

**Utilisation des anticorps monoclonaux
de la classe des anti-EGFR pour le
traitement de troisième intention ou
plus du cancer colorectal métastatique**

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

Août 2011

Direction québécoise du
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 (CEPO) en partenariat avec des cliniciens experts. Son contenu n'engage que ses auteurs.

Il ne se substitue pas à la *Liste de médicaments – établissements* prévue à l'article 116 de la *Loi sur les Services de Santé et les Services sociaux*, laquelle constitue le cadre général de la fourniture de médicaments dans les établissements de santé.

Ce document n'est disponible qu'en version électronique à l'adresse www.msss.gouv.qc.ca/cancer.

Le genre masculin utilisé dans ce document désigne aussi bien les femmes que les hommes.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2011

Bibliothèque et Archives Canada, 2011

ISBN : 978-2-550-62552-0 (version PDF)

Tous droits réservés pour tous pays. La reproduction, par quelque procédé que ce soit, la traduction ou la diffusion de ce document, même partielles, sont interdites sans l'autorisation préalable des Publications du Québec. Cependant, la reproduction partielle ou complète de ce document à des fins personnelles et non commerciales est permise, uniquement sur le territoire québécois et à condition d'en mentionner la source.

© Gouvernement du Québec, 2011

Le guide *Utilisation des anticorps monoclonaux de la classe des anti-EGFR pour le traitement de troisième intention ou plus du cancer colorectal métastatique* a été préparé par le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie. La production de ce document a été rendue possible grâce au soutien financier de la Direction québécoise du cancer du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec.

Rédaction

Docteur Félix Couture, hématologue et oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ)
 Madame Stéphanie Goulet, Ph.D., méthodologiste, Direction québécoise du cancer (MSSS)
 Madame Nathalie Letarte, pharmacienne, Hôpital Saint-Luc (CHUM)
 Monsieur Éric Potvin, Ph.D., méthodologiste, CEPO/INESSS
 Docteur Benoît Samson, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles Lemoyne

Révision externe

Docteur Jamil Asselah, oncologue médical, Hôpital Général de Montréal (CUSM)
 Docteure Francine Aubin, hématologue et oncologue médical, Hôpital Notre-Dame (CHUM)
 Docteur Trung Nghia Nguyen, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles Lemoyne

Révision interne et adoption

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie

Exécutif :	Docteur Félix Couture, président, hématologue et oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ) Docteure Isabelle Roy, vice-présidente, radio-oncologue, Hôpital Notre-Dame (CHUM) Monsieur Alain Bureau, pharmacien, Hôpital Sainte-Croix (CSSS Drummond) (membre jusqu'au 31 mars 2011) Madame Mélanie Kavanagh, coordonnatrice, Ph.D., Direction québécoise du cancer (MSSS)
Membres :	Monsieur Jim Boulanger, Ph.D., méthodologiste, CEPO/INESSS Docteur Ghislain Cournoyer, hématologue et oncologue médical, Hôpital régional de Saint-Jérôme (CSSS de Saint-Jérôme) Madame Nicole Déry, coordonnatrice scientifique, représentante de la Direction scientifique de l'inscription du médicament, INESSS Madame Suzanne Frenette, pharmacienne, Hôpital Maisonneuve-Rosemont Docteur Normand Gervais, chirurgien, Centre hospitalier régional du Grand-Portage (CSSS de Rivière-du-Loup) Madame Stéphanie Goulet, Ph.D., méthodologiste, Direction québécoise du cancer (MSSS) Monsieur Jean-Marie Lance, conseiller scientifique principal, représentant de la Direction de l'ETMIS, INESSS Docteur Bernard Lespérance, hématologue et oncologue médical, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, représentant du GEOQ Monsieur Sylvain L'Espérance, Ph.D., méthodologiste, CEPO/INESSS Madame Nathalie Letarte, pharmacienne, Hôpital Saint-Luc (CHUM), représentante du PGTM Madame Mélanie Morneau, M.Sc., MBA, méthodologiste, Direction québécoise du cancer (MSSS) Docteur Jean-François Ouellet, chirurgien, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ) Madame Mireille Poirier, pharmacienne, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ) Monsieur Éric Potvin, Ph.D., méthodologiste, CEPO/INESSS Docteur Raghu Rajan, hématologue et oncologue médical, Hôpital Général de Montréal (CUSM) Docteur Benoît Samson, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles LeMoyné Docteur Lucas Sideris, chirurgien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont Madame Lucie Surprenant, pharmacienne, Centre hospitalier St. Mary's Docteur François Vincent, radio-oncologue, Pavillon Sainte-Marie (CSSS de Trois-Rivières)

RÉSUMÉ

Le cancer colorectal représente le troisième type de cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la deuxième plus importante cause de décès par cancer au Québec. La Société canadienne du cancer et l'Institut national du cancer du Canada estiment qu'en 2011, 6 000 nouveaux cas de cancer colorectal seront diagnostiqués au Québec et que 2 400 décès seront enregistrés.

Au moment du diagnostic, environ 25 % des patients présentent d'emblée une maladie métastatique, tandis que 50 % des patients bénéficiant d'une chirurgie à visée curative développeront des métastases à distance. La résection chirurgicale de la tumeur primaire et des métastases hépatiques, lorsque possible, représente une composante du traitement du cancer colorectal métastatique. Divers médicaments cytotoxiques comme le 5-fluorouracile, le leucovorin, l'irinotécan et l'oxaliplatine ainsi que le bévacizumab, ciblant la voie du VEGF, ont grandement contribué à accroître la survie des patients, mais la plupart de ceux-ci développent une résistance à ces traitements et meurent de leur maladie.

L'EGFR est surexprimé dans environ 80 % des carcinomes colorectaux, faisant de la voie de l'EGF, une cible thérapeutique de choix. Parmi les molécules développées pour inactiver la voie de l'EGF, on compte les anticorps monoclonaux anti-EGFR, cétuximab (Erbix^{MC}, ImClone LLC) et panitumumab (Vectibix^{MC}, Amgen Inc.). En 2005 et 2008, Santé Canada a émis un avis de conformité pour l'utilisation respective du cétuximab et du panitumumab dans le traitement du cancer colorectal métastatique. Depuis, un intérêt vis-à-vis le statut de certains marqueurs moléculaires tumoraux dont *KRAS* et *BRAF*, deux gènes impliqués dans la voie de l'EGF, a permis d'identifier des sous-groupes de patients pouvant bénéficier d'un traitement anti-EGFR.

Une revue de la littérature scientifique publiée de janvier 2003 à avril 2011 inclusivement a été effectuée dans l'outil de recherche *PubMed*. La recherche de la documentation scientifique s'est limitée aux études prospectives évaluant l'efficacité et l'innocuité des anti-EGFR, en monothérapie ou en combinaison avec la chimiothérapie, pour le traitement de troisième intention ou plus du cancer colorectal métastatique. Les études rétrospectives, celles où plus de 30 % des patients avaient reçu un anti-EGFR en deuxième intention de traitement ou moins, celles incluant moins de vingt patients, les études de cas et les études à caractère économique n'ont pas été retenues. En ce qui concerne l'évaluation du statut des oncogènes *KRAS* et *BRAF*, les essais cliniques prospectifs et les études rétrospectives appuyées sur des données cliniques de phase III ayant évalué l'efficacité et l'innocuité des anti-EGFR pour le traitement de troisième intention ou plus ont été retenus.

Vingt-trois (23) publications portant sur l'efficacité et l'innocuité des anti-EGFR utilisés en troisième intention ou plus pour le traitement du cancer colorectal métastatique ayant progressé après une exposition à l'irinotécan et à l'oxaliplatine ont été identifiées. Onze études évaluant les statuts *KRAS* et *BRAF* comme facteurs prédictifs de la réponse clinique et facteurs pronostiques ont été répertoriées.

Les données probantes actuellement disponibles supportent l'utilisation du cétuximab et du panitumumab en monothérapie pour le traitement de troisième intention ou plus du cancer colorectal métastatique réfractaire à la chimiothérapie, car ceux-ci apportent un bénéfice clinique significatif et sont généralement bien tolérés. De plus, l'utilisation du cétuximab en combinaison avec l'irinotécan chez des patients ayant cessé l'irinotécan en raison d'une progression de la maladie et non d'effets indésirables sévères, demeure une option thérapeutique possible. Les anti-EGFR, en monothérapie ou en combinaison, apportent un bénéfice exclusivement aux patients avec une tumeur dont le statut *KRAS* est non muté. En effet, l'utilisation des anti-EGFR chez les patients atteints d'une tumeur avec un statut *KRAS* non muté est associée à une amélioration du taux de maladie stable ou à un ralentissement de la progression de la maladie tout en ayant un impact direct sur la survie et la qualité de vie. L'état actuel

des connaissances ne permet pas de statuer sur l'impact réel du statut de l'oncogène *BRAF* sur l'efficacité clinique des anti-EGFR.

Considérant les données probantes disponibles à ce jour, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) recommande :

- 1) que l'utilisation du cétuximab en monothérapie soit considérée comme un standard pour le traitement de troisième intention ou plus du cancer colorectal métastatique réfractaire à la chimiothérapie à base d'oxaliplatine et d'irinotécan chez les patients atteints d'une tumeur sans mutation de l'oncogène *KRAS* (recommandation de grade A);
- 2) que l'utilisation du panitumumab en monothérapie soit considérée comme un standard pour le traitement de troisième intention ou plus du cancer colorectal métastatique réfractaire à la chimiothérapie à base d'oxaliplatine et d'irinotécan chez les patients atteints d'une tumeur sans mutation de l'oncogène *KRAS* et ce, sur la base de la très grande similitude entre les deux molécules et l'extrapolation d'un gain de survie globale issue des données disponibles pour le cétuximab (recommandation de grade A);
- 3) que l'utilisation du cétuximab en combinaison avec l'irinotécan soit considérée comme une option pour le traitement de troisième intention ou plus du cancer colorectal métastatique réfractaire à la chimiothérapie à base d'oxaliplatine et d'irinotécan chez les patients atteints d'une tumeur sans mutation de l'oncogène *KRAS* et ayant montré une bonne tolérance à l'irinotécan (recommandation de grade B);
- 4) que l'utilisation du cétuximab ou du panitumumab en monothérapie soit exclue des options pour le traitement de troisième intention ou plus du cancer colorectal métastatique réfractaire à la chimiothérapie à base d'oxaliplatine et d'irinotécan chez les patients atteints d'une tumeur exprimant une forme mutée de l'oncogène *KRAS* (recommandation de grade A).

Les données probantes actuelles ne permettent pas d'exclure l'utilisation des anti-EGFR pour le traitement de troisième intention ou plus du cancer colorectal métastatique réfractaire à l'oxaliplatine et l'irinotécan chez les patients atteints d'une tumeur avec des statuts *KRAS* non muté et *BRAF* muté.

1. QUESTION CLINIQUE

1) Évaluer l'efficacité et l'innocuité des anticorps monoclonaux de la classe des anti-EGFR (*epidermal growth factor receptor inhibitors*)¹, en monothérapie ou en combinaison avec la chimiothérapie, pour le traitement de troisième intention ou plus du cancer colorectal métastatique réfractaire à l'irinotécan et à l'oxaliplatine.

2) Explorer le statut des oncogènes *KRAS* et *BRAF*² comme facteurs prédictifs de la réponse clinique et facteurs pronostiques associés à la prise d'anti-EGFR.

2. INTRODUCTION

Le cancer colorectal représente le troisième type de cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la deuxième plus importante cause de décès par cancer au Québec. La Société canadienne du cancer et l'Institut national du cancer du Canada estiment qu'en 2011, 6 000 nouveaux cas de cancer colorectal seront diagnostiqués au Québec (22 200 cas au Canada) et que 2 400 décès seront enregistrés (8 900 décès au Canada) [1].

