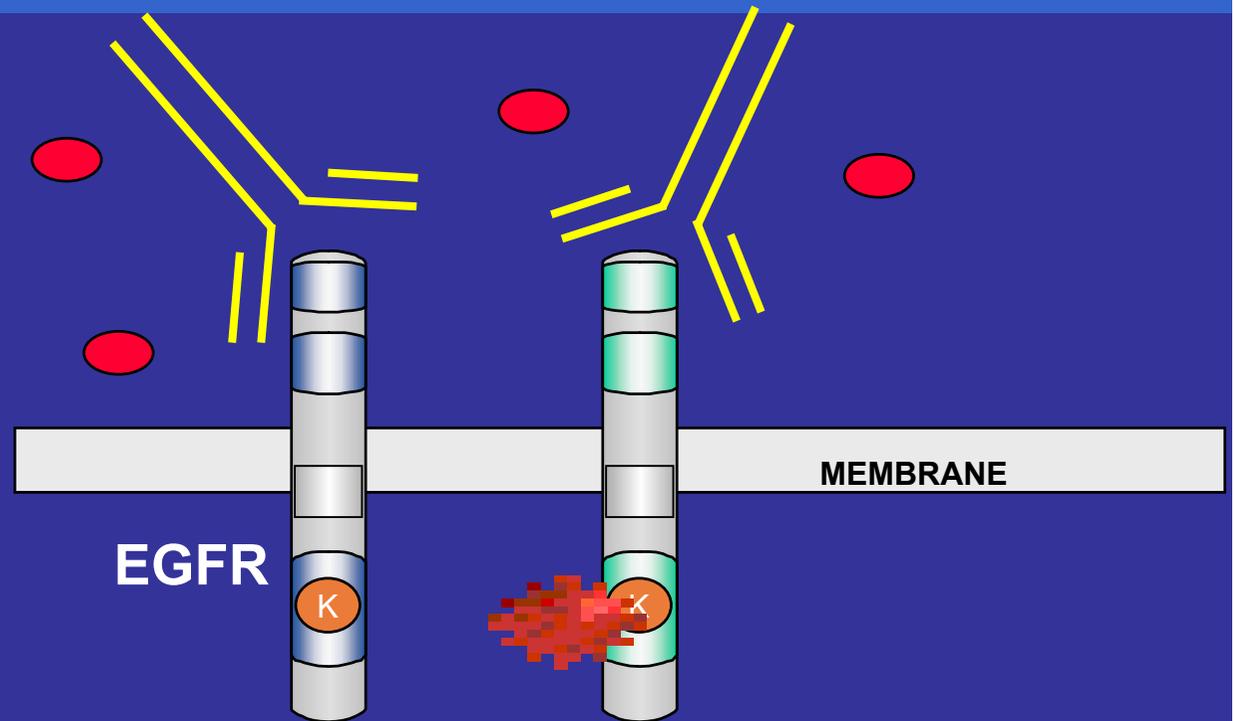
CETUXIMAB

le point en 2005

Dr FRANCOIS Eric

ANTI EGFR

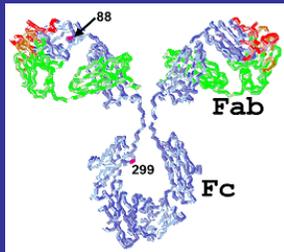
Ac anti EGFR



Inhibiteurs TK



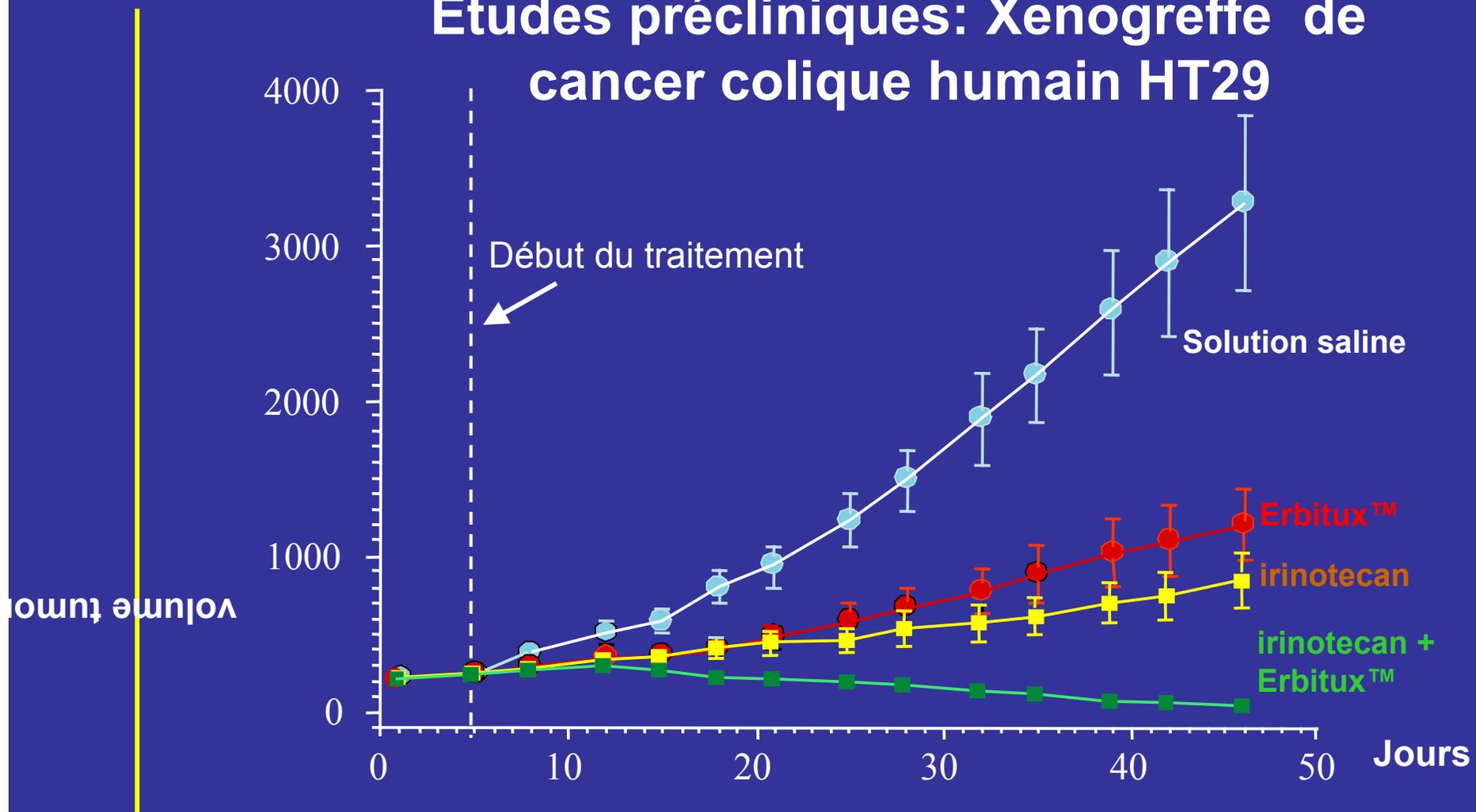
CETUXIMAB ERBITUX®



- Anticorps chimérique
- Compétition avec EGF et TGF α
- Arrêt cellulaire en G1
- Augmente la radiosensibilité, potentialise la chimiothérapie

