

Cancer colorectal métastatique : état des lieux des connaissances Anti EGFR (partie 2)

Synthèse

Ce document reprend les avis HAS ainsi que les données relatives aux phases II et III publiées sur les anti-EGFR (récepteurs des facteurs de croissance épidermique) : cetuximab Erbitux[®], panitumumab Vectibix[®].

La découverte de l'efficacité des anti-EGFR dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques est postérieure à celui des anti-VEGF, successivement le cétuximab (Erbitux[®]), anticorps anti-EGFR chimérique homme souris, puis plus récemment le panitumumab (Vectibix[®]), anticorps monoclonal anti-EGFR IgG2 100% humain. Ces deux anticorps ont un même mécanisme d'action en se fixant sur la partie extracellulaire du récepteur de l'EGF et en bloquant donc leurs ligands, avec pour conséquence une inactivation des voies de signalisation intracellulaires d'aval (voies RAS/MAPK, PI3K/AKT). Leur effet thérapeutique est assez proche (étude ASPECCT de non infériorité positive), bien qu'il y ait des inégalités d'affinités de ces 2 anticorps pour l'EGFR.

Leur différence se situe essentiellement au niveau de la tolérance, avec un risque allergique persistant et parfois sévère pour le cetuximab (>1% grade 3-4, RCP révisé le 26/06/2014) malgré une prémédication systématique, alors que le panitumumab s'utilise usuellement sans aucune prémédication, du fait d'un risque allergique plus rare (<1% RCP 23/06/2015) et exceptionnellement sévère (M Porneuf).

Les effets secondaires cutanés sont importants. Cependant, une prise en charge dermatologique dès l'initiation du traitement tend à limiter ses effets.

Dans les études, on constate une population de patients jeunes (61-63 ans), de plus de 10 ans inférieurs à la moyenne d'âge au diagnostic du cancer colorectal en France. Leur état général est bon (OMS 1) voire très bon (OMS 0). Entre 5 et 8% des patients sont OMS 2 excepté les études de Jonker et de Van Cutsem ce qui conduit en pratique à rester prudent concernant toute extrapolation des résultats sur cette population de patients.

Cetuximab Erbitux

En 1^{ère} ligne, exceptée l'étude NORDIC, il n'y a pas de résultats prospectifs chez les patients ayant un statut KRAS connu ; aucune étude n'est réalisée en prospectif avec le statut RAS. Ces études sont donc réalisées en post-hoc.

En 1^{ère} ligne méta, seule l'étude CRYSTAL (FOLFIRI Cetux, Van Cutsem) est positive sur l'objectif principal (PFS) dans la population globale. L'étude post-hoc sur le statut KRAS dans un

1^{er} temps puis RAS confirme le bénéfice chez les patients sauvages. Les études COIN et NORDIC ne sont pas significatives sur l'objectif principal.

En 2^e ligne métastatique et au-delà, l'étude CO17 de Jonker est positive sur l'objectif principal (survie globale OS) chez les patients KRAS sauvage. L'étude EPIC n'est pas significative sur l'objectif principal (OS) dans la population générale.

Ces études manquent le plus souvent de précisions sur les traitements ultérieurs (anti-VEGF, ...).

Les taux de réponse varient de 46 à 66% en 1^{ère} ligne selon le produit associé et le statut KRAS ou RAS, de 13% (KRAS WT) à plus de 16% (KRAS non défini) en 2^e ligne.

Concernant la PFS, dans une population KRAS WT prospective, elle atteint environ 8 mois. En rétrospectif, les résultats varient de 8,6 mois à 11,4 mois selon le statut RAS/KRAS.

Quant à l'OS, elle varie de 17 à 28,7 mois selon le statut RAS/KRAS en 1^{ère} ligne.

Panitumumab Vectibix

En 1^{ère} ligne métastatique, seule l'étude de Douillard (PRIME) est réalisée en prospectif sur le statut KRAS ce qui rend donc ses conclusions beaucoup plus fiables pour l'étude statistique. Elle est positive sur l'objectif principal (PFS) mais pas sur l'objectif secondaire (OS). En revanche, la connaissance rétrospective du statut RAS conserve le bénéfice en PFS et améliore significativement l'OS.

Au-delà de la 2^e ligne, les études de Peeters et de Van Cutsem sont positives sur l'objectif principal (PFS) mais pas sur l'objectif secondaire (OS).

En rétrospectif, les taux de réponse sont de 55% en 1^{ère} ligne (RAS WT) et de 35% en 2^e ligne (KRAS WT). La PFS atteint 10 mois chez les RAS WT en 1^{ère} ligne et 6,7 mois chez les KRAS WT en 2^e ligne.

Quant à l'OS, en 1^{ère} ligne, elle atteint 23,9 mois chez les patients KRAS WT en prospectif et 26 mois chez les RAS WT en rétrospectif.

Cette newsletter n'a pas abordé les réflexions actuelles sur le colon droit ou le colon gauche en l'absence de données prospectives publiées.

Conclusion

La Société Européenne d'Oncologie Médicale a validé très récemment une échelle de magnitude du bénéfice clinique (ESMO-MSCE) qui tient compte, en outre, des Hazard Ratios, de la qualité de vie, des toxicités. Cette échelle s'étale de 1 (médiocre) à 5 (très bon) pour les traitements non curatifs :

cetuximab : 4 pour l'étude CRYSTAL (mise à jour 2015)

panitumumab : 4 pour l'étude PRIME (mise à jour 2013) et 4 pour l'étude PEAK.