Au moment du diagnostic, environ 25 % des patients présentent d'emblée une maladie métastatique, tandis que 50 % des patients bénéficiant d'une chirurgie à visée curative développeront des métastases à distance [2]. La résection chirurgicale de la tumeur primaire et des métastases hépatiques, lorsque possible, représente une composante du traitement du cancer colorectal métastatique. Le 5-fluorouracile (5-FU) et le leucovorin (LV) combiné à l'irinotécan (FOLFIRI) ou à l'oxaliplatine (FOLFOX) font partie du traitement standard à visée palliative du cancer colorectal métastatique non résécable ou récidivant [3, 4]. Par ailleurs, une étude de phase III a montré que l'ordre d'exposition à l'oxaliplatine et à l'irinotécan n'avait pas d'influence sur la survie globale des patients [5]. Toutefois, d'autres études ont montré une meilleure survie globale lorsque les patients avaient été exposés au 5-FU/LV, à l'irinotécan et à l'oxaliplatine sur au moins deux lignes de traitement [6]. Le développement d'inhibiteurs spécifiques des voies de signalisation du VEGF (*vascular endothelial growth factor*) et de l'EGF (*epidermal growth factor*) a constitué une avancée importante dans le traitement palliatif du cancer colorectal. L'utilisation du bévacizumab (Avastin^{MC}, Hoffman-La Roche Limitée), un anticorps monoclonal humanisé visant le VEGF, en combinaison avec la chimiothérapie, s'est avérée efficace et sécuritaire en première intention de traitement en termes d'amélioration de la survie globale et de la survie sans progression comparativement à la chimiothérapie seule [7]. L'utilisation des divers régimes thérapeutiques précédemment mentionnés a grandement contribué à accroître la survie des patients, mais la plupart développent une résistance et meurent de leur maladie.

L'EGFR est surexprimé dans environ 80 % des carcinomes colorectaux, faisant de la voie de l'EGF, une cible thérapeutique de choix [8]. Cette surexpression est entre autres responsable de l'activation du cycle cellulaire, de l'envahissement tumoral et de la stimulation de l'angiogénèse [9]. Parmi les molécules développées pour inactiver la voie de l'EGF, on compte les anti-EGFR, cétuximab (Erbix^{MC}, ImClone LLC) et panitumumab (Vectibix^{MC}, Amgen Inc.) ainsi que les inhibiteurs de la fonction tyrosine kinase, géfitinib (Iressa^{MC}, AstraZeneca Inc.) et erlotinib (Tarceva^{MC}, Hoffmann-La Roche Limitée). À cet égard, la combinaison du géfitinib et de l'erlotinib avec les traitements standards de première ou de deuxième intention du cancer colorectal métastatique, s'est avérée inefficace avec un taux de réponse de l'ordre de 1 % et une augmentation significative des toxicités [10-12].

¹Afin d'alléger le texte, l'expression « anticorps monoclonaux de la classe des anti-EGFR » sera remplacée ci-après par « anti-EGFR ».

²Afin d'alléger le texte, l'expression « oncogènes *KRAS* et *BRAF* » sera remplacée ci-après par « *KRAS* » ou « *BRAF* ».

Le cétuximab est un anticorps monoclonal chimérique murin/humain qui se lie de façon spécifique à HER1 (*human epidermal growth factor receptor 1*), inhibant la cascade tyrosine kinase afin d'induire l'arrêt de la croissance cellulaire et l'apoptose [13]. Le 12 février 2004, la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine a approuvé l'utilisation du cétuximab pour le traitement du cancer colorectal métastatique seul ou en combinaison avec l'irinotécan [14]. Le 9 septembre 2005, Santé Canada a émis un avis de conformité pour l'utilisation du cétuximab en association avec l'irinotécan pour le traitement du carcinome colorectal métastatique exprimant l'EGFR chez les patients réfractaires à d'autres schémas thérapeutiques à base d'irinotécan. En monothérapie, le cétuximab est indiqué pour le traitement du carcinome colorectal métastatique exprimant l'EGFR chez les patients intolérants à la chimiothérapie à base d'irinotécan [15].

Le panitumumab est un anticorps monoclonal recombinant entièrement humanisé qui possède le même mode d'action que le cétuximab [16]. Le 27 septembre 2006, la FDA américaine a approuvé l'utilisation du panitumumab pour le traitement du cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR et ayant progressé suivant l'administration de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotécan [17]. Le 3 avril 2008, Santé Canada a émis un avis de conformité avec conditions pour l'utilisation du panitumumab en monothérapie chez les patients atteints d'un carcinome colorectal métastatique exprimant l'EGFR et comportant le gène *KRAS* non muté (type sauvage) après l'échec de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, d'oxaliplatine et d'irinotécan [18].

Récemment, un intérêt vis-à-vis le statut des marqueurs moléculaires tumoraux *KRAS* (*kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*) et *BRAF* (*V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1*) a été observé. Les oncogènes *KRAS* et *BRAF* sont tous deux en aval du récepteur dans la voie de l'EGF. Une étude rétrospective publiée en 2006 a démontré qu'une mutation du gène *KRAS* était associée à l'absence de réponse au cétuximab alors que, parmi les répondants, aucune tumeur ne portait de mutation somatique de *KRAS* [19]. La prévalence de mutations ponctuelles touchant le codon 12 ou 13 de *KRAS* s'élève à environ 40 % dans les cohortes de patients atteints d'un cancer colorectal métastatique [20]. De plus, des modèles cellulaires ont montré que les mutations somatiques présentes au sein des gènes *KRAS* et *BRAF* agissaient de façon autonome et pouvaient expliquer la résistance aux anti-EGFR [21]. Depuis, plusieurs études ont mesuré le potentiel prédictif de la réponse aux anti-EGFR de *KRAS* et *BRAF*.

Ce guide de pratique fait état de la documentation scientifique pertinente sur ce sujet et vise à évaluer l'efficacité oncologique et l'innocuité des anti-EGFR, en monothérapie ou en combinaison avec la chimiothérapie, pour le traitement de troisième intention ou plus du cancer colorectal métastatique réfractaire à l'oxaliplatine et à l'irinotécan. De plus, les statuts *KRAS* et *BRAF* comme facteurs prédictifs de la réponse clinique et facteurs pronostiques associés à la prise d'anti-EGFR ont été explorés.

3. MÉTHODE

Une revue de la documentation scientifique publiée de janvier 2003 à avril 2011 inclusivement a été effectuée en utilisant l'outil de recherche *PubMed* et les mots clés *metastatic colorectal cancer*, *metastatic colorectal neoplasm* (MeSH), *cetuximab* (MeSH), *panitumumab* (MeSH) et *epidermal growth factor receptor* (MeSH). La recherche de la documentation scientifique s'est limitée aux études prospectives et aux méta-analyses évaluant l'efficacité et l'innocuité des anti-EGFR, en monothérapie ou en combinaison avec la chimiothérapie, pour le traitement de troisième intention ou plus du cancer colorectal métastatique. Les études rétrospectives, celles où plus de 30 % des patients avaient reçu un anti-EGFR en deuxième ligne de traitement ou moins, celles incluant moins de vingt patients, les études de cas et les études à caractère économique n'ont pas été retenues. En ce qui concerne l'évaluation des statuts *KRAS* et *BRAF*, les essais cliniques prospectifs et les études rétrospectives appuyées sur des données cliniques de phase III ayant évalué l'efficacité et l'innocuité des anti-EGFR en troisième intention ou plus ont été retenus. Les abrégés de communication présentés au cours des deux derniers congrès de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO), de l'*ASCO Gastrointestinal Symposium* et de l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) ont été consultés. Seuls les abrégés rapportant les résultats d'efficacité et d'innocuité d'études de phase III ont été retenus.

Les recommandations pour la pratique clinique, les revues systématiques et les consensus d'experts émis par certains organismes internationaux et agences de cancer ont également été répertoriés. Notamment, les sites Internet des organismes suivants ont été consultés : l'ASCO, l'ESMO, le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), la *Cochrane Library of Systematic Reviews*, le *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), la *British Columbia Cancer Agency* (BCCA), *Cancer Care Ontario* (CCO), le *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé et la *National Guideline Clearinghouse*. La bibliographie des publications sélectionnées a permis de compléter la revue de la documentation scientifique. Seuls les documents en anglais ou en français ont été consultés.

Les niveaux de données probantes et grades de recommandations utilisés par l'ASCO et l'ESMO ont servi de référence pour l'évaluation de la validité des études et la gradation des recommandations émises dans ce guide (voir l'Annexe I). Dans le cas des abrégés de communication, étant donné que les informations nécessaires pour en évaluer la qualité sont manquantes, le niveau des données probantes n'a pu être déterminé. Conséquemment, aucun grade n'a été attribué aux recommandations qui découlent d'abrégés de communication.

Un groupe de travail mandaté par le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) a rédigé le présent guide et un groupe d'experts indépendants du CEPO a par la suite effectué la révision externe. Le CEPO a finalement révisé et adopté l'analyse et les recommandations du présent document.

4. RÉSULTATS

La revue de la littérature a permis d'identifier 34 publications portant sur l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité des anti-EGFR utilisés en troisième intention ou plus pour le traitement du cancer colorectal métastatique ayant progressé après une exposition à l'irinotécan et à l'oxaliplatine ainsi que sur l'évaluation des statuts *KRAS* et *BRAF*. Aucun abrégé de communication n'a satisfait aux critères d'inclusion. Plus spécifiquement :

- o trois études originales [22-24] ont évalué le cétuximab en monothérapie;
- o huit études originales ont évalué le cétuximab en combinaison avec l'irinotécan seul [25-32], une étude a évalué le cétuximab en combinaison avec le FOLFIRI [33], une étude a évalué le cétuximab en combinaison avec le bévacizumab avec ou sans l'irinotécan [34] et une étude a évalué le cétuximab en combinaison avec la capécitabine et l'oxaliplatine (CAPOX) [35];
- o quatre études originales [36-39] et une analyse d'extension [40] ont évalué le panitumumab en monothérapie;
- o aucune étude évaluant le panitumumab en combinaison n'a été répertoriée;
- o trois études ont évalué la qualité de vie [41-43] et une étude d'association a évalué la valeur prédictive et pronostique du rash cutané [44] en lien avec l'utilisation d'anti-EGFR à partir des données des études de phase III originales;
- o onze publications, dont six méta-analyses [45-50], une étude prospective [51] et quatre études rétrospectives appuyées sur les études de phase III originales [44, 52-54] ont exploré la valeur prédictive et pronostique de *KRAS*;
- o une étude rétrospective a exploré la valeur prédictive et pronostique de *BRAF* [55].

Certaines des études originales ont présenté en plus des résultats d'efficacité et d'innocuité, des données spécifiques selon le statut *KRAS*; ces résultats ont été rapportés dans les sections respectives. Trois guides de pratique clinique [56-58] et trois consensus d'experts [59-61] ont été répertoriés.

4.1. Résultats de la revue des données probantes

Cette section présente une brève description des données des études retenues, lesquelles sont regroupées en fonction du traitement évalué et présentées en ordre chronologique décroissant selon le devis d'étude. Tous les patients inclus ont présenté une maladie dite réfractaire à l'oxaliplatine et à l'irinotécan. Dans le contexte de ces études, le terme réfractaire faisait référence à l'arrêt d'un traitement à la suite d'une progression tumorale ou de l'apparition de toxicités inacceptables à l'intérieur d'une période de trois à six mois précédant le début du traitement expérimental incluant un anti-EGFR. À moins d'avis contraire, le cétuximab a été administré par perfusion intraveineuse (i.v.) à raison d'une dose initiale de 400 mg/m² pour 120 minutes, suivie de doses hebdomadaires de 250 mg/m² pour 60 minutes. Le panitumumab a été administré par perfusion i.v. de 60 minutes toutes les deux semaines à raison de 6 mg/kg. En cas de problème de tolérance, une réduction de la dose était permise selon le type et la sévérité des effets indésirables. Le traitement continuait jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou le retrait du consentement. Les résultats des analyses des statuts *KRAS* et *BRAF* sont présentés séparément aux sections 4.1.9 et 4.1.10, respectivement. Une mention à cet effet est précisée dans la description des études lorsque nécessaire.