Erbitux -Irinotecan

Etudes précliniques: Xenogreffe de cancer colique humain HT29



Data from Prewett MC, et al. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 994-1003

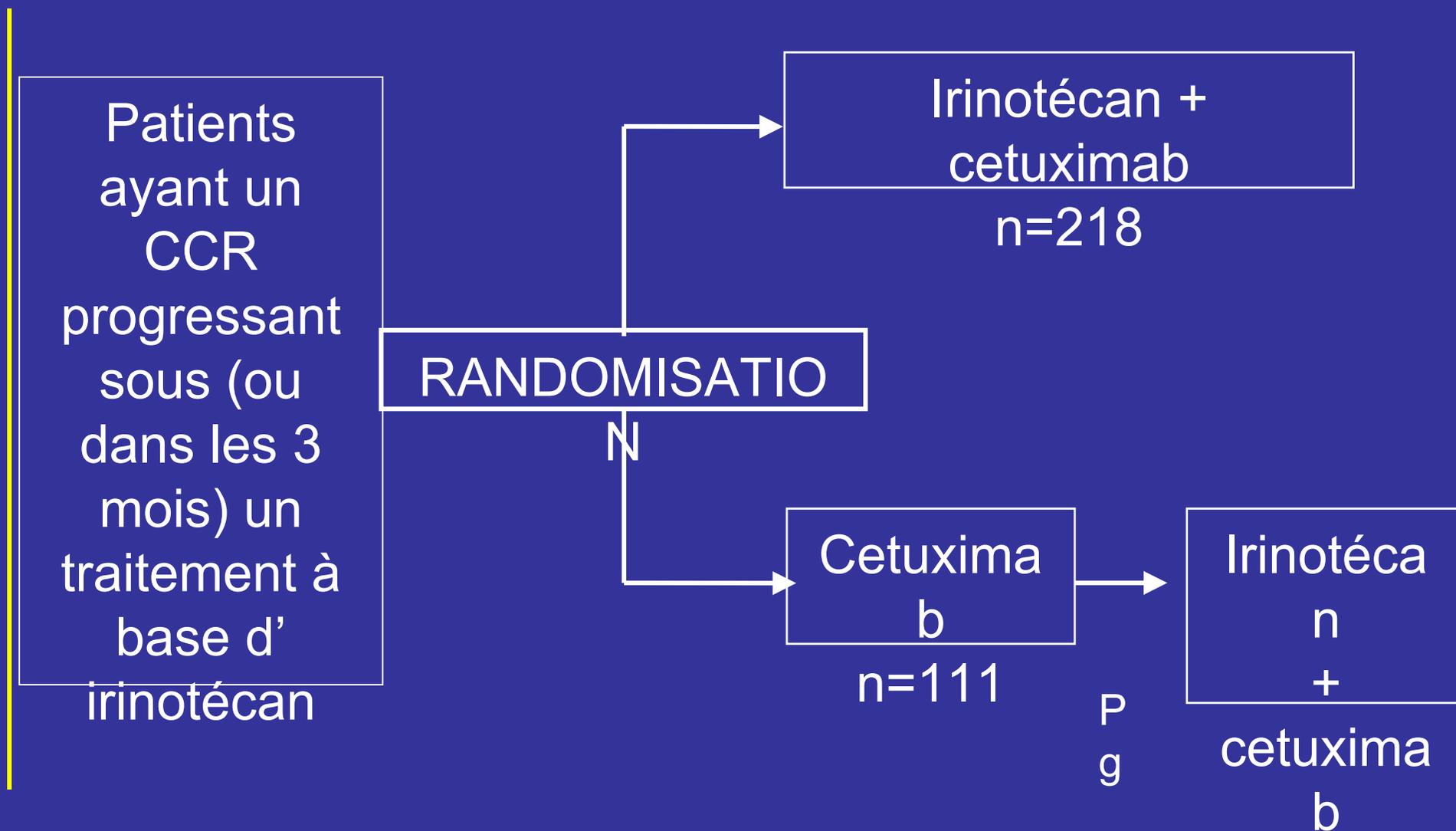
ADMINISTRATION

- Perfusion intra-veineuse hebdomadaire
- Semaine 1 : 400 mg/m² en 2 heures, puis
- 250 mg/m² hebdomadaire
- Prémédication : Zyrtec