I Tableau récapitulatif des études cliniques phase III randomisées

Résultats : bras expérimental versus bras contrôle

Objectif principal

p non significatif ou non précisé

Hazard Ratio supérieur ou égal à 0,80

Cetuximab Erbitux® Phase III randomisées	Age (ans) PS	ORR %	PFS (mois)	OS (mois)	Toxicité (grade 3/4)
1ère ligne métastatique					
CRYSTAL Mise à jour Van Cutsem JCO 15 Ouvverte, multicentrique n= 1198 (Van Cutsem NEJM 09) n= 540 KRAS (post-hoc JCO 11) KRAS n= 1063 (JCO 2015) RAS n= 827 Folfiri + cetuximab (400 mg/m ² dose de charge puis 250 mg/ m ² J1 J8) vs Folfiri + placebo	Age médian : 61 96,3% PS 0/1 3,7% PS 2	RAS WT 66 vs 39 OR=3,11 p<0,001	RAS WT 11,4 vs 8,4 HR=0,56 p< 0,001	RAS WT 28,4 vs 20,2 HR=0,69 P=0,002	KRAS WT : 81 vs 61% EII cutanés: 21 vs 0,3% diarrhée: 16% vs 10% <i>p non précisé</i> KRAS muté : 77 vs 61% EII cutanés: 19 vs 0% diarrhée: 13 vs 11% <i>p non précisé</i>
MRC COIN Maughan The Lancet 11 Ouvverte et prospective n=1630 en ITT n=1294 KRAS post-hoc CT continue + cetuximab vs CT (Oxaliplatine + capécitabine ou 5FU)	Age médian : 63 92% PS 0/1 8% PS 2	KRAS WT 64 vs 57% P=0,049 KRAS muté 47 vs 51% P=0,529	KRAS WT 8,6 vs 8,6 mois HR=0,77 P=0,056 KRAS muté 6,8 vs 8,5 mois HR=1,05 P=0,78	KRAS WT 17 vs 17,9 HR=1,04 P=0,67 KRAS muté 13,6 vs 14,8 HR=0,98 P=0,8	Toxicités digestive et cutanée supérieures chez les patients avec l'ajout de cetuximab à la chimiothérapie. <i>p non précisé</i>
NORDIC-VII Tveit JCO 12 Ouvverte, multicentrique ITT n=498 KRAS connu FLOX + cetuximab (B) vs FLOX (A) Objectif initial sur KRAS non défini puis sur statut KRAS défini.	Age médian : 61,8 96% PS 0/1 4% PS 2	KRAS WT 46% vs 47% OR=0,96 P=0,89 KRAS muté 49 vs 40 OR=1,44 P=0,31	KRAS WT 7,9 vs 8,7 HR=1,07 P=0,66 KRAS muté 9,2 vs 7,8 HR=0,71 P=0,07	KRAS WT 22 vs 20,1 HR=1,14 P=0,48 KRAS muté 21,1 vs 20,4 HR=1,03 P=0,89	KRAS non défini Neutropénie: 47% vs 46% Diarrhée 10% vs 17% EII cutanés: 1% vs 22% p< 0,01
2ème ligne métastatique et plus					
EPIC Sobrero JCO 08 Multicentrique n= 1298 Cetuximab + irinotécan vs irinotécan	Age médian : 61 95% PS 0/1 5% PS 2	16,4% vs 4,2% Pas de OR p<0,0001	4 vs 2,6 HR=0.692 p < 0,0001	10,7 vs 10 HR= 0,975 p=0,71	62% vs 44% Diarrhée: 28 % vs 16% EII cutanées : 8% vs 0,2% Neutropénie : 32% vs 25% <i>p non précisé</i>
CO17 Jonker NEJM 07 (KRAS non défini n=572) et Karapetis NEJM 08 (KRAS post-hoc n=111) Ouvverte en échec à un traitement à base de 5FU d'oxaliplatine et d'irinotecan cetuximab + BSC vs BSC	Age médian : 63 77% PS 0/1 23% PS 2	KRAS WT 13% vs 0 p< 0,0001 KRAS muté 1% vs 0 P=0,4939	KRAS WT 3,6 vs 1,9 HR=0,401 p< 0,0002 KRAS muté 1,8 vs 1,8 HR=1,002 P= 0,9895	KRAS WT 9,5 vs 4,8 HR=0,552 p< 0,0001 KRAS muté 4,5 vs 4,6 HR=0,990 P= 0,9522	KRAS non défini 79% vs 59% p<0,001 EII cutanées : 12 vs 0,4%

Panitumumab Vectibix® Phase III randomisées	Age (ans) PS	ORR %	PFS (mois)	OS (mois)	Toxicité (grade 3/4)
1^{ère} ligne métastatique					
PRIME Douillard NEJM 2013 Multicentrique En ITT, statut KRAS prospectif Analyse post hoc RAS n=1060 FOLFOX4 + panitumumab (6 mg/kg J1/J15) vs FOLFOX4	Age médian : 62 95% PS 0/1 5% PS 2	RAS WT 55% vs 48% OR=1,35 P=0,068 RAS muté 40% vs 40%	RAS WT 10,1 vs 7,9 HR=0,72 P=0,004 RAS muté 7,3 vs 8,7 HR=1,31 P=0,008	RAS WT 26 vs 20,2 HR=0,78 P=0,043 RAS muté 19,2 vs 15,6 HR=1,25 P=0,034	RAS WT 84% vs 69% EII cutanés : 36% vs 2% p non précisé RAS muté 80% vs 73% EII cutanés : 30% vs 1% p non précisé
2^{ème} ligne métastatique					
20050181 Peeters Ann Oncol 2014 Ouvverte. Analyse post hoc KRAS n= 1083 Panitumumab + FOLFIRI (Bras A) vs FOLFIRI (Bras B)	Age médian : 61 94% PS 0/1 6% PS 2	KRAS WT 35% vs 10% p< 0,0001 KRAS muté 13 vs 14% NS	KRAS WT 6,7 vs 4,9 HR=0,82 P=0,023 KRAS muté 5,2 vs 5,3 HR=0,73 P=0,30 NS	KRAS WT 14,5 vs 12,5 HR=0,92 P=0,37 NS KRAS muté 11,8 vs 11,1 HR=0,93 P=0,48 NS	KRAS WT 73% vs 52% EII cutanés : 37% vs 2% p non précisé KRAS muté 64% vs 50% EII cutanés : 32% vs 1% p non précisé
3^{ème} ligne métastatique et plus					
20020408 Van Cutsem 07 Mise à jour : HAS 2014 Ouvverte Analyse post hoc RAS n= 361 Panitumumab + BSC vs BSC	Age médian : 63 86% PS 0/1 14% PS 2/3		RAS WT: 2,8 vs 1,6 HR=0,38 RAS muté: 1,7 vs 1,7 HR=0,98 NS	RAS WT: 8,1 vs 7,5 HR=1,03 NS RAS muté : 5,2 vs 4,4 HR=1,06 NS	KRAS non défini 34% vs 19% EII cutanés : 17% vs 0% p non précisé
Panitumumab vs Cetuximab Phase III randomisées	Age (ans) PS	ORR %	PFS (mois)	OS (mois)	Toxicité (grade 3/4)
2^{ème} ligne métastatique					
ASPECCT Price Lancet Oncol 14: JCO 15 (A3586) Ouvverte, de non infériorité n=1010 KRAS WT. Panitumumab vs cetuximab	Age médian : 61 92% PS 0/1 8% PS 2	22% vs 20% OR=1,15	4,2 vs 4,4 mois HR=0,98	10,2 vs 9,9 mois HR=0,94 Z score -3.58; P=0,0002	EIG : 30% vs 34% décès: 6% vs 10% p non précisé EII cutanés : 12,7% vs 9,5% p non précisé
Anti VEGF vs Anti EGFR Phase III randomisées	Age (ans) PS	ORR %	PFS (mois)	OS (mois)	Toxicité (grade 3/4)
1^{ère} ligne métastatique					
FIRE 3 Heinemann Lancet Oncol 14 Ouvverte, multicentrique, n= 752 dont 592 KRAS WT et 160 mutés Folfiri + cetuximab vs Folfiri + bevacizumab RAS <i>post hoc</i> rétrospective : RAS WT 171 p (A) et 171 p (B) RAS muté 34 p (A) et 31 p (B)	Age médian : 64 98% PS 0 ou 1 2% PS 2	62% vs 58% OR=1,18 P=0,183 RAS WT 65% vs 60% OR=1,28 P=0,32 RAS muté 38% vs 58% OR=0,45 P=0,14	10 vs 10,3 mois HR=1,06 P=0,547 RAS WT 10,4 vs 10,2 HR=0,93 P=0,54 RAS muté 6,1 vs 12,2 HR=2,22 P=0,004	28,7 vs 25 HR=0,77 P=0,017 RAS WT 33,1 vs 25,6 HR=0,70 P=0,011 RAS muté 16,4 vs 20,6 HR=1,2 P=0,57	71% vs 64%: P=0,066 Hémato 25% vs 21% Tox cutanée: 26% vs 2% Infection: 10% vs 11% Décès: 0% vs 2%