La réponse clinique rapportée a été évaluée selon les critères du *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) [62] ou de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [63] (voir l'Annexe II). Toutes les études ont évalué la toxicité selon la deuxième ou la troisième version des critères du *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* (NCICTC). Lorsque disponibles, les valeurs *p* associées aux résultats rapportés ont été présentées dans le texte.

4.1.1. Cetuximab en monothérapie

Jonker *et al.* ont publié en 2007 les résultats d'une étude de phase III randomisée multicentrique internationale (étude CO.17) évaluant l'efficacité et l'innocuité du cétuximab combiné aux meilleurs soins de soutien comparativement aux meilleurs soins de soutien seuls pour le traitement du cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR (données probantes de niveau I) [22]. L'objectif principal était d'évaluer la survie globale. Les objectifs secondaires étaient la survie sans progression, le taux de réponse, la toxicité et la qualité de vie. Les meilleurs soins de soutien ont consisté en des traitements visant à pallier les symptômes et à améliorer la qualité de vie, excluant tout médicament antinéoplasique. Aucun *crossover* n'a été permis. Les analyses d'efficacité ont été faites selon le principe en intention de traiter et celles d'innocuité, per protocole. Les données concernant la qualité de vie [41] et le statut *KRAS* [53] ont fait l'objet de deux publications indépendantes et sont décrites aux sections 4.1.7 et 4.1.9.2.1, respectivement.

Au total, 572 patients ont été recrutés et aléatoirement assignés à recevoir le cétuximab combiné aux meilleurs soins de soutien (n = 287) ou les meilleurs soins de soutien seuls (n = 285). Quatre patients assignés au cétuximab n'ont jamais reçu le traitement et cinq patients assignés aux meilleurs soins de soutien seuls ont reçu le cétuximab hors protocole. Plus de 80 % des patients avaient reçu au moins trois régimes de chimiothérapie précédents, incluant les traitements adjuvants. Un traitement précédent avec le bévacicumab était permis.

Après un suivi médian de 14,6 mois, une diminution statistiquement significative du risque de mortalité de 23 % a été démontrée en faveur du cétuximab combiné aux meilleurs soins de soutien comparativement aux meilleurs soins de soutien seuls (*hazard ratio*, HR = 0,77 [intervalle de confiance, IC 95 % : 0,64-0,92]; p = 0,005). La survie globale médiane a été de 6,1 mois dans le groupe cétuximab et de 4,6 mois dans le groupe meilleurs soins de soutien seuls. La proportion des patients en vie à 6 mois et à 1 an a été respectivement de 50 % et de 21 % dans le groupe cétuximab et de 33 % et de 16 % dans le groupe meilleurs soins de soutien seuls. L'ajout du cétuximab aux meilleurs soins de soutien a mené à une réduction statistiquement significative du risque de progression de 32 % comparativement aux meilleurs soins de soutien seuls (HR = 0,68 [IC 95 % : 0,57-0,80]; p < 0,001). La survie sans progression médiane a été de 1,9 mois dans le groupe cétuximab et de 1,8 mois dans le groupe meilleurs soins de soutien seuls. La proportion des patients en vie et sans progression à 3 et à 6 mois a été respectivement de 41 % et de 15 % dans le groupe cétuximab et de 24 % et de 3 % dans le groupe meilleurs soins de soutien seuls. Un meilleur taux de réponse partielle (8 % contre 0 %; p < 0,001) et de maladie stable (31,4 % contre 10,9 %; p < 0,001) a été observé en faveur du cétuximab.

L'incidence d'un effet indésirable de grade 3 ou plus a été plus élevée chez les patients traités avec le cétuximab que chez ceux traités avec les meilleurs soins de soutien seuls (78,5 % contre 59,1 %; p < 0,001). Une incidence statistiquement plus élevée de douleur (14,9 % contre 7,3 %; p = 0,005), d'infection sans neutropénie (12,8 % contre 5,5 %; p = 0,003), de rash (11,8 % contre 0,4 %; p < 0,001), d'hypomagnésémie (5,8 % contre 0,0 %; p < 0,001) et de confusion (5,6 % contre 2,2 %; p = 0,05) a été rapportée dans le groupe cétuximab comparativement aux meilleurs soins de soutien seuls. Une réaction d'hypersensibilité de grade 3 ou plus reliée à la perfusion de cétuximab a été rapportée chez 4,5 % des patients. Onze patients ont subi un effet indésirable ayant conduit à l'arrêt du cétuximab, la plupart en lien avec une réaction à la perfusion. Cinquante-neuf (59) patients du groupe cétuximab sont décédés dans les 30 jours suivant leur dernier régime; tous sont décédés du cancer colorectal sauf un décès causé par une embolie pulmonaire.

Lenz et al. ont publié en 2006 les résultats d'une étude de phase II multicentrique américaine (étude BABEL) évaluant l'efficacité et l'innocuité du cétuximab pour le traitement du cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR (données probantes de niveau III) [23]. L'objectif principal était d'évaluer le taux de réponse objective. Les objectifs secondaires étaient la durée de la réponse, la survie sans progression, la survie globale et la toxicité.

Au total, 346 patients ayant reçu au moins une dose de cétuximab ont été inclus dans les analyses. Les patients avaient reçu une médiane de quatre régimes de chimiothérapie précédents. Le taux de réponse objective déterminé par un comité central indépendant a été de 11,6 % (toutes partielles) et le taux de maladie stable a été de 31,8 %. La durée médiane de la réponse a été de 4,2 mois et le délai médian avant la réponse a été de 1,4 mois. La survie médiane sans progression a été de 1,4 mois et le taux de maladie sans progression à 6 mois a été de 12,6 %. La survie globale médiane a été de 6,6 mois et le taux de survie à 1 an a été de 27,4 %. Un rash cutané acnéiforme de tous grades confondus a été observé chez 82,9 % des patients atteignant un grade 3 chez 4,9 % d'entre eux.

Saltz et al. ont publié en 2004 une étude de phase II multicentrique américaine évaluant l'efficacité et l'innocuité du cétuximab pour le traitement du cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR (données probantes de niveau III) [24]. L'objectif principal était d'évaluer le taux de réponse objective et les objectifs secondaires étaient la durée de la réponse, la survie sans progression, la survie globale et la toxicité.

Au total, 57 patients ont reçu au moins une dose de cétuximab et ont été inclus dans les analyses. Parmi ceux-ci, 72 % ont reçu le cétuximab en traitement de troisième intention ou plus et 14 % avaient préalablement reçu de l'oxaliplatine. Selon un comité d'évaluation indépendant, le taux de réponse objective a été de 8,8 % (toutes partielles) et le taux de maladie stable a été de 36,8 %. La durée médiane de la réponse a été de 4,2 mois. Au moment des analyses, la survie médiane sans progression et la survie globale médiane ont été de 1,4 mois et de 6,4 mois, respectivement. Un rash cutané acnéiforme de tous grades confondus a été rapporté chez 86 % des patients, dont 18 % de grade 3. Trois patients ont subi une réaction allergique de grade 3 ou 4 ayant conduit à l'arrêt du traitement pour deux d'entre eux.

4.1.2. Cétuximab en combinaison

4.1.2.1. Cétuximab et irinotécan

Shitara et al. ont publié en 2011 une étude de phase II multicentrique japonaise évaluant l'efficacité et l'innocuité du cétuximab en combinaison avec l'irinotécan pour le traitement du cancer colorectal métastatique chez des patients avec un statut *KRAS* non muté (données probantes de niveau III) [25]. L'objectif principal était d'évaluer le taux de réponse objective et les objectifs secondaires étaient la survie sans progression, la survie globale et la toxicité. L'irinotécan a été administré aux deux semaines selon une dose variant entre 100 et 150 mg/m² dépendamment des toxicités antérieures à l'irinotécan.

Trente (30) patients ont été recrutés. Tous les patients ont reçu plus d'un traitement de cétuximab combiné à l'irinotécan et ont été inclus dans les analyses. Tous les patients avaient reçu au moins deux régimes de chimiothérapie précédents et les deux tiers avaient reçu le bévécizumab. Le taux de réponse objective a été de 30 % et le taux de maladie stable a été de 50 %. La survie médiane sans progression a été de 5,8 mois. Après un suivi médian de 10,1 mois, 12 patients sont décédés des suites de leur maladie. La survie globale médiane n'a pas été atteinte.

Une toxicité de grade 3 ou 4 a été rapportée chez 40 % des patients. Une toxicité cutanée de tous grades confondus a été rapportée chez 97,4 % des patients; la majorité ont été de grade 2 et aucune de grade 3 ayant nécessité l'arrêt du traitement n'a été rapportée. Les toxicités hématologiques de grade 3 ou 4 les plus fréquentes ont été la neutropénie (33,3 %), la leucopénie (23,3 %) et la neutropénie fébrile (6,7 %). Les effets indésirables non hématologiques de grade 3 ou 4 les plus fréquents ont été la diarrhée (13,3 %) et l'anorexie (6,7 %). Aucun décès lié au traitement n'a été rapporté. Deux patients ont cessé le traitement respectivement en raison d'une pneumonite interstitielle de grade 2 et d'une diarrhée de grade inconnu.

Shitara et al. ont publié en 2010 une seconde étude de phase II multicentrique japonaise évaluant l'efficacité et l'innocuité d'un régime non standard de cétuximab combiné à l'irinotécan pour le traitement du cancer colorectal métastatique chez des patients avec un statut *KRAS* non muté (données probantes de niveau III) [26]. L'objectif principal était d'évaluer le taux de réponse et les objectifs secondaires étaient la survie sans progression, la survie globale et la toxicité. Le cétuximab a été administré à raison de 500 mg/m² par perfusion de deux heures suivi d'une dose équivalente, administrée aux deux semaines par perfusion d'une heure. L'irinotécan a été administré aux deux semaines selon une dose variant entre 100 et 150 mg/m².

Trente (30) patients ont reçu au moins un traitement de cétuximab et ont été inclus dans les analyses. Tous les patients avaient reçu au moins deux régimes de chimiothérapie précédents et les deux tiers avaient reçu le bévacizumab. Le taux de réponse objective a été de 30,0 % et le taux de contrôle de la maladie a été de 76,7 %. Après un suivi médian de 12 mois, 14 patients étaient toujours en vie. La survie médiane sans progression a été de 5,3 mois et la survie globale médiane a été de 10,8 mois.

Une toxicité de grade 3 ou 4 a été rapportée chez 17 % des patients. Une toxicité cutanée de tous grades confondus a été observée chez 90 % des patients, dont 10 % de grade 3. Les toxicités hématologiques de grade 3 ou 4 les plus fréquentes ont été la neutropénie (30 %), la leucopénie (17 %), l'anémie (10 %) et la neutropénie fébrile (7 %). Les autres toxicités de grade 3 ou 4 les plus fréquentes ont été la diarrhée (17 %), la fatigue (10 %) et l'anorexie (10 %). Un patient est décédé d'une pneumonie de cause non déterminée. Les auteurs ont rapporté que ce dernier avait souffert de fièvre et de dyspnée dix jours après le quatrième cycle de traitement.