PHASES II

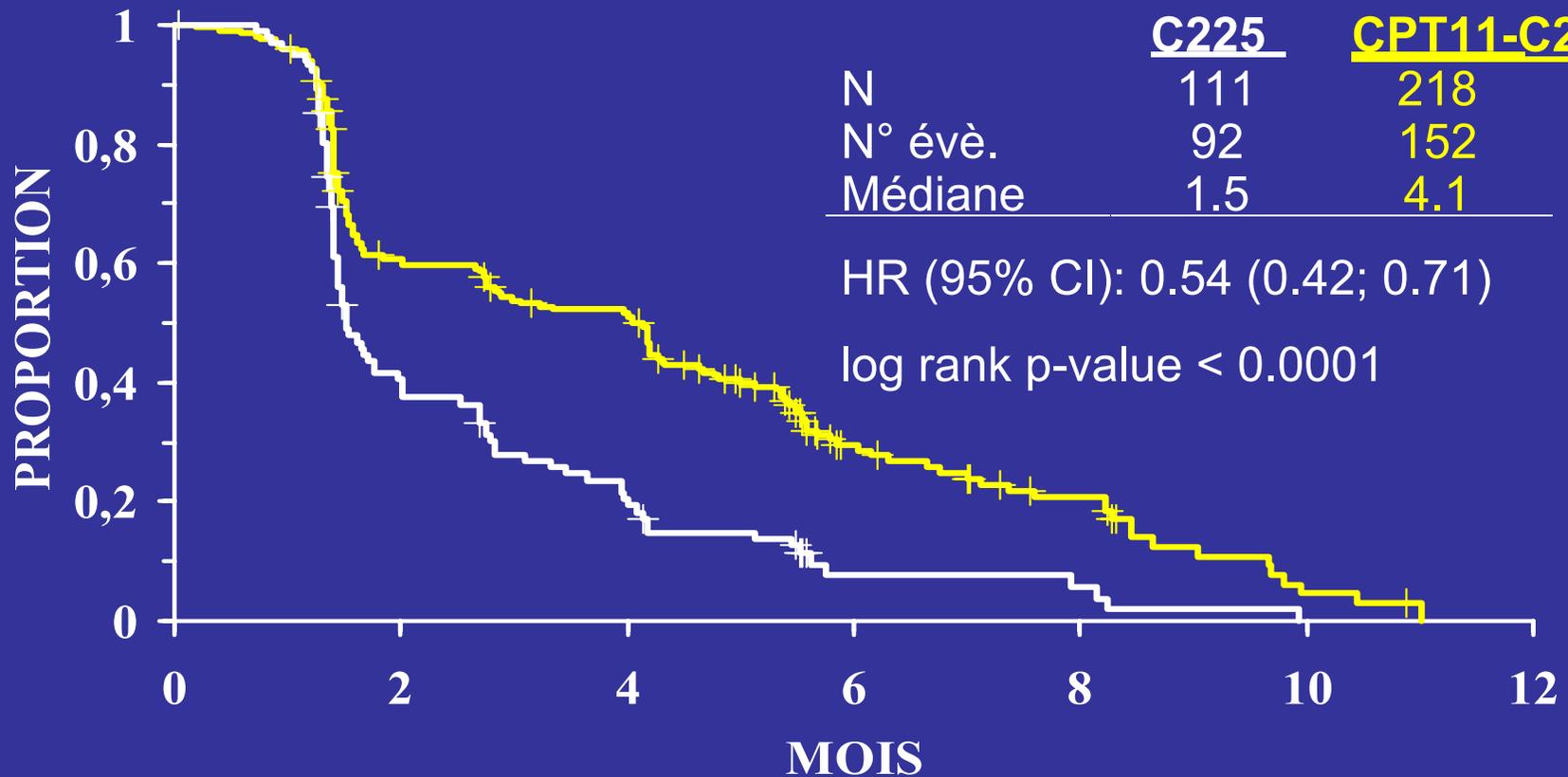
	CETUXIMAB IRINOTECAN	CETUXIMAB
n	121	57
RO %	19,2	10,5
Survie (m)	7,7	6,4