II-Etat des lieux des connaissances des anti-EGFR

Cetuximab Erbitux®

Indication AMM

EMA 23/12/2013. Lettre ANSM 03/01/2014. Analyse rétrospective de l'étude OPUS Bokemeyer JCO 09.

Cancer colorectal métastatique avec gène RAS de type sauvage (exons 2, 3 et 4 de KRAS et de NRAS) exprimant le récepteur de facteur de croissance épidermique (EGFR)*

- en association avec une chimiothérapie à base d'irinotécan

- en association avec le protocole FOLFOX en 1^{ère} ligne

- en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotécan et en cas d'intolérance à l'irinotécan

Etudes ayant conduit à l'AMM

Traitement de 1^{ère} ligne

OPUS (EMR62202-47) Bokemeyer JCO 09

Elle n'est pas mentionnée dans le tableau récapitulatif ci-dessus car étude de phase II.

Phase II multicentrique européenne, randomisée, ouverte évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association Erbitux+Folfox vs Folfox en 1^{ère} ligne de traitement du CCRm.

n=337 patients en ITT

Analyse du statut KRAS : 315/337 patients,

Bras A cetuximab (dose de charge 400 mg/m² et 250 mg/m² J1/J8) + FOLFOX-4 / (169 pat) vs Bras B FOLFOX-4 (J1/J15) (168 pat)

Promoteurs : Merck KGaA

Conflits d'intérêt des auteurs : intérêt financier

Objectif principal : ORR

Résultats

Age médian patients : 62 ans bras cetuximab.

PS=0-1 90%, PS=2 9%

ORR : 46% (Bras A) vs 36% (Bras B), OR= 1,516, p=0,064

PFS= 7,2 mois dans les 2 groupes, HR=0,931, p=0,6170

OS : médiane de survie non atteinte au moment de l'analyse

Analyse post-hoc : sur les patients dont les échantillons tumoraux permettent l'analyse des mutations de KRAS :

Bras	Population KRAS 223 patients		KRAS WT (ex 2 : codons 12/ 13) : 134 patients		KRAS muté : 99 patients	
	Cetux-Folfox	Folfox	Cetux-Folfox	Folfox	Cetux-Folfox	Folfox
n	113	120	61	73	52	47
ORR	48%	42%	61%	37%	33%	49%
	p=0,307		p=0,011		p=0,106	
PFS	7,3 mois	7,2 mois	7,7 mois	7,2 mois	5,5 mois	8,6 mois
	HR=0,928 ; p=0,6609		HR=0,570 ; p=0,0163		HR=1,83 ; p=0,0192	

Commentaire sur l'essai (M Porneuf)

- Etude non significative sur le critère principal (ORR)
- Phase II, avec effectifs faibles des sous-groupes KRAS pour obtenir une AMM...sans phase III !
- Intérêt potentiel de l'adjonction de cetuximab au FOLFOX 4 uniquement si statut KRAS non muté avec 10% de chirurgie secondaire en intention curative
→ cibler les patients (en néo-adjuvant et PS 0-1 symptomatique avec statut KRAS non muté)
- Déséquilibre d'inclusion initial entre les 2 bras de traitement concernant la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante antérieure (presque moitié moins dans le bras Folfox 4 + cetuximab pouvant influencer sur le taux de réponse ultérieur à la chimiothérapie de 1^{ère} ligne métastatique

Pas d'indication de traitement par cetuximab si statut KRAS muté car aucune efficacité.

Avis HAS mai 2009

Dans l'analyse prospective de l'étude de phase II ayant évalué l'intérêt de l'ajout d'ERBITUX au protocole FOLFOX, l'objectif principal (ORR) n'a pas été atteint.