Garm-Spindler et al. ont publié en 2009 une étude prospective unicentrique danoise évaluant la valeur prédictive et pronostique du statut *KRAS* chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique traités avec le cétuximab en combinaison avec l'irinotécan (données probantes de niveau III) [27]. Les objectifs étaient d'évaluer le taux de réponse objective, la survie sans progression et la survie globale en fonction du statut *KRAS*. L'irinotécan a été administré par perfusion i.v. une fois par trois semaines à raison de 350 mg/m². Les données concernant le statut *KRAS* sont décrites à la section 4.1.9.3.

Au total, 71 patients ont reçu au moins trois doses de cétuximab combiné à l'irinotécan et ont été inclus dans les analyses. Parmi ceux-ci, 77 % et 23 % ont reçu le traitement à la suite de deux et trois régimes de chimiothérapie précédents, respectivement. Le taux de réponse objective a été de 25 % (toutes partielles) et le taux de maladie stable a été de 39 %. Au moment des analyses, huit patients étaient en vie et ne présentaient aucun signe de progression de la maladie; la survie médiane sans progression a été de 5,1 mois. Après un suivi médian de 8,0 mois, la survie globale médiale a été de 10,8 mois. Un rash cutané a été rapporté chez 80 % des patients, atteignant un grade 3 chez 13 % d'entre eux.

Wilke *et al.* ont publié en 2008 une étude de phase IV multicentrique européenne (étude MABEL) ayant comme objectif de confirmer l'efficacité et l'innocuité démontrée du cétuximab en combinaison avec l'irinotécan pour le traitement du cancer colorectal métastatique réfractaire à une chimiothérapie à base d'irinotécan (données probantes de niveau III) [28]. L'objectif primaire était d'évaluer le taux de survie sans progression douze semaines après le début du traitement. Les objectifs secondaires étaient la survie sans progression, le taux de réponse subjective³, la survie globale et l'innocuité. L'irinotécan a été administré selon la même posologie que celle du traitement précédent : 125 mg/m² aux semaines pendant quatre semaines suivi de deux semaines de repos, 180 mg/m² aux deux semaines ou 350 mg/m² aux trois semaines. Seuls les résultats globaux sont décrits dans le présent guide (la publication décrit aussi les résultats selon les diverses posologies d'irinotécan utilisées).

Au total, 1 147 patients ont été traités et inclus dans les analyses selon le principe en intention de traiter. De ceux-ci, 36,5 % et 46,5 % ont reçu le traitement en troisième et en quatrième intention ou plus. Le taux de survie sans progression à 12 semaines a été de 61 % et la survie médiane sans progression a été de 3,2 mois. La survie globale médiane a été de 9,2 mois et le taux de survie à 1 an a été de 38 %. Le taux de réponse subjective a été de 20,1 % et le taux de contrôle de la maladie, de 45,2 %.

Les effets indésirables de grades 3 et 4 les plus fréquents ont été la diarrhée (19 %), la neutropénie (10 %), le rash (7 %) et l'asthénie (6 %). Un rash cutané acnéiforme de tous grades confondus a été rapporté chez 76 % des patients, dont 13 % de grades 3 et 4. L'incidence d'une réaction allergique de grades 3 et 4 liée à la perfusion a été de 2,4 %. Quatre décès ont été reliés à la toxicité de l'irinotécan et un décès probablement relié à celle du cétuximab (causé par une insuffisance respiratoire associée à une syncope, tachycardie et hypertension, dix heures après la première dose de cétuximab).

Tahara *et al.* ont publié en 2008 une étude de phase II multicentrique japonaise évaluant l'efficacité et l'innocuité du cétuximab combiné à l'irinotécan pour le traitement du cancer colorectal métastatique réfractaire à l'irinotécan et à l'oxaliplatine (données probantes de niveau III) [29]. L'objectif primaire était d'évaluer le taux de réponse. Les objectifs secondaires étaient la durée de la réponse, le délai avant la progression et la survie globale. L'irinotécan a été administré selon la même posologie que le régime précédent à raison de perfusion hebdomadaire de 100 mg/m² aux jours 1, 8, 15 et 22, en répétition toutes les six semaines, ou aux deux semaines à 150 mg/m² aux jours 1, 15 et 29, en répétition toutes les sept semaines.

Au total, 39 patients ont reçu au moins une dose de cétuximab combiné à l'irinotécan et ont été inclus dans les analyses. Selon un comité de révision indépendant, le taux de réponse objective a été de 30,8 % (toutes partielles) et le taux de contrôle de la maladie a été de 64,1 %. La durée médiane de la réponse a été de 5,4 mois. Une analyse de sous-groupe a démontré que le taux de réponse chez les patients ayant préalablement répondu à l'irinotécan a été significativement plus élevé que celui observé chez ceux n'ayant pas répondu (60,0 % contre 20,7 %; p = 0,04). Le délai médian avant la progression de la maladie a été de 4,1 mois. Après un suivi médian de 14,4 mois, la survie globale médiane a été de 8,8 mois.

Les toxicités hématologiques de grade 3 ou plus les plus fréquentes ont été la neutropénie (23,1 %), la leucopénie (10,3 %) et l'anémie (10,3 %). Les toxicités non hématologiques de grade 3 ou plus les plus fréquentes ont été la diarrhée (17,9 %) et l'anorexie (15,4 %). Un rash cutané acnéiforme a été observé chez 97,4 % des patients atteignant un grade 3 ou plus chez 5,1 % d'entre eux. Aucun patient n'a présenté de réaction allergique ayant conduit à l'arrêt du traitement.

³Évaluée par les investigateurs à la fin de l'étude selon la pratique clinique dans leur institution respective.

Pfeiffer *et al.* ont publié en 2007 une étude prospective multicentrique danoise évaluant l'efficacité et l'innocuité du cétuximab combiné à l'irinotécan pour le traitement du cancer colorectal métastatique dans le cadre d'un programme d'accès élargi (données probantes de niveau III) [30]. Les objectifs étaient d'évaluer le taux de réponse objective, le délai avant la progression, la survie globale et la toxicité. L'irinotécan a été administré par perfusion de 30 à 90 minutes une heure après le cétuximab à raison de 180 mg/m² aux deux semaines ou de 350 mg/m² aux trois semaines.

Les résultats des 65 premiers patients ont été évalués selon le principe en intention de traiter. Tous les patients avaient déjà reçu du 5-FU, de l'oxaliplatine et de l'irinotécan; la maladie de tous les patients avait progressé pendant ou à la suite d'une chimiothérapie de troisième intention. Le taux de réponse objective a été de 20,6 % (toutes partielles) et le taux de maladie stable a été de 47,6 %. Le délai médian avant la progression a été de 5,4 mois et le taux de survie sans progression actuariel à 3 et à 6 mois a été de 65 % et de 40 %, respectivement. La survie globale médiane a été de 10,4 mois et le taux de survie actuarielle à 6 et à 12 mois a été de 68 % et de 36 %, respectivement.

Les toxicités de grade 3 ou 4 les plus fréquentes ont été la diarrhée (10 %), la fatigue (8 %) et les toxicités cutanées (8 %). Trois patients ont présenté une réaction allergique sévère à la suite de l'administration du traitement. Un patient est décédé d'une infection neutropénique survenue après onze cycles de cétuximab et trois cycles d'irinotécan.

Vincenzi *et al.* ont publié en 2006 une étude de phase II multicentrique italienne évaluant l'efficacité et l'innocuité du cétuximab combiné à l'irinotécan pour le traitement du cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR (données probantes de niveau III) [31]. L'objectif primaire était d'évaluer le taux de réponse objective. Les objectifs secondaires étaient le délai avant la progression, la durée de la réponse, la survie globale et la toxicité. L'irinotécan a été administré à une dose hebdomadaire de 90 mg/m².

Au total, 55 patients ont reçu une médiane de 19 cycles de traitement et ont été inclus dans les analyses selon le principe en intention de traiter. Tous les patients ont reçu le traitement en troisième intention (excluant les traitements adjuvants). Le taux de réponse objective a été de 25,4 % (toutes partielles) et le taux de maladie stable a été de 38,2 %. La durée médiane de la réponse a été de 4,9 mois. Le délai médian avant la progression a été de 4,7 mois et la survie globale médiane a été évaluée à 9,8 mois.

Une réaction cutanée a été rapportée chez 89,1 % des patients. Un rash acnéiforme a été observé chez 79,1 % des patients, dont 29,1 % de grade 3. Les autres toxicités de grades 3 et 4 les plus fréquentes ont été la diarrhée (16,4 %), la fatigue (12,7 %), la mucosité (7,3 %), la nausée ou les vomissements (5,4 %) et la neutropénie (5,4 %). Aucune réaction allergique conduisant à l'arrêt du traitement n'a été rapportée.

Cunningham *et al.* ont publié en 2004 une étude de phase II randomisée multicentrique européenne (étude BOND) comparant l'efficacité et l'innocuité du cétuximab en combinaison avec l'irinotécan à celle du cétuximab seul pour le traitement du cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR et réfractaire à l'irinotécan (données probantes de niveau II) [32]. L'objectif primaire était d'évaluer le taux de réponse objective déterminé par un comité de révision indépendant. Les objectifs secondaires étaient la durée de la réponse, le délai avant la progression, la survie globale et la toxicité. Les patients assignés au cétuximab en combinaison ont reçu l'irinotécan selon la même posologie du traitement précédent (125 mg/m² par semaine pour quatre semaines suivies de deux semaines de repos en monothérapie ou en combinaison avec 5-FU et LV; 180 mg/m² aux deux semaines en combinaison avec 5-FU et LV; ou 350 mg/m² aux trois semaines en monothérapie). En présence d'une maladie en progression, les patients assignés au cétuximab seul pouvaient recevoir en plus l'irinotécan.

Au total, 329 patients ont été aléatoirement assignés selon un ratio 2:1 à recevoir le cétuximab en combinaison avec l'irinotécan (n = 218) ou le cétuximab seul (n = 111) et ont été inclus dans les analyses selon le principe en intention de traiter. Globalement, 79,4 % des patients avaient reçu deux régimes ou plus de chimiothérapie précédents, excluant les traitements adjuvants. Tous les patients ont reçu au moins une dose de cétuximab. Cinquante-six (56) patients assignés au cétuximab seul ont aussi reçu l'irinotécan en raison d'une progression de la maladie. Le taux de réponse objective a été significativement plus élevé chez les patients assignés au cétuximab combiné à l'irinotécan comparativement à ceux assignés au cétuximab seul (22,9 % contre 10,8 %; p = 0,007). La durée médiane de la réponse a été de 5,7 mois et de 4,2 mois, respectivement (p < 0,001). Une diminution statistiquement significative du risque de progression de 46 % a été démontrée en faveur du cétuximab combiné à l'irinotécan (HR = 0,54 [IC 95 % : 0,42-0,71]; p < 0,001). La survie médiane sans progression a été de 4,1 mois chez les patients assignés au cétuximab combiné à l'irinotécan et de 1,5 mois chez ceux assignés au cétuximab seul. En janvier 2003, dix-huit mois après le début de l'étude, 215 patients étaient décédés. La survie globale médiane a été de 8,6 mois dans le groupe cétuximab combiné à l'irinotécan et de 6,9 mois dans le groupe cétuximab seul. Le risque de mortalité a été similaire entre les deux groupes (HR = 0,91 [IC 95 % : 0,68-1,21]; p = 0,48).

L'incidence de toxicités de grade 3 ou 4 a été statistiquement plus élevée dans le groupe cétuximab combiné à l'irinotécan (65,1 % contre 43,5 %; p < 0,001). Un rash cutané acnéiforme de tous grades confondus a été constaté chez près de 80 % des patients atteignant un grade 3 ou 4 chez 9,4 % des patients assignés au cétuximab combiné à l'irinotécan et chez 5,2 % de ceux assignés au cétuximab seul (p = 0,20). Les autres effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents ont été la diarrhée (21,2 % contre 1,7 %; p < 0,001), l'asthénie (13,7 % contre 10,4 %; p = 0,49), la neutropénie (9,4 % contre 0 %; p < 0,001) et la dyspnée (1,4 % contre 13,0 %; p < 0,001). Une réaction anaphylactique sévère au cétuximab a été constatée chez quatre patients et a mené à l'arrêt du traitement.