SCHEMA DE L'ETUDE 007



ETUDE BOND

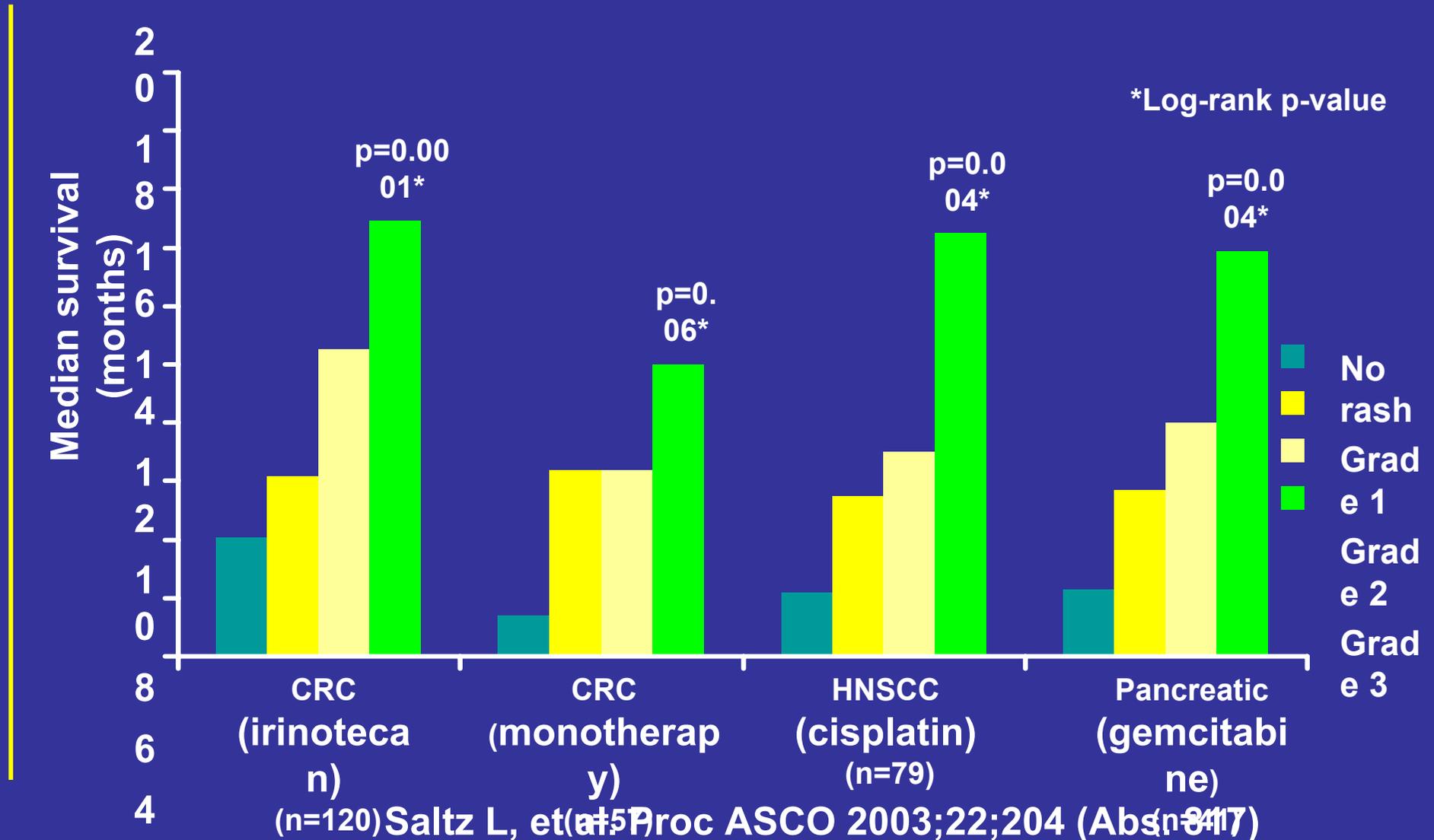
SURVIE SANS PROGRESSION

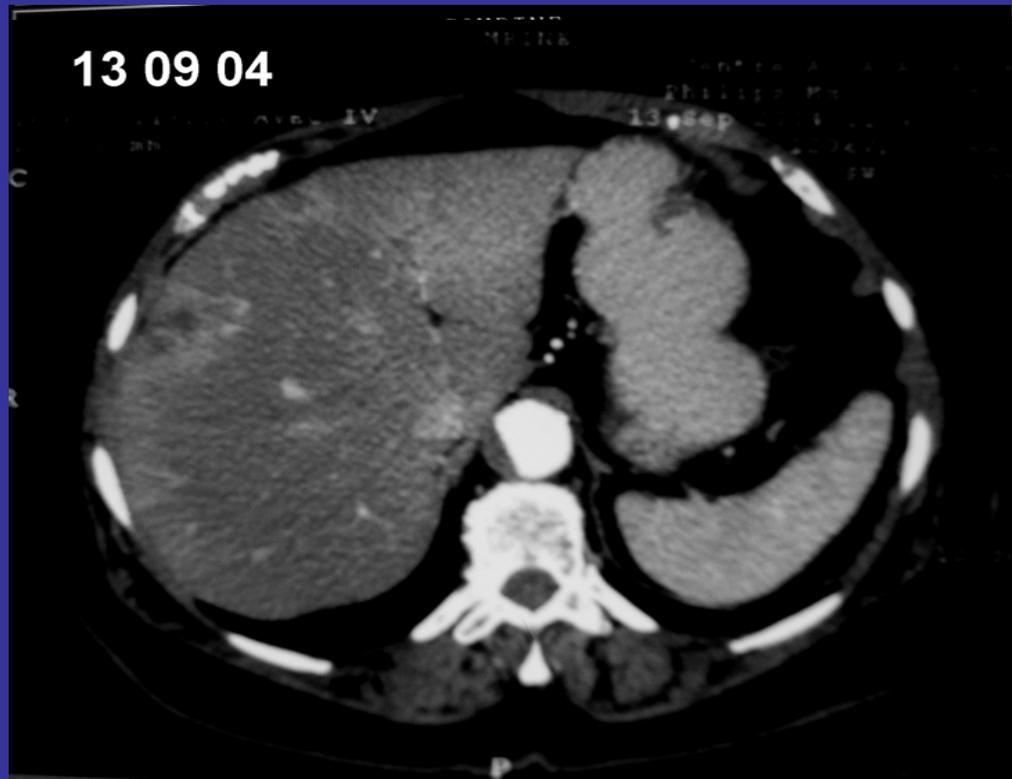


TOXICITE CUTANEE



CORRELATION SURVIE ET RASH CUTANEE







INDICATION

- Cancer colo-rectal métastatique
- Résistant à l'irinotécan
- EGFR +
- Administration en association avec Irinotécan

ERBITUX OXALIPLATINE

Phase III : EXPLORE

Echec de l'Irinotécan en première ligne

EGFR +

	FOLFOX 4 Cétuximab	FOLFOX 4
N	50	54
RO%	15,4	20
SSP(m)	4,1	4,4

Polikoff, ASCO 2005, A3574

Cétuximab et Oxaliplatine

24 Juillet 2004



17 septembre 2004



G Lledo

QUELS FUTURS ?