Une analyse post-hoc incluant les patients ayant une tumeur exprimant le gène KRAS a été réalisée. Chez les 40% de la population de l'étude de phase II ayant une tumeur avec un gène KRAS sauvage (WT), l'ORR a été amélioré dans le groupe ERBITUX (60,7% dans vs 37% dans le groupe FOLFOX seul ($p = 0,011$) sans gain cliniquement pertinent de la PFS (0,5 mois). On ne dispose pas de donnée sur la survie globale dans cette étude.

Nouveaux résultats de l'étude OPUS

2011: Bokemeyer et al, Ann Oncol 2011

Augmentation significative de la PFS (HR = 0,57 $p = 0,0064$) et de l'ORR ($p = 0,0027$) en faveur du bras FOLFOX + cetuximab chez les patients KRAS WT (exon 2 : codons 12/ 13).

Les patients KRAS mutés n'ont pas bénéficié de l'association à l'anti-EGFR avec même une tendance à un effet délétère.

2015: Bokemeyer et al, Eur J Cancer 2015

Après recherche de mutations additionnelles de RAS : KRAS (exons 3 et 4) et NRAS (exons 2,3 et 4) sur les échantillons tumoraux :

- ORR significativement amélioré dans le bras FOLFOX + cetuximab pour les RAS WT : 61% vs 30,4% $p = 0,008$.
- la PFS tend également à être meilleure mais de façon non significative, probablement en rapport avec les faibles effectifs évalués.
- les patients RAS mutés ne tiraient aucun bénéfice de l'anti-EGFR avec un effet délétère confirmé de l'association sur la PFS.

CRYSTAL (EMR 62202-013) Van Cutsem et al, N Engl J Med 2009

Phase III internationale, ouverte, randomisée évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association cetuximab + Folfiri vs Folfiri + placebo en 1^{ère} ligne de traitement du CCRm.

1198 patients

Promoteurs : Merck KGaA

Conflits d'intérêt des auteurs : intérêt financier

Objectif principal : PFS

Résultats :

- sans statut KRAS : 8,9 vs 8,0 mois, $p = 0,0479$
- avec statut KRAS (étude post-hoc $N = 540$). Patient KRAS WT : 9,9 vs 8,7 mois $p < 0,017$

Commentaire sur l'essai (M Porneuf)

- Intérêt de l'adjonction de cetuximab au FOLFIRI uniquement si statut KRAS WT avec 15% de réduction du risque de progression tumorale en 1^{ère} ligne et 16% d'augmentation de l'ORR au prix d'une toxicité grade 3-4 majorée de 18% et d'un surcoût non négligeable
- cibler les patients (en néo-adjuvant et PS 0-1 symptomatique avec statut KRAS WT)
- % de chirurgie hépatique en intention curative si statut KRAS WT ?
Pas de déséquilibre d'inclusion initial entre les 2 bras de traitement concernant la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante antérieure (contrairement à l'essai OPUS)
- Pas d'indication de traitement par cetuximab si statut KRAS muté car aucune efficacité

Avis HAS mai 2009

Le résultat, dans l'analyse prospective, de l'ajout d'ERBITUX au protocole FOLFIRI n'a pas montré d'amélioration cliniquement pertinente de la PFS (8,9 vs 8,0 mois, $p = 0,0479$).

Une analyse post-hoc incluant les patients ayant une tumeur exprimant le gène KRAS a été réalisée : chez les 29% de la population de l'étude de phase III ayant une tumeur avec un gène KRAS WT, un gain de 1,2 mois sur la médiane de PFS a été observé dans le groupe ERBITUX associé au FOLFIRI (9,9 mois vs 8,7 mois dans le groupe FOLFIRI seul, $p = 0,0167$).

Dans le sous-groupe de patients ayant une tumeur avec un gène KRAS muté, la médiane de PFS n'a pas différencié entre les deux groupes.

Mise à jour des résultats : Van Cutsem et al, J Clin Oncol 2015

Données de l'étude revues pour exclure les patients ayant d'autres mutations de RAS sur 4 codons KRAS supplémentaires 59, 61 (exons 3) 117 et 146 (exons 4) et 6 codons NRAS 12, 13 (exon 2) 59, 61 (exon 3) 117 et 146 (exon 4).

La population avec un statut KRAS connu s'élève à 1063 patients (augmentation de la sensibilité pour rechercher le statut). 1063= 666 WT + 397 mutés

Les 397 patients KRAS muté sont considérés comme RAS mutés.

Le statut mutationnel RAS est évaluable chez 430 des 666 patients KRAS WT (64,6%) : 63 patients sur les 430 présentent un statut RAS muté (14,7%).

RAS n=827

Dans la population RAS WT, l'ajout du cetuximab fait passer la médiane de la PFS de 8,4 à 11,4 mois HR=0,56 IC95[0,41-0,76], $p < 0,001$ et la médiane d'OS de 20,2 mois à 28,4 mois HR =0,69 IC95 [0,54-0,88], $p = 0,0024$.

Alors qu'un effet délétère a été rapporté en cas de présence de mutation de RAS avec le panitumumab et le cetuximab (essais OPUS et PRIME) ajoutés à une chimiothérapie FOLFOX, il n'a pas été observé d'effet négatif dans l'essai CRYSTAL avec le cetuximab et Folfiri, mais l'ajout de l'anticorps n'améliore pas les résultats :

Sur les 460 patients RAS muté (397 et 63) :

mPFS=7,4 mois bras cetuximab + Folfiri vs 7,5 mois bras Folfiri seul $p = 0,47$ HR =1,10 IC95[0,85-1,42]

mOS=16,4 mois vs 17,7 mois $p = 0,64$ HR =1,05 IC95[0,86- 1,28].

Avis HAS décembre 2015 sur les mises à jour des résultats des études OPUS et CRYSTAL

L'actualisation des connaissances scientifiques a permis d'identifier de manière plus précise d'autres mutations possibles au niveau du gène KRAS et également au niveau du gène NRAS (KRAS et NRAS dits « RAS » correspondant à deux des gènes pour lesquels des mutations sont connues dans le cancer colorectal). Ces gènes RAS peuvent être porteurs de mutations au-delà de l'exon 2, notamment sur les exons 3 et 4. Le statut WT du gène RAS est ainsi défini par une absence de mutation sur les exons 2, 3 et 4 du KRAS et du NRAS.