4.1.2.2. Cétuximab et FOLFIRI

Koo et al. ont publié en 2007 une étude de phase II unicentrique coréenne évaluant l'efficacité et l'innocuité du cétuximab en combinaison avec le FOLFIRI pour le traitement du cancer colorectal métastatique (données probantes de niveau III) [33]. L'objectif primaire était d'évaluer le taux de réponse objective et les objectifs secondaires étaient le délai avant la progression, le délai avant l'échec du traitement, la survie globale et l'innocuité. Le régime FOLFIRI a consisté en l'administration d'irinotécan (150 mg/m² par perfusion i.v. pendant 90 minutes) et de leucovorin (100 mg/m², i.v. pour deux heures), immédiatement suivi par du 5-FU (400 mg/m², en bolus i.v., au jour 1 puis à raison de 2 400 mg/m², i.v., en continu pour 46 heures). Le traitement planifié était une dose hebdomadaire de cétuximab et le FOLFIRI aux deux semaines.

Au total, 31 patients ont été recrutés et inclus dans les analyses selon le principe en intention de traiter. Les patients ont reçu une médiane de quatre cycles du traitement en troisième intention ou plus. Le taux de réponse globale a été de 25,8 % (toutes partielles) et le taux de maladie stable a été de 32,3 %. La durée médiane de la réponse a été de 5,4 mois. Après un suivi médian de 13,2 mois, 33,3 % des patients étaient en vie. Le délai médian avant la progression a été de 2,9 mois et le délai médian avant l'échec du traitement a été de 2,1 mois. La survie globale médiane a été de 10,9 mois et le taux de survie à 1 an a été de 47,6 %.

Un rash cutané acnéiforme a été rapporté chez 80,6 % des patients, dont 19,4 % de grade 3. Les toxicités de grades 3 et plus les plus fréquentes ont été la neutropénie (35,5 %), l'asthénie (6,5 %) et la mucosité (6,5 %). Aucun décès n'a été relié au traitement.

4.1.2.3. Cétuximab, bévacizumab et irinotécan

Saltz et al. ont publié en 2007 une étude de phase II randomisée multicentrique américaine (BOND-2) évaluant l'efficacité et l'innocuité du cétuximab en combinaison avec le bévacizumab et avec ou sans l'irinotécan pour le traitement du cancer colorectal métastatique (données probantes de niveau II) [34]. L'objectif primaire était d'évaluer le délai médian avant la progression et les objectifs secondaires étaient le taux de réponse, la survie globale et la toxicité. Le bévacizumab a été administré selon une dose de 5 mg/kg au jour 2 pour le premier cycle puis au jour 1 pour tous les autres cycles de deux semaines immédiatement après la perfusion de cétuximab. L'irinotécan a été administré au jour 1 après le cétuximab et selon la même posologie du traitement précédent.

Au total, 83 patients ont été recrutés et aléatoirement assignés à recevoir le cétuximab et le bévacizumab avec (n = 43) ou sans l'irinotécan (n = 40). Tous les patients avaient reçu une médiane de trois régimes de chimiothérapie précédents. Le délai médian avant la progression a été de 7,3 mois chez les patients du groupe cétuximab, bévacizumab et irinotécan et de 4,9 mois chez ceux du groupe sans irinotécan. Le taux de réponse a été de 37 % et de 20 %, respectivement. Après un suivi médian de 28 mois, la survie globale médiane chez les patients traités avec le cétuximab, le bévacizumab et l'irinotécan a été de 14,5 mois et celle chez les patients traités sans irinotécan a été de 11,4 mois.

Le rash cutané acnéiforme, associé au cétuximab, de grade 2 ou 3 a été observé chez 84 % des patients, atteignant un grade 3 chez environ 20 %. Les toxicités de grade 3 ou 4 associées à l'irinotécan ont été la diarrhée (28 %), la neutropénie (23 %) et la fatigue (9 %). Deux patients (5 %) ont présenté une céphalée de grade 3 à la suite de la première perfusion de cétuximab et avant la première perfusion de bévacizumab. La combinaison du cétuximab avec le bévacizumab et l'irinotécan a engendré des toxicités particulières : perforation du petit intestin, fistule péri-rectale, endocardite, événements thrombotiques artériels et infarctus lacunaire frontal. Un patient n'ayant pas reçu l'irinotécan est décédé seize jours après avoir subi un infarctus du myocarde à la 22^e semaine de traitement.

4.1.2.4. Cétuximab et CAPOX

Souglakos et al. ont présenté en 2007 les résultats d'une étude de phase II unicentrique grecque évaluant l'efficacité et l'innocuité du cétuximab combiné au CAPOX pour le traitement du cancer colorectal métastatique (données probantes de niveau III) [35]. L'objectif primaire était d'évaluer le taux de réponse. Les objectifs secondaires étaient la durée de la réponse, le délai médian avant la progression, la survie globale et la toxicité. L'oxaliplatine a été administrée en perfusion i.v. de 120 minutes au jour 1 à raison de 85 mg/m². La capécitabine a été administrée par voie orale à raison de 2 000 mg/m² deux fois par jour aux jours 1 à 7. Le cycle de chimiothérapie a été répété aux deux semaines.

Quarante (40) patients ont été recrutés et inclus dans les analyses selon le principe en intention de traiter. Les trois quarts (75 %) ont reçu le traitement en troisième intention ou plus. Après une médiane de quatre cycles de traitement, le taux de réponse objective a été de 20 % (1 réponse complète et 7 réponses partielles) et le taux de maladie stable a été de 27,5 %. La durée médiane de la réponse a été de 4,9 mois. Le délai médian avant la progression a été de 2,9 mois. Après un suivi médian de 8,1 mois, 55 % des patients étaient en vie. La survie globale médiane a été de 10,7 mois.

Une toxicité cutanée caractéristique du cétuximab a été rapportée chez 85 % des patients, dont 15 % de grade 3. Les autres effets indésirables de grades 3 et 4 les plus fréquents ont été la diarrhée (7,5 %), la neurotoxicité (5 %) et la nausée et les vomissements (5 %). Aucune hospitalisation causée par un effet indésirable n'a été rapportée.

4.1.3. Tableau récapitulatif des principaux résultats d'efficacité du cétuximab

Tableau 1. Efficacité clinique du cétuximab en monothérapie ou en combinaison

Étude	Traitement	n	Taux de réponse objective	Survie médiane sans progression	Survie globale médiane
Cétuximab en monothérapie					
Jonker <i>et al.</i> [22]	Cétuximab vs MSS	287/285	8% vs 0% (p<0,001)	1,9 vs 1,8 mois (HR=0,68; p<0,001)	6,1 vs 4,6 mois (HR=0,77; p=0,005)
Lenz <i>et al.</i> [23]	Cétuximab	346	11,6%	1,4 mois	6,6 mois
Saltz <i>et al.</i> [24]	Cétuximab	57	8,8%	1,4 mois	6,4 mois
Cétuximab en combinaison					
Shitara <i>et al.</i> [25]	Irinotécan	30	30%	5,8 mois	nd
Shitara <i>et al.</i> [26]	Irinotécan	30	30%	5,3 mois	10,8 mois
Garm-Spindler <i>et al.</i> [27]	Irinotécan	71	25%	5,1 mois	10,8 mois
Wilke <i>et al.</i> [28]	Irinotécan	1 147	20,1%	3,2 mois	9,2 mois
Tahara <i>et al.</i> [29]	Irinotécan	39	30,8%	5,4 mois	8,8 mois
Pfeiffer <i>et al.</i> [30]	Irinotécan	65	20,6%	5,4 mois	10,4 mois
Vincenzi <i>et al.</i> [31]	Irinotécan	55	25,4%	4,7 mois	9,8 mois
Cunningham <i>et al.</i> [32]	Cétuximab+irinotécan vs cétuximab	218/111	22,9% vs 10,8% (p<0,007)	4,1 vs 1,5 mois (HR=0,54; p<0,001)	8,6 vs 6,9 mois (HR=0,91; p=0,48)
Koo <i>et al.</i> [33]	FOLFIRI	31	25,8%	2,9 mois	10,9 mois
Saltz <i>et al.</i> [34]	Cétuximab+BEV+irinotécan vs cétuximab+BEV	43/40	37% vs 20%	7,3 vs 4,9 mois	14,5 vs 11,4 mois
Souglakos <i>et al.</i> [35]	CAPOX	40	20%	2,9 mois	10,7 mois

BEV : bévacicumab; HR : *hazard ratio*; MSS : meilleurs soins de soutien; nd : non déterminé; vs : *versus*.

4.1.4. Panitumumab en monothérapie

Van Cutsem *et al.* ont publié en 2007 une étude de phase III randomisée multicentrique internationale comparant l'efficacité et l'innocuité du panitumumab combiné aux meilleurs soins de soutien à celles des meilleurs soins de soutien seuls chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (données probantes de niveau I) [36]. L'objectif primaire était d'évaluer la survie sans progression et les objectifs secondaires étaient le taux de réponse, la survie globale et la toxicité. Les meilleurs soins de soutien ont consisté en des traitements palliatifs excluant des agents antinéoplasiques. En cas de progression, les patients initialement assignés aux meilleurs soins de soutien seuls ont pu recevoir le panitumumab. Les analyses ont été faites selon le principe en intention de traiter. Les données concernant le statut *KRAS* ont fait l'objet de deux publications indépendantes [44, 54], lesquelles sont décrites à la section 4.1.9.2.2.

Un total de 463 patients ont été recrutés et assignés à recevoir le panitumumab en combinaison avec les meilleurs soins de soutien (n = 231) ou les meilleurs soins de soutien seuls (n = 232). En raison de la progression de la maladie, 76 % des patients recevant les meilleurs soins de soutien seuls ont reçu le panitumumab à la suite d'un *crossover*. Une diminution statistiquement significative du risque de progression de 46 % a été démontrée en faveur du panitumumab comparativement aux meilleurs soins de soutien seuls (HR = 0,54 [IC 95 % : 0,44-0,66]; p < 0,0001). La survie médiane sans progression a été de 8,0 semaines dans le groupe panitumumab et de 7,3 semaines dans le groupe meilleurs soins de soutien seuls. Après un suivi minimal de 12 mois, un meilleur taux de réponse objective (toutes partielles) a été observé dans le groupe panitumumab (10 % contre 0 %; p < 0,0001). Le taux de maladie stable a été de 27 % et de 10 %, respectivement. Après un suivi médian de 72 semaines, le risque de mortalité a été similaire entre les deux groupes (HR = 1,00 [IC 95 % : 0,82-1,22]; p = 0,81).

Le panitumumab a été bien toléré. Les principales toxicités liées au panitumumab comparativement aux meilleurs soins de soutien seuls, tous grades confondus, ont été d'ordre cutané (90 % contre 9 %) et l'hypomagnésémie (36 % contre 1 %). L'incidence des toxicités de grades 3 et 4 est demeurée faible dans les deux groupes. Le panitumumab a été associé à une augmentation de l'incidence d'érythème (5 % contre 0 %), de dermatite acnéiforme (7 % contre 0 %), de douleur abdominale (7 % contre 4 %), de détérioration générale de la santé physique (7 % contre 2 %) et de dyspnée (5 % contre 3 %). Aucune toxicité sévère reliée à la perfusion et aucun décès lié à la toxicité du traitement n'ont été rapportés.