- Première ligne
- Thérapies ciblées
- Sélection des patients
- Adjuvant
- Autres localisations

IRINOTECAN FUFOL CETUXIMAB

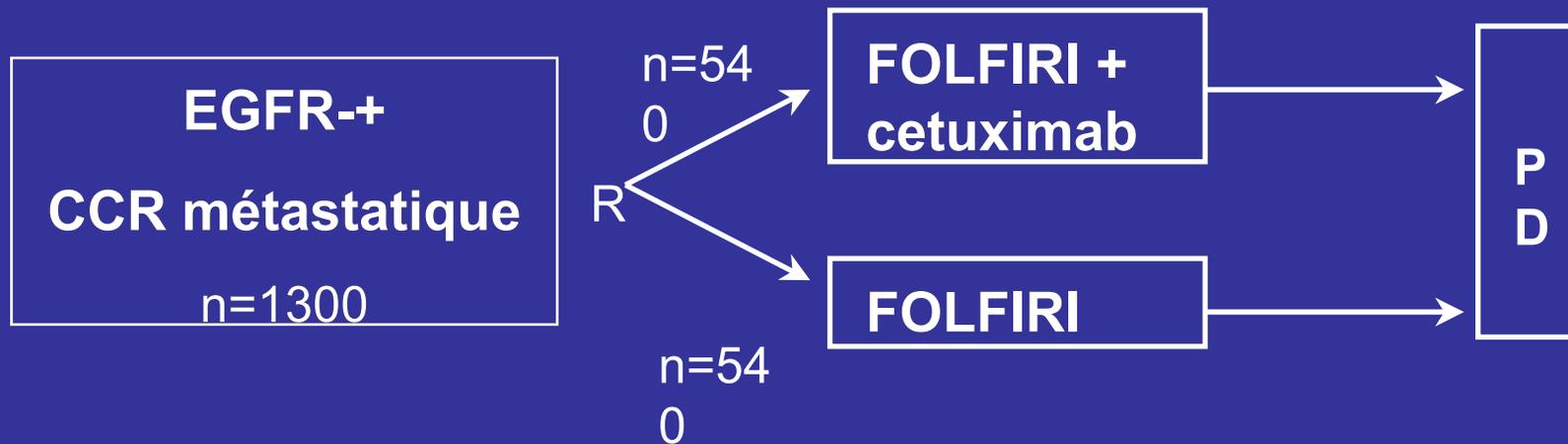
Première Ligne : études de phase I/II

Auteur	Folprecht	Rougier
Schéma	AIO Eribitux	FOLFIRI Eribitux
n	21	52
Réponse (%)	67	47
Résections hépatiques	4	7

PHASE III

Irinotécan vs Irinotécan Cétuximab

CRYSTAL



Objectif principal : survie sans progression

Objectifs secondaires : taux de réponse, survie globale, QDV, tolérance

FOLFOX 4 – CETUXIMAB

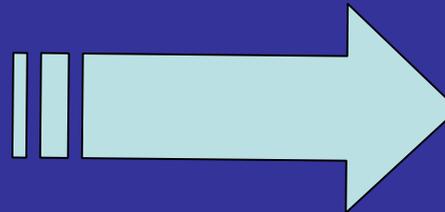
Première ligne

Etude ouverte de phase II multicentrique, non contrôlée

62 patients sélectionnés
43 patients traités

CCRM
EGFR + (IHC)