Une deuxième analyse post-hoc des données des deux études OPUS et CRYSTAL a donc été réalisée en fonction du statut RAS.

Au total, la modification de l'indication de cetuximab restreint désormais son utilisation aux patients atteints de cancer colorectal métastatique avec un statut RAS (à la fois KRAS et NRAS) non muté. En dépit du faible niveau de preuve de cette analyse, la restriction de l'indication permet désormais de cibler les patients éligibles à ce traitement et d'éviter une perte de chance pour les patients avec statut RAS muté et pour lesquels la chimiothérapie seule apporte un meilleur bénéfice.

Traitement de 2^{ème} ligne et plus

Etude BOND (62 202-007) Cunningham et al, N Engl J Med 2004

Phase II randomisée cetuximab/irinotécan (218 patients) vs cetuximab/placebo (111 patients) après progression sous traitement à base d'irinotécan

N=329 ; Age médian : 60 ans

Objectif principal : ORR

Résultats

ORR : RP = 22,9 % (association) vs 10,8 % (monothérapie) $p = 0,007$.

Le taux de contrôle tumoral (bénéfice clinique) : 55,5 % *versus* 32,4 %, $p < 0,001$.

PFS : 4,1 mois vs 1,5 mois, $p < 0,001$.

OS : 8,6 mois vs 6,9 mois $p = 0,48$

Avis HAS 2005

Dans une étude américaine non contrôlée chez 138 patients, l'ORR a été de 15% pour l'association cetuximab/irinotécan. Aucune comparaison directe n'est disponible entre le cetuximab seul ou associé à l'irinotécan et les autres traitements de seconde ligne utilisant l'irinotécan et/ou l'oxaliplatine. Les données de la littérature permettent d'estimer, au vu des taux de réponses objectives et des temps

jusqu'à progression, que l'association irinotécan/cetuximab a des résultats similaires à ceux observés avec les alternatives disponibles.

EPIC (Etude CA225006) Sobrero et al, JCO 2008

Phase III ouverte, randomisée, multicentrique cetuximab/irinotécan vs irinotécan en 2^{ème} ligne de traitement du CCRm.

n=1298 patients

Promoteurs : Merck KGaA

Conflits d'intérêt des auteurs : intérêt financier

Objectif principal : OS

Résultats : OS =10,7 mois (association) vs 10 mois p=0,71

Commentaire sur l'essai (M Porneuf)

- Critère principal (OS) non atteint
- Pas d'intérêt prouvé dans cette étude d'ajouter du cetuximab à de l'irinotécan en 2^{ème} ligne après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine + 5FU : coûte plus cher – rajoute 18% de toxicité grade 3-4
- Irinotécan peut être effectué en 3^{ème} ligne après échec irinotécan avec OS identique
- Pas de relecture par comité d'expert indépendant pour la PFS et le taux de réponse

Avis HAS mai 2009

Une analyse post-hoc incluant les patients ayant une tumeur exprimant le gène KRAS a été réalisée. Chez les 300 patients (23% de la population de l'étude) ayant une tumeur avec un gène KRAS WT, aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux groupes pour l'OS, la PFS et l'ORR.

CO17 (CA225025) Jonker et al, N Engl J Med 2007 et Karapetis et al, NEJM 2008.

Etude ouverte randomisée ayant comparé cetuximax/BSC vs BSC.

Karapetis : Analyse post-hoc avec le statut KRAS.

Promoteurs : NCIC Clinical Trials Group

Conflits d'intérêt des auteurs : intérêt financier

Objectif principal: OS

Résultats : 6,1 mois dans le bras cetuximab vs 4,6 mois dans le bras BSC, p= 0,0046.

Avis HAS mai 2009

Une analyse post-hoc incluant les patients ayant une tumeur exprimant le gène KRAS a été réalisée. Chez les 111 patients (19% de la population de l'étude) ayant une tumeur avec un gène KRAS WT, la médiane de PFS a été de 3,6 mois dans le groupe ERBITUX vs 1,9 mois dans le groupe BSC (p<0,0002). mOS 9,5 mois vs 4,8 HR= 0,55 IC95[0.41-0.74] p<0.0001

Au cours des études randomisées, les événements indésirables de grade 3 ou 4 observés plus fréquemment dans le groupe traité par ERBITUX ont été des réactions cutanées, une stomatite et une diarrhée.

Autres études publiées

Traitement de 1^{ère} ligne

Essai MRC COIN Maughan S. et al, The Lancet 2011

Phase III, randomisée prospective multicentrique.

Promoteur : the National Cancer Research Institute advanced colorectal clinical studies group.

Conflits d'intérêt des auteurs : intérêt financier

Bras A = oxaliplatine + Fluoropyrimidine (au choix 5FU ou capécitabine)

Bras B = cetuximab associé à oxaliplatine + Fluoropyrimidine (5FU ou capécitabine)

Bras C = cetuximab associé à oxaliplatine + Fluoropyrimidine (5FU ou capécitabine) intermittent

N= 1630

N= 1316 avec statut KRAS, BRAF et NRAS

ITT

Objectif principal : OS chez patients KRAS sauvage

Résultats :

Pas de résultats pour le bras C

OS KRAS WT = 17,9 mois (bras A) vs 17 mois (bras B) HR 1,04 IC95[0,87–1,23], p=0,67

OS KRAS muté =14,8 mois (bras A) vs 13,6 mois (bras B) HR=0,98 IC95[0,81–1,17], p=0,8

Pas de bénéfice démontré à l'ajout du cetuximab à une chimiothérapie à base d'oxaliplatine.

Chez les patients KRAS WT, selon la chimiothérapie utilisée, la PFS est de :

8,4 mois (capé+ oxaliplatine + cetuximab) vs 8 mois (capécitabine+ oxaliplatine) p=0,56

9 mois (5FU+ oxaliplatine + cetuximab) vs 9,2 mois (5FU + oxaliplatine) p=0,056

Médiane durée de traitement 28 semaines (5FU + oxaliplatine + cetuximab) vs 25 semaines (capé+ oxaliplatine + cetuximab) p=0,016

Commentaire

L'utilisation du CETUXIMAB en première ligne chez des patients présentant une tumeur KRAS WT peut être envisagée en association à un schéma Oxaliplatine – 5FU infusionnel mais non avec un schéma de type Oxaliplatine-Capécitabine.