À la suite de la publication originale de Van Cutsem *et al.* en 2007 [36], quatre articles supplémentaires ont présenté des analyses d'extension et d'association [40, 42-44]. Aucune mention n'a été faite quant au fait que les analyses aient été planifiées ou non. Dans ce contexte, et compte tenu que ces publications constituent des analyses subséquentes à l'étude originale, aucun niveau d'évidence n'a été octroyé aux données. Les données présentées par Siena *et al.* [42] et Odom *et al.* [43] sont en lien avec la qualité de vie et sont décrites à la section 4.1.7. Les données présentées par Peeters *et al.* [44] sont en lien avec le rash cutané et sont décrites à la section 4.1.8.

Van Cutsem *et al.* ont publié en 2008 des données d'extension évaluant la toxicité et l'efficacité du panitumumab chez les patients ayant reçu le panitumumab à la suite du *crossover* en raison d'une progression de la maladie [40]. Parmi les 232 patients initialement assignés aux meilleurs soins de soutien seuls, 176 ont reçu au moins une dose de panitumumab et ont été inclus dans les analyses. Le délai médian entre l'assignation aléatoire et le *crossover* a été de 7,1 semaines. Le taux de réponse objective a été de 11 % (1 réponse complète et 19 réponses partielles). De plus, 33 % des patients ont obtenu une maladie stable comme meilleure réponse. La survie médiane sans progression a été de 9,4 semaines. Après un suivi médian de 61 semaines, la survie globale médiane a été de 6,3 mois. Tous les patients ont présenté au moins un effet indésirable dont la plupart (92 %) ont été reliés au panitumumab. L'incidence des effets indésirables de grades 3 et 4 a été de 18 %; les plus fréquents ont été l'érythème (6 %), l'acné (6 %) et le rash (5 %). Aucun décès n'a été relié au traitement.

Hecht *et al.* ont publié en 2010 les résultats de deux études de phase II multicentriques américaines évaluant l'efficacité et l'innocuité du panitumumab pour le traitement du cancer colorectal métastatique selon le niveau d'expression tumorale de l'EGFR (données probantes de niveau III) [37]. Les objectifs primaires étaient d'évaluer le taux de réponse objective après seize semaines de traitement et la durée de la réponse. Les objectifs secondaires étaient la survie sans progression, la survie globale et la toxicité.

L'expression tumorale de l'EGFR a été déterminée par un laboratoire central avant le recrutement. Les patients présentant une tumeur avec ≥ 10 % des cellules tumorales exprimant l'EGFR étaient recrutés dans l'étude EGFR-fort; les patients présentant une tumeur avec < 1 % ou entre 1 à 9 % des cellules tumorales exprimant l'EGFR étaient recrutés dans l'étude EGFR-négatif/faible. Les analyses d'efficacité ont été réalisées selon le principe en intention de traiter et celles d'innocuité, per protocole. Tous les patients ont été suivis jusqu'à 24 mois après la première infusion de panitumumab. Les données en lien avec le statut *KRAS* sont décrites à la section 4.1.9.3.

Au total, 182 des 185 patients recrutés dans l'étude EGFR-fort et les 203 patients dans l'étude EGFR-négatif/faible ont reçu le panitumumab. Le taux de réponse a été de 4,2 % chez les patients de l'étude EGFR-fort et de 5,7 % chez ceux de l'étude EGFR-négatif/faible. La durée médiane de la réponse a été de 14 et de 22 semaines, respectivement. Le taux de maladie stable a été de 22 % chez les patients de l'étude EGFR-fort et de 33 % chez ceux de l'étude EGFR-négatif/faible. La survie médiane sans progression a été de 7,3 et de 8,1 semaines, et la survie globale médiane a été de 30,7 et de 37,6 semaines, respectivement.

La majorité des patients (93 % dans l'étude EGFR-fort et 97 % dans l'étude EGFR-négatif/faible) ont rapporté au moins un effet indésirable, principalement de nature cutanée. L'incidence de toxicité de grades 3 et 4 a été de 27 % et de 25 %, respectivement. L'incidence de toxicité cutanée de grade 3 a été de 16 % chez les patients de l'étude EGFR-fort et de 13 % chez ceux de l'étude EGFR-négatif/faible. Une hypomagnésémie de tous grades confondus a été rapportée chez 10 % de tous les patients atteignant un grade 3 ou 4 dans moins de 1 % des cas. Deux réactions de grade 3 reliées à la perfusion ont été observées dans l'étude EGFR-négatif/faible.

Muro *et al.* ont publié en 2009 les résultats d'une étude de phase II multicentrique japonaise évaluant l'efficacité et l'innocuité du panitumumab dans le traitement du cancer colorectal métastatique (données probantes de niveau III) [38]. L'objectif primaire était d'évaluer le taux de réponse objective. Les objectifs secondaires étaient le délai avant la réponse, la durée de la réponse, la durée de la stabilité de la maladie, le délai jusqu'à l'échec du traitement, la survie sans progression, la survie globale et la toxicité. Les données en lien avec le statut *KRAS* sont décrites à la section 4.1.9.3.

Au total, 51 patients ayant reçu au moins une dose de panitumumab ont été inclus dans les analyses. Après un suivi médian de 26,1 semaines, le taux de réponse objective a été 13,5 % (toutes partielles). Le taux de maladie stable a été de 33 % et le taux de maladie en progression a été de 50 %. Le délai moyen avant la réponse a été de 7,6 semaines et la durée médiane de la réponse a été de 16,2 semaines. La durée médiane de la maladie stable a été de 15 semaines. La survie médiane sans progression a été de 8,0 semaines et la survie globale médiane, de 9,3 mois.

La plupart des toxicités liées au panitumumab ont été de grade 1 ou 2. L'incidence des toxicités de grade 3 a été de 12 %. La majorité des patients (98 %) ont présenté une toxicité cutanée, atteignant un grade 3 chez 6 % d'entre eux. Des toxicités au niveau des résultats de laboratoire de grades 3 et 4 ont été rapportées chez 23 % des patients. Aucune réaction sévère reliée à la perfusion n'a été rapportée.

Hecht *et al.* ont publié en 2007 les résultats d'une étude de phase II multicentrique américaine évaluant l'efficacité et l'innocuité du panitumumab pour le traitement du cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR (données probantes de niveau III) [39]. L'objectif primaire était d'évaluer la réponse objective et les objectifs secondaires, la survie sans progression, la survie globale et la toxicité. Le panitumumab a été administré par perfusion i.v. pendant 60 minutes à raison de 2,5 mg/kg une fois par semaine selon un cycle de 9 semaines (8 semaines de traitement et 1 semaine de repos).

Un total de 148 patients ont reçu au moins une dose de panitumumab et ont été inclus dans les analyses. Après huit semaines de traitement, un comité central indépendant a déterminé un taux de réponse partielle et de maladie stable de 7 % et de 29 %, respectivement. Au moment de l'analyse, 89 % des patients étaient décédés. La survie médiane sans progression a été de 14 semaines et la survie globale médiane a été de 8,6 mois.

L'incidence d'effets indésirables de grades 3 et 4 a été de 12 %. La plupart des patients (95 %) ont présenté une toxicité cutanée en cours de traitement, dont 4 % de grade 3. Un patient a présenté une réaction reliée à la perfusion avec une dyspnée sévère, des bouffées de chaleur et des frissons.

4.1.5. Panitumumab en combinaison

Aucune étude évaluant l'efficacité et l'innocuité du panitumumab en combinaison avec d'autres agents pour le traitement du cancer colorectal métastatique n'a répondu aux critères de sélection du présent guide.

4.1.6. Tableau récapitulatif des principaux résultats d'efficacité du panitumumab

Tableau 2. Efficacité clinique du panitumumab en monothérapie ou en combinaison

Étude	Traitement	n	Taux de réponse objective	Survie médiane sans progression	Survie globale médiane
Panitumumab en monothérapie					
Van Cutsem <i>et al.</i> [36]	Panitumumab vs MSS	231/232	10% vs 0% ($p < 0,0001$)	8,0 vs 7,3 sem (HR=0,54; $p < 0,0001$)	nd (HR=1,00; $p = 0,81$)
Van Cutsem <i>et al.</i> [40]	Panitumumab	176	11%	9,4 sem	6,3 mois
Hecht <i>et al.</i> [37]	Panitumumab (EGFR-négatif/faible vs EGFR-fort)	203/182	5,7% vs 4,2%	8,1 vs 7,3 sem	37,6 vs 30,7 sem
Muro <i>et al.</i> [38]	Panitumumab	51	13,5%	8,0 sem	9,3 mois
Hecht <i>et al.</i> [39]	Panitumumab	148	7,0%	14 sem	8,6 mois
Panitumumab en combinaison					
Aucune étude n'a répondu aux critères de sélection du présent guide					

EGFR : *epidermal growth factor receptor*; HR : *hazard ratio*; MSS : meilleurs soins de soutien; nd : non déterminé; sem : semaine.

4.1.7. Qualité de vie

Au *et al.* ont publié en 2009 les données de la qualité de vie des patients ayant reçu le cétuximab combiné aux meilleurs soins de soutien comparativement aux meilleurs soins de soutien seuls de l'étude originale de Jonker *et al.* (données probantes de niveau I) [22, 41]. Les patients devaient compléter le questionnaire EORTC QLQ-C30⁴ au début de l'étude et aux semaines 4, 8, 16 et 24 suivant la randomisation, jusqu'à la détérioration de l'indice fonctionnel du *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) à 4 ou jusqu'à l'hospitalisation pour des soins palliatifs. L'objectif primaire de l'étude était de comparer les variations des scores aux semaines 8 et 16, par rapport aux valeurs de base, pour la fonction physique et l'état de santé global. Les objectifs secondaires étaient la proportion des patients avec une détérioration cliniquement importante de la fonction physique et de l'état de santé global aux semaines 8 et 16 ainsi que de déterminer le délai avant une telle détérioration⁵. Les données en lien avec le statut *KRAS* sont décrites à la section 4.1.9.3.

Parmi les 572 patients recrutés, 437 patients (dont 235 du groupe cétuximab) et 435 patients (dont 233 du groupe cétuximab) ont complété les questionnaires sur la fonction physique et sur l'état de santé global minimalement au début de l'étude et à la 4^e semaine de traitement, respectivement. Globalement, les patients n'ayant pas été traités avec le cétuximab ont rapporté une plus grande détérioration des scores associés aux deux questionnaires que ceux l'ayant reçu. Les variations moyennes des scores pour la fonction physique ont été de -3,9 et de -8,6 à 8 semaines ($p = 0,046$) et de -5,9 et de -12,5 à 16 semaines ($p = 0,027$) pour les groupes cétuximab et meilleurs soins de soutien seuls,

⁴European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 *Global Health Status/QOL* : questionnaire évaluant le statut de santé et la qualité de vie globale. Le résultat est coté de 0 à 100 et un score élevé indique une meilleure qualité de vie globale.

⁵Délai entre la randomisation et la constatation d'une détérioration du score EORTC QLQ-C30 d'au moins 10 points comparativement à la valeur de base.

respectivement. Pour l'état de santé global, les variations moyennes des scores ont été de -0,5 et de -7,1 à 8 semaines ($p = 0,008$) et de -3,6 et de -15,2 à 16 semaines ($p < 0,001$), respectivement. Davantage de patients du groupe ayant reçu les meilleurs soins de soutien seuls ont rapporté une détérioration cliniquement importante de leur état de santé global à 8 semaines (38,3 % contre 23,2 %; $p = 0,004$) et à 16 semaines (49,3 % contre 31,3 %; $p = 0,011$) ainsi qu'une tendance vers une détérioration de leur fonction physique à 8 semaines (34,7 % contre 24,9 %; $p = 0,051$) et à 16 semaines (43,4 % contre 30,4 %; $p = 0,069$). Le délai médian avant une détérioration cliniquement importante de la fonction physique (5,4 contre 3,7 mois; $p = 0,022$) et de l'état de santé global (5,4 contre 3,7 mois; $p = 0,062$) a été plus long pour les patients du groupe cétuximab comparativement à ceux du groupe meilleurs soins de soutien seuls.