Folfox 4+
Cetuximab
400 puis
250 mg/m²/ S



RC 9% } **RO 72%**
RP 63% }
St 23%

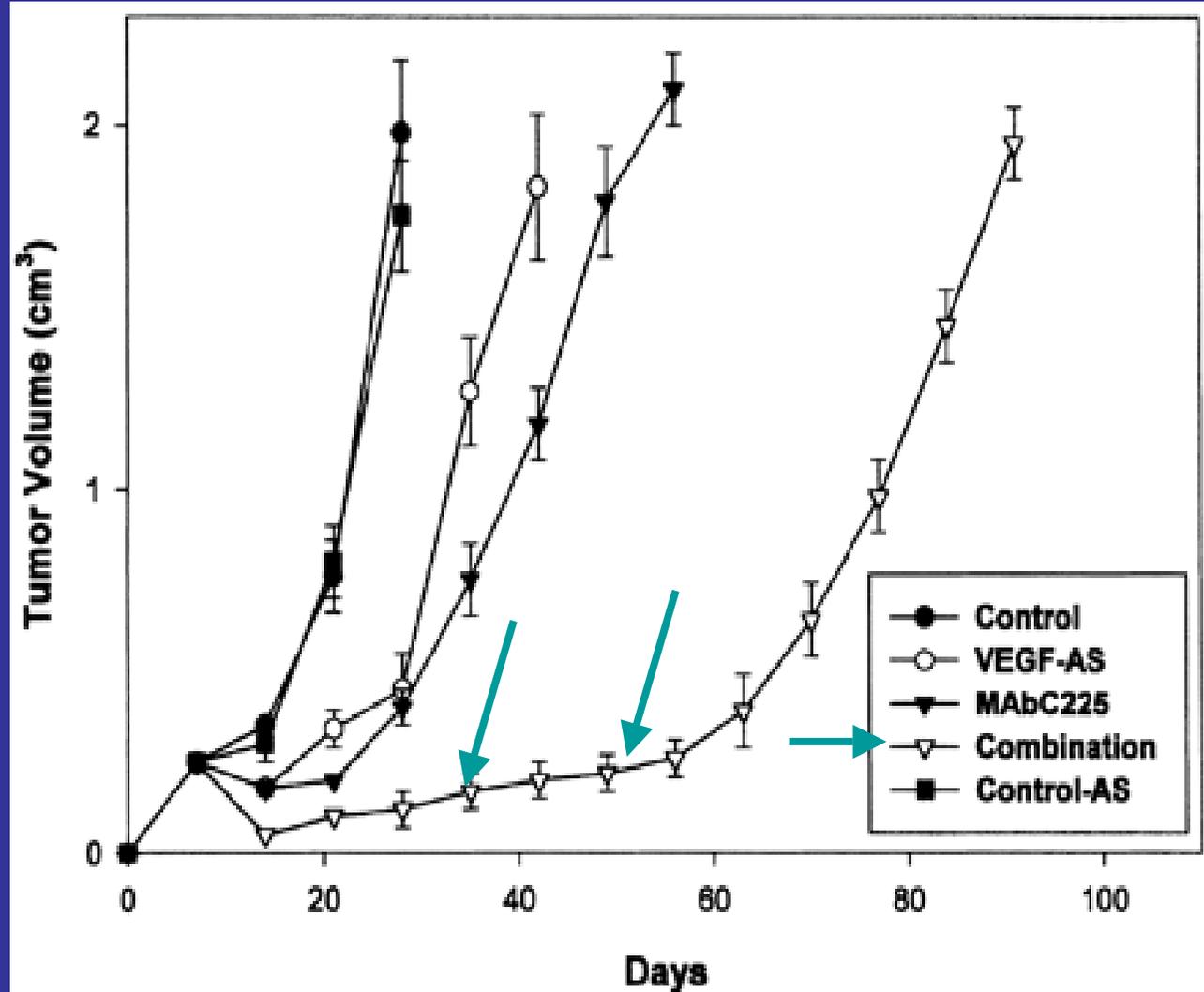
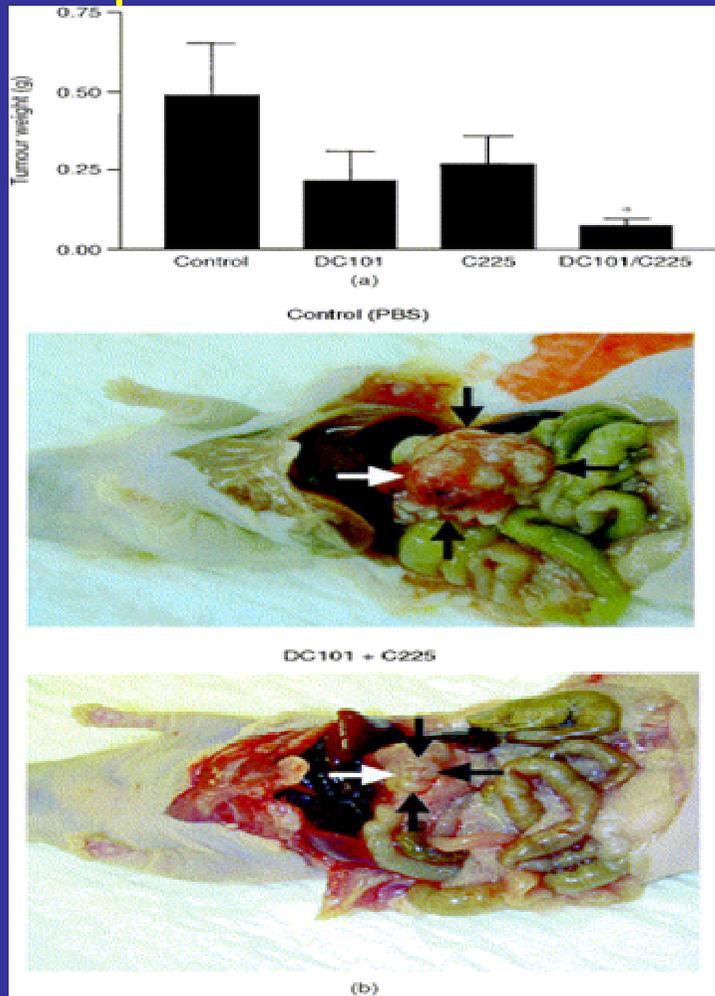
SSP 10,2 .mois

10 chirurgies secondes

QUELS FUTURS ?

- Première ligne
- **Thérapies ciblées**
- Sélection des patients
- Adjuvant
- Autres localisations

Association inhibiteurs EGFR et VEGF



BOND 2

Phase IIr : Cétuximab/Bevacizumab ± Irinotécan

- Tumeur réfractaire à l'Irinotécan
- EGFR indifférent
- Pas de thérapie anti-EGFR ou anti-VEGF préalable
- Protocole:
 - Irinotecan: même dose et même schéma qu'avant inclusion
 - Cétuximab: 400 mg/m² puis 250 mg/m² hebdomadaire
 - Bevacizumab: 5 mg/kg hebdomadaire (J2 lors de S1)

BOND 2

Toxicité

Toxicités G 3/4	Cétuximab + Bévacizumab + Irinotécan n= 39	Cétuximab + Bévacizumab n= 35
Rash acnéiforme	17%	20%
Allergie	0%	0%
Neutropénie	22%	0%
Thrombopénie	0%	6%
Diarrhée	24%	0%
Asthénie	10%	0%
HTA Gr 3	0%	3%

BOND 2

Toxicité

- Hémorragie digestive: 2 pts dont 1 perforation
- Fistule Rectale: 1 pt
- Septicémie plus endocardite bactérienne: 1 pt
- Ischémie cérébrale: 1 pt
- Infarctus de myocarde: 1 pt (DCD)

BOND 2

Efficacité

	Cetuximab Bevacizumab Irinotecan		Cetuximab Bevacizumab
RP (%)	37	$P = 0,03$	20
Survie sans Progression (m)	7,9 (1-13)		5,6 (1-12)
		$P < 0,01$	

Saltz, ASCO 2005

QUELS FUTURS ?