National Cancer Institute 30/08/2011

L'ajout du cetuximab à la chimiothérapie à base d'oxaliplatine et de fluoropyrimidine n'a pas prolongé l'OS ni la PFS des patients à un stade avancé du cancer colorectal. Contrairement aux études précédentes, même les patients dont les tumeurs sont KRAS WT ne présentent pas d'amélioration avec le cetuximab.

Les résultats de cette étude ont été une surprise étant donné que l'étude OPUS avait montré que la combinaison de FOLFOX et cetuximab était bénéfique chez les patients KRAS WT. Les auteurs soulèvent la possibilité que les traitements associés au cetuximab ont des effets importants sur la survie des patients. L'absence de bénéfice dans cet essai pourrait être due à l'utilisation de la capécitabine plutôt que 5FU pour traiter la majorité des patients.

NORDIC - VII Tveit JCO 2012

L'essai de phase III multicentrique NORDIC-VII a étudié l'efficacité du cetuximab associé à un bolus fluorouracile / acide folinique et oxaliplatine (Nordic FLOX), administré de façon continue ou intermittente, dans le cancer colorectal métastatique non préalablement traités (CCRm). L'influence de la mutation du gène KRAS sur l'issue du traitement a également été étudiée.

Promoteur : Merck , Sanofi , Norwegian Cancer Society and Swedish Cancer Society

Conflits d'intérêt des auteurs : intérêt financier

n=566 ITT

KRAS n=498

Braf n=457

Objectif principal : PFS

Objectif initial sur KRAS non défini puis sur statut KRAS défini (amendement octobre 2007)

Bras C sans résultats : FLOX 16 semaines (intermittent) + cetuximab maintenance

KRAS WT PFS 7,9 (Cetuximab + FLOX) vs 8,7 mois (FLOX) HR 1,07 IC95[0,79-1,45] p=0,66

KRAS muté PFS 9,2 vs 7,8 mois HR=0,71 IC95[0,50- 1,03] p=0,07

Conclusion :

Le cetuximab n'a pas procuré d'avantage important pour le schéma nordique FLOX en traitement de première intention du mCRC.

Le résultat est le même entre les 2 types de traitement.

L'effet délétère de l'ajout du cetuximab à la chimiothérapie à base d'oxaliplatine, dans le sous-groupe KRAS muté, n'est pas retrouvé contrairement aux essais précédents à base d'oxaliplatine.

Indication AMM

Cancer colorectal métastatique avec gène **RAS type sauvage** (exons 2, 3 et 4 de KRAS et de NRAS)
- Monothérapie après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan (ANSM août 2013, Douillard NEJM 13, AMM 2008, Van Cutsem JCO 07, Amado JCO 08)
- 1^e ligne en association avec un protocole FOLFOX (Etude PRIME Douillard JCO 10)
- 2^e ligne en association avec un protocole FOLFIRI pour les patients qui ont reçu en 1^e ligne un protocole de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (excluant l'irinotécan) (Peeters JCO 10)
Posologie : 6 mg/kg J1 J15

Etudes ayant conduit à l'AMM Traitement de 2^{ème} ligne et plus

Etude 20020408 (monothérapie): Van Cutsem et al, JCO 2007 ; avis HAS 3/09/2014.
Étude ouverte, randomisée, multicentrique de phase III
Promoteurs : Amgen
Conflits d'intérêt des auteurs : intérêt financier

n=463

Panitimumab + Best Supportive Care BSC vs BSC

Objectif principal : SSP

Résultats : 8 semaines (panitimumab+BSC) vs 7,3 semaines (BSC) HR=0,54 IC95[0,44-0,66] p<0,001

Amado et al, JCO 2008 : analyse rétrospective KRAS

PFS : 12,3 semaines (panitimumab + BSC) vs 7,3 semaines (BSC) HR=0,45 IC95 [0,34 – 0,59]
p<0,0001

Avis HAS 2014

Résultats de l'analyse rétrospective selon le statut RAS

Le statut des gènes RAS a pu être déterminé pour 361 des 463 patients inclus (78 %) : 133 (37 %) avaient des gènes RAS WT et 228 (63 %) au moins un gène RAS muté (dont 22 avaient un statut K-RAS exon 2 non muté). Dans le sous-groupe des patients RAS WT, la PFS a été de 12,6 semaines dans le groupe panitimumab vs 6,9 semaines dans le groupe BSC (HR=0,38 [0,27- 0,56]); aucune modification de la médiane d'OS n'a été mise en évidence entre les deux groupes de traitement : 8,1 mois [6,3 – 9,4] vs 7,5 [5,6 – 9,2] HR=1,03 [0,71 – 1,48].

Cette analyse rétrospective est compatible avec l'hypothèse selon laquelle les mutations RAS sont des marqueurs prédictifs négatifs d'un traitement par panitimumab.

Etude 20050181 en 2^{ème} ligne : Peeters et al, JCO 2010 , Peeters et al, Ann Oncol 2014
Phase III, ouverte, randomisée, multicentrique
Promoteur: Amgen
Conflits d'intérêt des auteurs : intérêt financier

n=1186

Analyse post-hoc KRAS : n= 1083.

Bras A FOLFIRI-panitimumab vs Bras B FOLFIRI après échec d'un traitement (irinotecan exclus)

Objectifs principaux : OS + PFS

Résultats :

OS KRAS WT : 14,5 mois (bras A) vs 12,5 mois (BRAS B); HR=0,92 IC95[0,78;1,10] p=0,37. Non significatif

PFS KRAS WT : 6,7 mois (bras A) vs 4,9 mois (bras B); HR=0,82 [0.69 ;0.97] p=0,023

ORR : 36% (PANITUMUMAB) vs 10%

Avis HAS 17/10/2012:

Les 1186 patients ayant un cancer colorectal métastatique précédemment traité (à l'exclusion d'irinotécan), avaient reçu en première ligne : 5-FU (71%), capecitabine (24%), oxaliplatine (67%) et bevacizumab (18%). On ne dispose pas de données chez des patients préalablement traités par anticorps anti-EGFR.