Siena *et al.* ont publié en 2007 une analyse d'association entre la survie sans progression et les symptômes reliés à la maladie, la qualité de vie et la survie globale chez les patients ayant reçu le panitumumab ou les meilleurs soins de soutien seuls dans l'étude originale de Van Cutsem *et al.* [36, 42]. L'analyse des symptômes reliés à la maladie ainsi que les mesures de qualité de vie ont été effectuées par auto-évaluation des patients à l'aide de l'index FCSI⁶ et de trois questionnaires validés (EQ-5D⁷, EQ-VAS⁸ et EORTC QLQ-C30 *Global Health Status*). Les questionnaires ont été complétés au début de l'étude puis aux semaines 4, 8, 12 et 16. Seuls les patients en vie à la huitième semaine et ayant complété au moins une évaluation en cours de traitement ont été inclus dans les analyses. Les analyses de survie sans progression ont été réalisées en excluant les patients ayant obtenu une réponse objective au panitumumab afin de mesurer l'impact de l'atteinte d'une maladie stable.

Au total, 207 patients du groupe panitumumab et 184 du groupe meilleurs soins de soutien seuls ont été évalués. Une réduction statistiquement significative du risque de progression de 37 % a été démontrée en faveur du panitumumab (HR = 0,63 [IC 95 % : 0,52-0,77]; $p < 0,0001$). Dans les deux groupes, l'absence de progression à la huitième semaine a été associée à une amélioration des symptômes reliés à la maladie démontrée par une différence des scores cliniquement et statistiquement significative au questionnaire FCSI aux semaines 4, 8, 12 et 16. De plus, l'absence de progression à la huitième semaine a été associée à une meilleure qualité de vie (selon l'index EQ-5D) seulement chez les patients ayant reçu le panitumumab. Dans le groupe traité avec le panitumumab, un délai médian avant le décès de 7,6 mois a été rapporté chez les patients sans progression à la huitième semaine comparativement à 3,6 mois chez ceux dont la maladie avait progressé. Chez les patients ayant reçu les meilleurs soins de soutien seuls, le délai médian a été de 8,6 et de 4,3 mois, respectivement.

Odom *et al.* ont publié en 2010 une mise à jour des données de la qualité de vie chez la population globale en intention de traiter et le sous-groupe de patients avec une tumeur de statut *KRAS* non muté de l'étude originale de Van Cutsem *et al.* [36, 42, 43]. Seules les données accumulées jusqu'à 17 semaines après le début du traitement ont été analysées considérant l'importante diminution de l'échantillon au-delà de cet intervalle.

⁶*Functional Assessment of Cancer Therapy Colorectal Symptom Index (FCSI)* : questionnaire du NCCN sur les symptômes cliniques les plus importants dans le cancer colorectal ainsi que des aspects généraux de qualité de vie. Chaque item est noté de 0 (pas du tout) à 4 (beaucoup). Le résultat brut est converti sur une échelle de 0 (patient très symptomatique) à 100 (patient asymptomatique).

⁷*European Profile of Quality of Life/Health Index (EQ-5D)* : questionnaire évaluant la qualité de vie globale à travers cinq dimensions (mobilité, autonomie des soins, activité usuelle, douleur ou inconfort, anxiété ou dépression). Chaque dimension est évaluée selon trois mesures (sans difficulté, difficulté modérée et extrême difficulté). Le résultat global est traduit par une cote de 0 (mort) à 1 (en parfaite santé).

⁸*European Profile of Quality of Life/Visual Analog Scale (EQ-VAS)* : échelle visuelle qui évalue l'état de santé actuel. Le résultat est coté de 0 (le pire état de santé imaginable) à 100 (le meilleur état de santé imaginable).

Au total, les informations sur le statut *KRAS* et la qualité de vie étaient disponibles pour 188 patients du groupe panitumumab et pour 175 du groupe meilleurs soins de soutien seuls. L'utilisation du panitumumab a été associée à une moins grande détérioration des symptômes reliés à la maladie autant chez la population globale (différence moyenne des scores selon l'index FCSI = 3,60) que chez les patients avec un statut *KRAS* non muté (différence moyenne des scores = 5,62). Une moins grande détérioration de la qualité de vie a été démontrée en faveur du panitumumab (différence moyenne des scores selon l'index EQ-5D = 0,17 pour la population globale et de 0,22 pour ceux avec un statut *KRAS* non muté)⁹.

4.1.8. Valeur prédictive et pronostique du rash cutané

Peeters et al. ont publié en 2009 une étude d'association visant à évaluer le lien entre la sévérité de la toxicité cutanée et la survie sans progression, la survie globale, les symptômes reliés à la maladie et la qualité de vie chez les patients traités avec le panitumumab de l'étude originale de Van Cutsem *et al.* [36, 44]. L'association entre le statut *KRAS* et l'efficacité du panitumumab a été évaluée et les résultats sont décrits séparément à la section 4.1.9.2.2. En plus des questionnaires de qualité de vie précédemment décrits, un index sur la toxicité cutanée a été utilisé (mDLQI)¹⁰.

Parmi les patients recrutés, 90 % (208/231) de ceux traités avec le panitumumab et 79 % (184/232) de ceux traités avec les meilleurs soins de soutien seuls ayant complété au moins un questionnaire en cours de traitement ont été inclus dans les analyses. Une toxicité cutanée de grades 2 à 4 a été rapportée chez 69 % des patients traités avec le panitumumab. Une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression (HR = 0,63 [IC 95 % : 0,45-0,88]; p = 0,0063) et de la survie globale (HR = 0,60 [IC 95 % : 0,43-0,85]; p = 0,0033) a été observée chez les patients présentant une toxicité cutanée de grades 2 à 4 comparativement à ceux présentant une toxicité cutanée de grade 1. Les patients traités avec le panitumumab ayant rapporté le plus d'inconfort face à l'atteinte cutanée ont présenté une meilleure qualité de vie globale et un meilleur contrôle des symptômes (selon les index EQ-5D, p = 0,0003 et EQ-VAS, p = 0,0268).

Globalement, toutes les études rapportées dans le présent guide ont démontré que des toxicités cutanées apparaissaient chez environ 90 % des patients traités avec le panitumumab ou le cétuximab. Plusieurs des études ont mis en évidence une association positive significative entre l'apparition et la sévérité du rash cutané et les bénéfices cliniques liés aux anti-EGFR [22-24, 27, 30-33, 36, 38, 39]. À cet effet, 86 % des patients ayant obtenu une réponse au panitumumab ont présenté une toxicité cutanée de grade 2 ou plus [36]. Le taux de réponse objective au cétuximab en monothérapie a varié entre 0 % et 7 % chez les patients ayant présenté un rash de grade 1 et entre 13 % et 20 % chez ceux ayant présenté un rash de grade 2 ou plus [23, 32]. Chez les patients traités avec le cétuximab en combinaison avec l'irinotécan, le taux de réponse objective a varié entre 0 % et 10 % et entre 26 % et 62 % chez les patients présentant un rash de grade 1 et de grade 2 ou plus, respectivement [30-32]. Concernant la survie sans progression, l'incidence d'un rash cutané de grade 2 ou plus lié au panitumumab a été associée à une réduction statistiquement significative du risque de progression de 38 % (HR = 0,62 [IC 95 % : 0,44-0,88]) et de 33 % (HR = 0,67 [IC 95 % : 0,50-0,90]) comparativement à celle d'un rash de grade 1 [36, 39]. Indépendamment de l'anti-EGFR, la survie médiane sans progression chez les patients présentant un rash de grade 1 a varié entre 1,6 et 2,0 mois alors que celle chez les patients présentant

⁹Pour les index FCSI et EQ-5D, seules les données compilées avant la 13^e et la 17^e semaine ont été considérées, respectivement.

¹⁰*Modified Dermatology Life Quality Index* (mDLQI) : questionnaire évaluant les problèmes reliés à la condition cutanée. Le résultat est coté de 0 à 100 et un score élevé indique que les patients sont moins ennuyés par leur problème cutané.

un rash de grade 2 ou plus a varié entre 2,5 et 6,3 mois [31, 33, 38, 39]. Concernant la survie globale, trois études ont démontré que l'incidence d'un rash cutané de grade 2 ou plus lié à un anti-EGFR en monothérapie était associée à une réduction statistiquement significative du risque de mortalité de 41 % (HR = 0,59 [IC 95 % : 0,42-0,85]), de 46 % (HR = 0,54 [IC 95 % : 0,41-0,72]; $p < 0,001$) et de 28 % (HR = 0,72 [IC 95 % : 0,54-0,97]) comparativement à celle d'un rash de grade 1 [22, 36, 39]. La survie globale médiane chez les patients n'ayant pas présenté de rash cutané a varié entre 1,7 et 3,0 mois alors que chez ceux avec un rash de grade 1 ou plus, elle a varié entre 4,8 et 13,0 mois [22-24, 32, 33, 36, 39].

4.1.9. Statut de l'oncogène *KRAS*

4.1.9.1. Méta-analyse

Ibrahim *et al.* ont publié en 2011 une méta-analyse visant à quantifier le bénéfice du panitumumab chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique avec un statut *KRAS* non muté (données probantes de niveau I) [45]. La période couverte par la revue systématique s'est étendue jusqu'à novembre 2010. Quatre études randomisées évaluant l'efficacité du panitumumab en première intention [64, 65], en deuxième intention [66] et en troisième intention ou plus [54] ont été incluses.

Un total de 2 115 patients pour lesquels le statut *KRAS* était non muté ont été inclus dans les analyses dont 1 010 patients ayant reçu le panitumumab et 1 105 ayant reçu un traitement contrôle. Comparativement à un traitement contrôle, le panitumumab en deuxième intention de traitement ou plus a été associé à une réduction statistiquement significative du risque de progression de 42 % (HR = 0,58 [IC 95 % : 0,36-0,93]; $p = 0,02$) et à une augmentation statistiquement significative d'environ 10 fois la probabilité d'obtenir une réponse objective (*odds ratio*, OR = 10,67 [IC 95 % : 1,15-77,98]; $p = 0,04$). La survie globale a été similaire entre les deux groupes (HR = 0,90 [IC 95 % : 0,76-1,05]; $p = 0,18$). Le panitumumab a été associé à une augmentation du risque global de présenter un effet indésirable de grade 3 ou 4 d'environ 3 fois (OR = 2,71 [IC 95 % : 2,09-3,50]) notamment la toxicité cutanée (OR = 33,85 [IC 95 % : 18,3-62,6]), l'hypomagnésémie (OR = 12,9 [IC 95 % : 4,29-39,03]), l'hypocalcémie (OR = 3,53 [IC 95 % : 1,12-11,07]) et la diarrhée (OR = 2,17 [IC 95 % : 1,65-2,85]).

Petrelli *et al.* ont publié en 2011 une méta-analyse visant à quantifier l'efficacité du cétuximab et du panitumumab dans le traitement du cancer colorectal métastatique chez les patients avec un statut *KRAS* non muté (données probantes de niveau I) [46]. La période couverte par la revue systématique s'est étendue jusqu'à août 2010. Sept études de phase III évaluant l'efficacité du panitumumab [54, 67, 68] et du cétuximab [53, 69-71] ont été incluses.