- Première ligne
- Thérapies ciblées
- Sélection des patients
- Adjuvant
- Autres localisations

Corrélation IHC – réponse tumorale

- Réponse et positivité du REGF

rEGF	n	RO(%)
1+	1/17	6
2+	4/30	13
3+	0/10	0

EGFR non détectable

- 16 patients EGFR –
- 4 réponses objectives (25 % ic 4-46%)
- 2 réponses minimales

FISH : la solution ?

- 31 malades traités par Ac anti EGFR

Stables ou Pg : 21 → 1 FISH +

Répondeurs : 10 → 9 FISH +

$p < 0,0001$

Autres pistes

- Expression protéique de la cascade EGFR

Zhang ASCO 2005

- Polymorphisme du gène EGFR

Vallbohmer ASCO 2005

- Recherche couplée EGFR-Her2

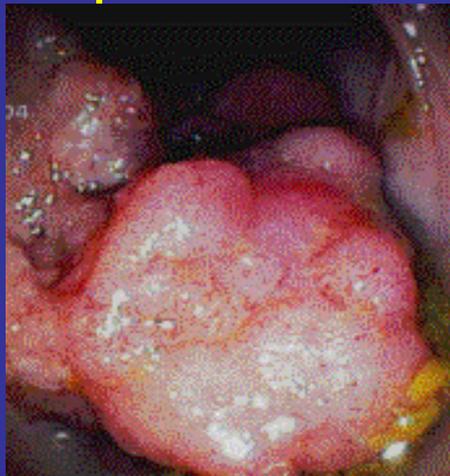
Adenis ASCO 2005

QUELS FUTURS ?

- Première ligne
- Thérapies ciblées
- Sélection des patients
- **Adjuvant**
- Autres localisations