Dans le sous-groupe des 597 patients (50,3%) ayant un gène KRAS WT, l'ajout du panitumumab au FOLFIRI seul a été associé à :

- un allongement de la médiane de PFS (co-critère principal) de 2 mois - l'absence de modification de la médiane d'OS (autre co-critère principal).
- une augmentation des arrêts de traitement pour effets indésirables (21% versus 13%) et des événements de grades ≥ 3 (76% versus 58%).

En l'absence de supériorité et au regard du profil de tolérance dans le sous-groupe des patients ayant un cancer colorectal métastatique exprimant un gène KRAS muté, l'indication AMM a été limitée aux tumeurs exprimant un gène KRAS non muté (type sauvage).

De plus, l'ajout du panitumumab à une chimiothérapie comportant de l'oxaliplatine dans les tumeurs avec gène KRAS muté (ou non déterminé) est contre indiqué au vu d'une efficacité réduite et d'un surcroît de toxicité.

Traitement de 1^{ère} ligne

Etude PRIME (20050203) en 1^{ère} ligne : Douillard et al, JCO 2010 ; Douillard et al, NEJM 2013

Phase III, ouverte, randomisée, multicentrique

Promoteurs : Amgen (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00364013)

Conflits d'intérêt des auteurs : intérêt financier

n= 1183 (statut KRAS exon 2 connu)

Analyse post-hoc RAS : n= 1060

Bras A FOLFOX panitumumab vs bras B FOLFOX

Objectif principal : PFS

Résultats :

PFS KRAS WT : 9,6 (bras A) vs 8 mois (bras B) : HR=0,80 IC95 [0,66 – 0,97] p=0,02

PFS RAS WT : 10,1 mois vs 7,9 mois : HR=0,72 [0,48;0,90] p=0,004

OS KRAS WT : 23,9 vs 19,7 mois : HR= 0,83 [0,67 – 1,02] p=0,072

OS RAS WT : 26 vs 20,2 mois HR= 0,78 [0,62 - 0,99] p =0,043

Avis HAS 2014:

Impact de la recherche de mutations au delà de l'exon 2 de KRAS :

- Amélioration de mOS de 5.8 mois chez les patients RAS WT par panitumumab + FOLFOX4 vs FOLFOX4
- PFS et OS chez les RAS mutés sous panitumumab + FOLFOX4 vs FOLFOX41 sont plus courtes (effet délétère)
- Les mutations BRAF n'ont pas de valeur prédictive de non réponse au panitumumab mais sont de mauvais pronostic pour la maladie.

L'analyse étendue de RAS permet un meilleur ciblage de la population à traiter en 1^{ère}-ligne métastatique par Folfox-Panitumumab avec une amélioration du ratio risque/bénéfice.

Les mutations moins fréquentes de KRAS exon 3, 4 et NRAS exon 2, 3, 4 ont le même effet délétère que celles de l'Exon 2 et doivent être recherchées avant toute décision thérapeutique.

III Traitement anti EGFR vs traitement anti VEGF

FIRE 3 en 1^{ère} ligne : Heineman et al, Lancet Oncol 2014

Phase III, randomisée

Promoteurs : Merck KGaA

Conflits d'intérêt des auteurs : intérêt financier

n= 752

n= 592 patients KRAS WT (exon 2) (amendement octobre 2008)

Bras A (cetuximab+FOLFIRI) vs Bras B (bevacizumab+FOLFIRI)

Objectif principal : ORR

Résultats :

Objectif principal : réponse en ITT : non atteint

Objectifs secondaires : Survie sans progression, non atteint

Survie globale positive en faveur du cetuximab (28,7 vs 25 mois p = 0,017).

Commentaire sur l'essai (M Porneuf)

- Aucune différence entre les 2 bras de traitement concernant le critère principal (ORR)
- Aucune conclusion statistique valable possible à partir de l'étude des critères secondaires (donc du différentiel de survie globale constaté) puisque le critère principal est négatif (*The clinical significance of statistical significance*)

PEAK (étude 20070509) en 1^{ère} ligne : Schwartzberg et al, JCO 2014

Phase II randomisée, multicentrique

Promoteurs : Amgen (*ClinicalTrials.gov* : NCT00819780)

Conflits d'intérêt des auteurs : intérêt financier

n=285

Bras A FOLFOX panitumumab vs Bras B FOLFOX bevacizumab

KRAS WT (exon 2) puis analyse *post-hoc* RAS (n=207)

Objectif principal : PFS

Résultats

KRAS WT PFS : 10,9 mois (bras A) vs 10,1 mois (bras B) HR = 0,87 IC95 [0,65 - 1,17]; p=0,35.

RAS WT PFS : 13 mois (bras A) vs 9,5 mois (bras B). HR= 0,65; 95% IC95 [0,44 - 0,96]; p=0,029

KRAS WT mOS : 34,2 mois (bras A) vs 24,2 mois (bras B). HR=0,62; IC95 [0,44 - 0,89]; p=0,009

RAS WT OS : 41,3 mois (bras A) vs 28,9 mois (bras B). HR= 0,63; IC95 [0,39 - 1,02]; p=0,058

Avis HAS 2014 :

Les résultats de l'analyse *post-hoc* selon les autres biomarqueurs RAS ont été comparables à ceux de l'analyse principale selon le statut KRAS exon 2.

Dans le sous-groupe des patients atteints d'une tumeur avec gènes RAS WT, une amélioration de la PFS et de l'OS a été observée dans le groupe traité par panitumumab + FOLFOX-6 par rapport au groupe traité par bevacizumab + FOLFOX-6.

Inversement, dans le sous-groupe des patients atteints d'une tumeur avec gènes RAS mutés, la PFS et l'OS ont été meilleures dans le groupe traité par bevacizumab + FOLFOX-6. Les résultats de l'analyse rétrospective de cette étude selon le statut mutationnel des gènes RAS sont en accord avec ceux des analyses rétrospectives des études 20020408 et 20050203 (PRIME).

Il est à noter que les médianes de survie globale dans le groupe panitumumab + FOLFOX-6 dans l'étude PEAK ont été plus élevées que celle retrouvées dans le groupe panitumumab + FOLFOX-4 de l'étude PRIME.