PETACC 8

**Stades
III**

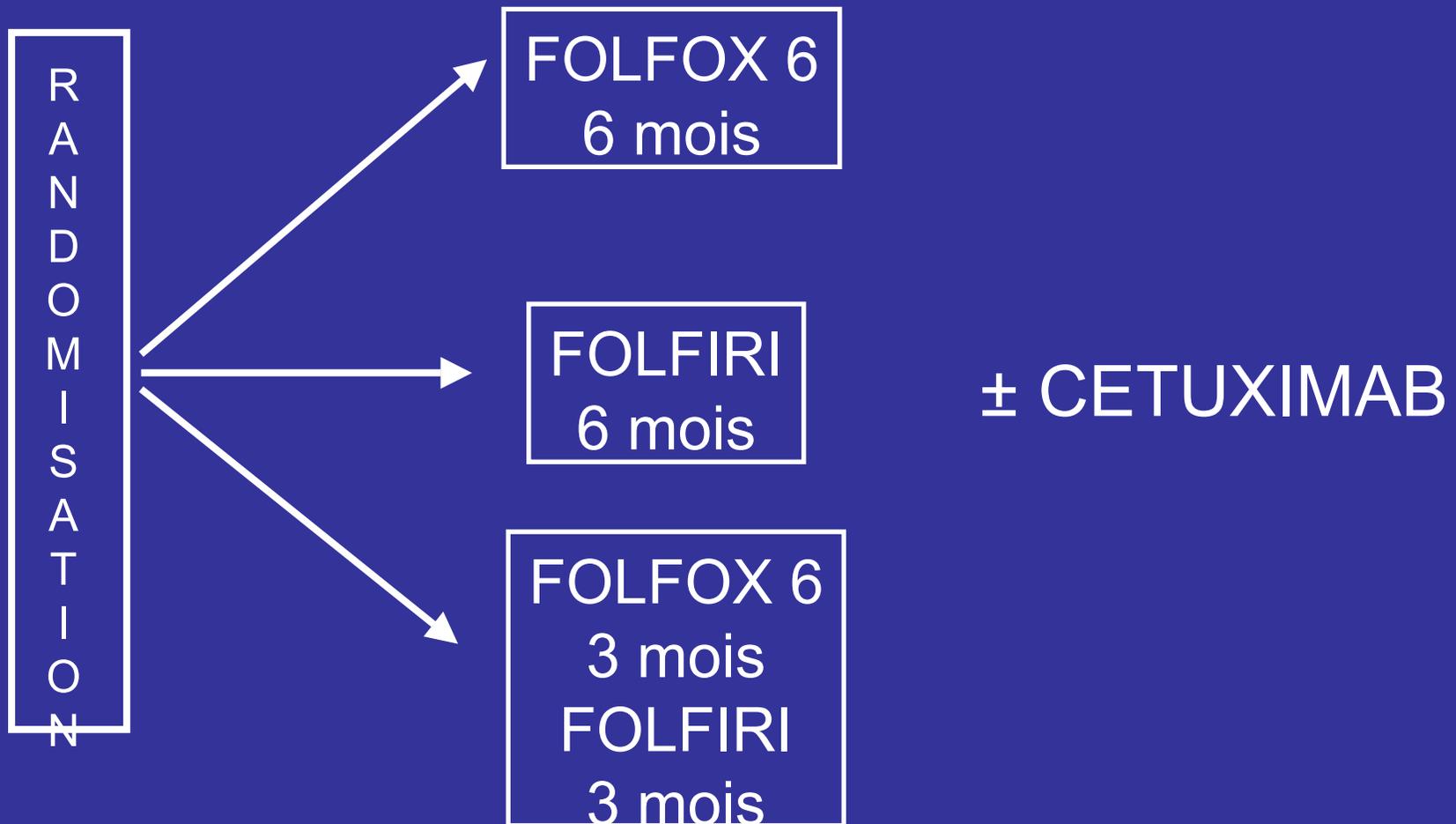


R

Folfox 4

Folfox 4 + Erbitux

NCCTG N0147 CCR Stade III



QUELS FUTURS ?

- Première ligne
- Thérapies ciblées
- Sélection des patients
- Adjuvant
- **Autres localisations**

SYNERGIE AVEC...

- 5FU
- Taxanes
- Platines
- Gemcitabine
-
- Radiothérapie

POUMONS

- Phase II : pts résistants au platine
survie médiane : 8 mois

Lilenbaum, ASCO 2005

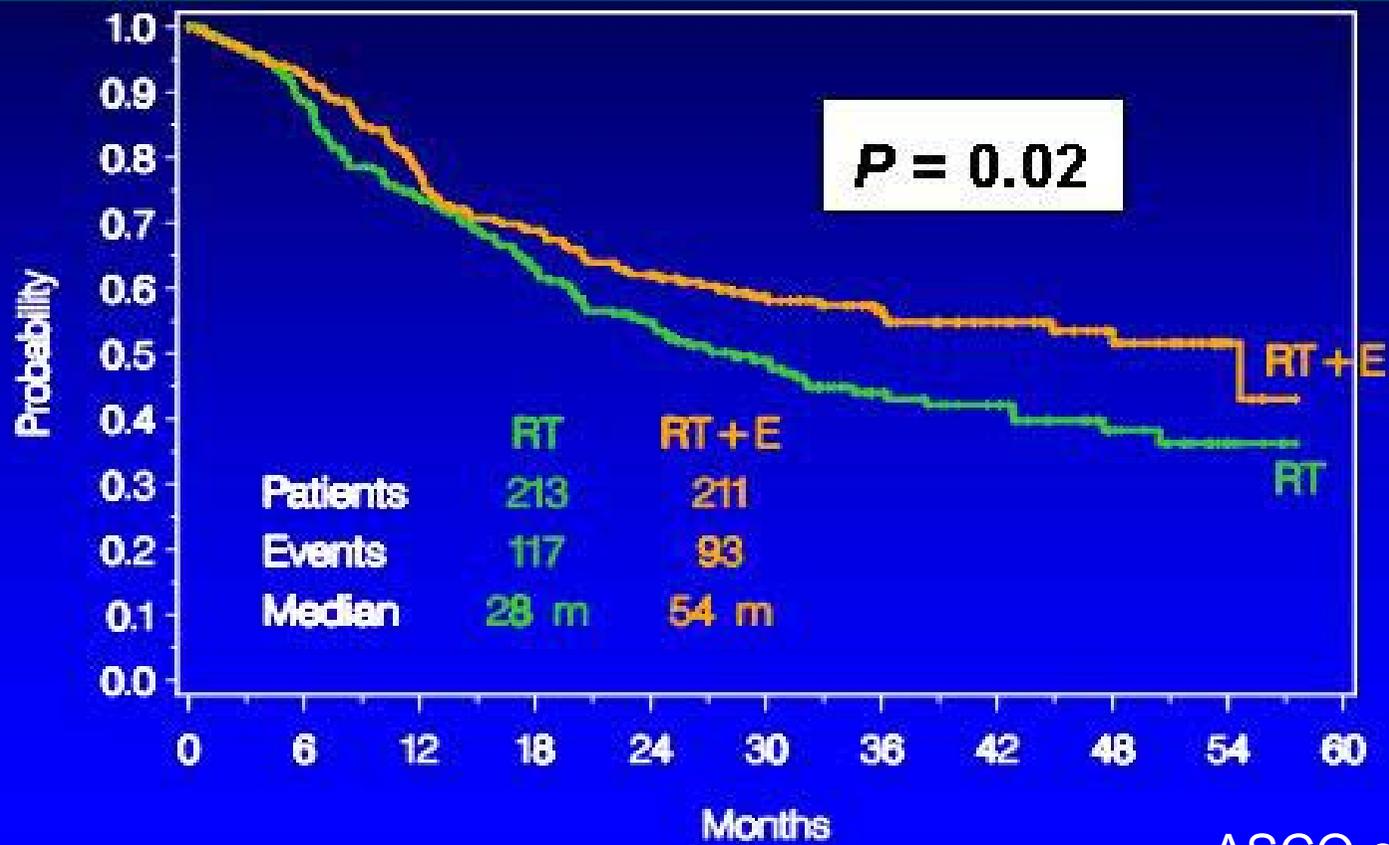
- Phase II : RT carboplatine paclitaxel
cétuximab

Werner-Wasik, ASCO 2005

TETE & COU

- Tumeurs récidivantes et/ou métastatique
Survie médiane (3,5 m →) 6 mois
Vermorken, ASCO 2005
- Association RT platine Cétuximab
Su, ASCO 2005
- Tumeurs laryngées: Phase III
↑ de la préservation (8% à 3 ans)
Bonner, ASCO 2005

Overall Survival



MERCI