IV Traitement anti EGFR vs traitement anti EGFR

ASPECCT (étude 20080763) Price et al, Lancet Oncol 2014; Price et al, JCO 2015 A3586
Phase III, de non-infériorité, contrôlée, randomisée, ouverte
Promoteurs: AMGEN
Conflits d'intérêt des auteurs : Pas de conflit d'intérêt

n= 1010

Panitumumab versus cetuximab, chez des patients préalablement traités K-RAS WT

Objectif principal : non infériorité OS

Analyse finale 2015 :

OS : 10,2 mois dans le groupe panitumumab [9,4 -11,4] vs 9,9 mois dans le groupe cetuximab [9,0-10,8], HR=0,94 ; [0,82 - 1,07]. Non inférieur : Z score -3.58; p=0,0002.

PFS : 4,2 mois [3,2 – 4,8] pour le panitumumab versus 4,4 mois [3,2 – 4,8] pour le cetuximab (HR=0,98; [0,87 – 1,12]).

V Experts Forum digestif ayant validé ce document et liens d'intérêts

Pr **JY Douillard** Oncologue médical ESMO : Amgen, Bayer, Merck, Roche, Sanofi

Dr **O Dupuis** Oncologue médical Centre Jean Bernard : aucun

Dr **M Ferec** Oncologue medical CH Morlaix : Merck, Roche, MSD, Ipsen, Mundipharma, Abbvie, Bayer, Mayoli, Novartis, Ferring.

Dr **JP Metges** Oncologue médical CHU Brest : Amgen, Bayer, Merck, Roche, Sanofi

Dr **M Porneuf** Oncologue médical CH St Brieuc : aucun

Dr **JF Ramée** Oncologue médical CHD Vendée : aucun

Dr **F Grudé** Pharmacien coordinatrice Observatoire Cancer OMEDIT B et OMEDIT PL : aucun

Remerciements

D **Deniel** ARC Bretagne Observatoire Cancer BPL

F **Marhuenda** ARC Pays de la Loire Observatoire Cancer BPL

JY **Tessereau** Pharmacien ICO R Gauducheau Nantes : aucun

Bibliographie

Amado RG et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008 Apr 1; 26(10):1626-34.

Bokemeyer C et al : Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2009 Feb 10;27(5):663-71.

Bokemeyer C et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. Ann Oncol 2011; 22:1535-46

Bokemeyer C et al. Effect of KRAS and NRAS mutations on treatment outcomes in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated first-line with cetuximab plus FOLFOX4: New results from the OPUS study, Eur J Cancer **2015**; Jul;51(10):1243-52. doi: 10.1016/j.ejca.2015.04.007.

Ciuleanu T et al. Cetuximab weekly versus every two weeks plus FOLFOX 4 as first-line therapy patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC). J Clin Oncol 2011 ; 29 : A3580.

Cunningham D et al. Cetuximab Monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-Refractory Metastatic Colorectal Cancer N Engl J Med 2004; 351:337-45.

Douillard JY et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol*. 2010 Nov 1;28(31):4697-705.

Douillard JY et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2013 Sep 12; 369(11):1023-34. doi: 10.1056/NEJMoa1305275.

Jonker DJ et al. Cetuximab for the Treatment of Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2007;357: 2040-8

Heinemann V et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1065–75

Heinemann V et al. Independent radiological evaluation of objective response, early tumor shrinkage, and depth of response in FIRE-3 (AIO KRK-0306) *Ann Oncol*. 2014; 25(suppl 2):ii117, abstr LBA O–0030.

Karapetis S et al. *K-ras* Mutations and Benefit from Cetuximab in Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* octobre 2008, vol 359 ; 17 : 1757-1765

Maughan S et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer. *The Lancet* 2011, 377 : 2103-2114

Peeters M et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Nov 1;28 (31):4706-13.

Peeters M et al. Mutant *KRAS* Codon 12 and 13 Alleles in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Assessment As Prognostic and Predictive Biomarkers of Response to Panitumumab. *J Clin Oncol*. 2013 Feb 20;31(6):759-65.

Porneuf M :Therapeutiques ciblées dans le cancer colorectal : limites et controverses des phases III publiées. Resultats d'essais de phase III en Cancérologie synthèses d'articles <http://marc.porneuf.pagesperso-orange.fr/> consulté le 29 02 2015

Price TJ et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type *KRAS* exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. See comment in PubMed Commons below *Lancet Oncol*. 2014 May;15 (6):569-79

Sobrero AF et al. EPIC: Phase III Trial of Cetuximab Plus Irinotecan After Fluoropyrimidine and Oxaliplatin Failure in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *JCO* 2008, 26 : 2311-2319

Schwartzberg LS et al. PEAK: A Randomized, Multicenter Phase II Study of Panitumumab Plus Modified Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (mFOLFOX6) or Bevacizumab Plus mFOLFOX6 in Patients With Previously Untreated, Unresectable, Wild-Type *KRAS* Exon 2 Metastatic Colorectal Cancer. *JCO* July 20, 2014 vol. 32 no. 21 2240-2247.

Tveit KM et al. Phase III Trial of Cetuximab With Continuous or Intermittent Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (Nordic FLOX) Versus FLOX Alone in First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: The NORDIC-VII Study. *JCO* 2012. 30:1755-1762.

Van Cutsem E et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2007 May 1;25(13):1658-64.

Van Cutsem E et al. Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 360; 14. 1408-1417, Avril 2009.

Van Cutsem et al. Cetuximab Plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin As First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: Updated Analysis of Overall Survival According to Tumor *KRAS* and *BRAF* Mutation Status *J Clin Oncol* 2011;29:2011-9).

Van Cutsem et al. Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Plus Cetuximab Treatment and *RAS* Mutations in Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2015 ; 33: 692-700.

Venook AP et al. CALGB/SWOG 80405: phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with *KRAS* wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC) [ASCO abstract LBA3]. *J Clin Oncol*. 2014;32(18)(suppl).

Wasan H, Meade AM, Adams R et al. Intermittent chemotherapy plus either intermittent or continuous cetuximab for first-line treatment of patients with *KRAS* wild-type advanced colorectal cancer (COIN-B): a randomized phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:631-9.