Un total de 3 254 patients avec un statut *KRAS* non muté ont été inclus dans les analyses dont 1 608 patients ayant reçu un anti-EGFR et 1 646 ayant reçu un traitement contrôle. Comparativement à un traitement contrôle, la prise d'un anti-EGFR en deuxième intention de traitement ou plus a été associée à une réduction statistiquement significative du risque de progression de 49 % (HR = 0,51 [IC 95 % : 0,35-0,76]; $p = 0,0007$) et à une augmentation statistiquement significative d'environ 11 fois la probabilité de réponse objective (OR = 10,94 [IC 95 % : 1,55-77,11]; $p = 0,02$). Aucune différence significative quant à la survie globale n'a été observée (HR = 0,78 [IC 95 % : 0,76-1,05]; $p = 0,11$). Lorsque comparée aux meilleurs soins de soutien seuls, la probabilité d'une réponse objective a été calculée à plus de 30 fois lorsqu'un anti-EGFR était ajouté (OR = 33,84; $p = 0,0005$).

Ibrahim et al. ont publié en 2010 une méta-analyse visant à quantifier le bénéfice du cétuximab chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique avec un statut *KRAS* non muté (données probantes de niveau I) [47]. La période couverte par la revue systématique s'est étendue jusqu'à août 2009. Quatre études randomisées comparant le cétuximab à un traitement contrôle (n = 2 292) [53, 71-73] et six études non contrôlées (n = 411) [21, 51, 74-77] ont été retenues. Pour la détermination de l'impact du statut *KRAS* sur la réponse tumorale, seules les quatre études randomisées ont été incluses dans une approche de modèle à effet fixe car celles-ci présentaient une moins grande hétérogénéité.

La prise du cétuximab chez les patients avec un statut *KRAS* non muté a été associée à une augmentation statistiquement significative de la probabilité d'obtenir une réponse objective de 2 fois comparativement aux patients avec un statut *KRAS* muté (OR = 2,10 [IC 95 % : 1,42-3,10]; p = 0,0002). L'utilisation du cétuximab chez les patients avec un statut *KRAS* muté a été associée à un effet négatif sur la réponse objective (OR = 0,67 [IC 95 % : 0,50-0,90]; p = 0,009). En utilisant un modèle à effet aléatoire incluant toutes les études, le statut *KRAS* non muté a été associé à une augmentation statistiquement significative de la probabilité d'obtenir un taux de réponse au cétuximab d'environ quatre fois (OR = 3,72 [IC 95 % : 2,04-6,78]; p < 0,0001) comparativement à un statut *KRAS* muté. Lorsque seulement les études ayant évalué l'efficacité du cétuximab en traitement de deuxième intention ou plus, la probabilité d'obtenir une réponse a augmenté à 10 fois en faveur du statut *KRAS* non muté (OR = 10,0 [IC 95 % : 1,70-58,74]; p < 0,01). En ne tenant compte que des études randomisées, une réduction statistiquement significative du risque de progression de 36 % (OR = 0,64 [IC 95 % : 0,42-0,97]; p = 0,04) et du risque de mortalité de 28 % (OR = 0,72 [IC 95 % : 0,56-0,93]; p = 0,01) a été démontrée chez les patients avec un statut *KRAS* non muté en faveur du cétuximab comparativement à un traitement contrôle.

Chuko et al. ont publié en 2010 une méta-analyse quantifiant l'impact du statut *KRAS* sur l'efficacité du cétuximab en monothérapie ou en combinaison pour le traitement du cancer colorectal métastatique (données probantes de niveau I) [48]. La période couverte par la revue systématique s'est étendue de mai 1996 à décembre 2010. Quatre études randomisées [53, 71-73] et quatorze études non randomisées [21, 27, 74-85] ont été retenues.

Un total de 2 875 patients dont 1 764 avec un statut *KRAS* non muté et 1 111 avec un statut *KRAS* muté ont été inclus dans les analyses. La prise du cétuximab a été associée à une réduction statistiquement significative du risque de progression de 56 % (HR = 0,44 [IC 95 % : 0,30-0,63]; p < 0,00001) et du risque de mortalité de 49 % (HR = 0,51 [IC 95 % : 0,38-0,59]; p < 0,00001) ainsi qu'à une augmentation d'environ 7 fois la probabilité d'obtenir une réponse (OR = 7,32 [IC 95 % : 4,22-12,72]; p < 0,00001) en faveur des patients avec un statut *KRAS* non muté comparativement à un *KRAS* muté. Chez les patients avec un statut *KRAS* non muté, une réduction statistiquement significative du risque de progression de 47 % (HR = 0,53 [IC 95 % : 0,37-0,76]; p = 0,0004) et une augmentation statistiquement significative de la probabilité d'obtenir une réponse objective (OR = 2,08 [IC 95 % : 1,58-2,73]; p < 0,00001) ont été démontrées en faveur du cétuximab comparativement à un traitement contrôle. Chez les patients avec un statut *KRAS* muté, le cétuximab n'a pas influencé le risque de progression (HR = 1,19 [IC 95 % : 0,85-1,66]; p = 0,31) et a été associé à une réduction statistiquement significative de la probabilité d'obtenir une réponse objective de 33 % (OR = 0,67 [IC 95 % : 0,47-0,95]; p < 0,00001).

Qiu et al. ont publié en 2010 une méta-analyse évaluant le statut *KRAS* comme facteur prédictif et pronostique chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique traités avec le cétuximab (données probantes de niveau I) [49]. La période couverte par la revue systématique s'est étendue

jusqu'au 30 juin 2009. Quatre études prospectives [27, 51, 53, 86] et 18 études rétrospectives [19, 21, 71, 72, 74-77, 79, 81-85, 87-90] ont été retenues. Le cétuximab a été administré en première intention de traitement pour trois études [71, 72, 88] et en deuxième intention ou plus pour les autres.

Au total, 2 188 patients ont été inclus dans les analyses dont 1 359 patients avec un statut *KRAS* non muté et 829 patients avec un statut *KRAS* muté. Globalement, un statut *KRAS* muté a été associé à une réduction statistiquement significative du risque relatif (RR) de réponse objective au cétuximab de 76 % (RR = 0,24 [IC 95 % : 0,16-0,38]; $p < 0,01$) comparativement à un statut *KRAS* non muté. Une analyse de sous-groupe a démontré que cette probabilité était de 35 % (RR = 0,65 [IC 95 % : 0,55-0,78]; $p < 0,01$) lorsque le cétuximab était administré en première intention et qu'elle était de 87 % (RR = 0,13 [IC 95 % : 0,09-0,20]; $p < 0,01$) lorsqu'administré en deuxième intention ou plus. Le taux de réponse objective a été de 14 % et de 39 %, respectivement. Une augmentation d'environ deux fois du risque de progression (HR = 1,94 [IC 95 % : 1,62-2,33]; $p < 0,01$) et du risque de mortalité (HR = 2,17 [IC 95 % : 1,72-2,74]; $p < 0,01$) a été démontrée en faveur du statut *KRAS* muté. La survie médiane sans progression a été de 3,0 mois chez les patients avec un statut *KRAS* muté et de 5,8 mois chez ceux avec un statut *KRAS* non muté. La survie globale médiane a été de 6,9 mois et de 13,5 mois, respectivement.

Linardou *et al.* ont publié en 2008 une méta-analyse évaluant la valeur prédictive du statut *KRAS* pour la prise d'anti-EGFR seul ou en combinaison pour le traitement de deuxième intention ou plus du cancer colorectal métastatique (données probantes de niveau I) [50]. Deux études prospectives [51, 54] et six études rétrospectives [21, 74-77, 85] ont été retenues. La méta-analyse a été réalisée en utilisant une approche bivariée. Cette approche repose sur un modèle à effet aléatoire permettant de soulever l'hétérogénéité potentielle existant entre les études en référant aux concepts de sensibilité et de spécificité¹¹. Le regroupement des valeurs de sensibilité et de spécificité estimées a permis de calculer le potentiel prédictif positif ou négatif d'une réponse clinique en lien avec le statut *KRAS* selon un ratio de vraisemblance (*likelihood ratio*-LR)¹².

Un total de 817 patients ont été inclus dans les analyses dont 511 patients avec un statut *KRAS* non muté et 306 patients avec un statut muté. Les analyses des valeurs de sensibilité ont montré que 47 % des patients n'ayant pas répondu à un anti-EGFR avaient un statut *KRAS* muté. Les analyses des valeurs de spécificité ont montré que 93 % des patients ayant répondu à un anti-EGFR avaient un statut *KRAS* non muté. La valeur +LR a été calculée à 6,82 et la valeur -LR à 0,57, démontrant une forte prédiction de l'absence de réponse à un anti-EGFR chez les patients avec un statut *KRAS* muté et une prédiction de réponse chez les patients avec un statut *KRAS* non muté.

4.1.9.2. Analyse rétrospective appuyée sur les données d'étude de phase III

4.1.9.2.1 Cétuximab

De Roock *et al.* ont publié en 2010 une étude rétrospective évaluant la valeur prédictive et pronostique d'une mutation affectant spécifiquement le codon 13 de *KRAS* chez des patients ayant reçu le cétuximab en traitement de troisième intention pour un cancer colorectal métastatique (données probantes de

¹¹La sensibilité fait référence au taux de vrais positifs et la spécificité à 1-taux de faux positifs. Le terme vrai positif dans ce cas-ci est défini comme étant un patient avec un statut *KRAS* muté démontrant l'absence d'une réponse clinique à un anti-EGFR (maladie stable ou en progression). Le terme faux positif réfère à un patient avec un statut *KRAS* muté ayant obtenu une réponse clinique objective.

¹²Un ratio de vraisemblance positif (+LR) est défini comme étant le rapport sensibilité/(1-spécificité), alors qu'un ratio de vraisemblance négatif (-LR) est défini comme étant le rapport (1-sensibilité)/spécificité. Dans ce cas-ci, plus la valeur +LR est élevée, plus un statut *KRAS* muté prédit l'absence de réponse clinique alors que plus la valeur -LR est faible, meilleure est la probabilité de répondre à un anti-EGFR pour un statut *KRAS* non muté. Si le statut *KRAS* s'avérait non discriminant, les deux valeurs seraient égales à 1.

niveau IV) [52]. L'objectif primaire était d'évaluer la survie globale en fonction du statut *KRAS* (G13D, autres mutations ou non muté). Les objectifs secondaires étaient le taux de réponse et la survie sans progression. L'étude incluait les données de patients ayant reçu le cétuximab entre 2001 et 2008 provenant de différentes études ou hors essais cliniques. Seules les données de l'étude de Jonker *et al.* ont été consultées [22].

Au total, 199 patients ayant reçu le cétuximab combiné aux meilleurs soins de soutien et 195 patients ayant reçu les meilleurs soins de soutien seuls ont été inclus dans les analyses. Parmi ceux-ci, 117 et 113 patients avaient un statut *KRAS* non muté, 75 et 69 patients avaient un statut *KRAS* muté et 7 et 13 patients portaient la mutation G13D de *KRAS*, respectivement. Une analyse multivariée chez les patients avec la mutation G13D de *KRAS* a démontré que le cétuximab était associé à une réduction du risque de mortalité de 39 % (HR = 0,61 [IC 95 % : 0,17-2,19]; $p = 0,45$) comparativement aux meilleurs soins de soutien seuls sans toutefois atteindre le seuil statistiquement significatif.

Karapetis *et al.* ont publié en 2008 une analyse rétrospective planifiée évaluant l'impact du statut *KRAS* sur l'efficacité clinique du cétuximab combiné aux meilleurs soins de soutien ou des meilleurs soins de soutien seuls pour le traitement du cancer colorectal métastatique à partir des données de l'étude originale de Jonker *et al.* (données probantes de niveau IV) [22, 53]. L'objectif primaire était d'évaluer la survie globale en fonction du statut *KRAS*. Les objectifs secondaires étaient la survie sans progression, le taux de réponse et la qualité de vie. Parmi les 572 patients initialement recrutés, le statut *KRAS* a été déterminé pour 394 d'entre eux (198 patients ont reçu le cétuximab combiné aux meilleurs soins de soutien et 196, les meilleurs soins de soutien seuls). Une mutation a été identifiée chez 40,9 % et chez 42,3 % des patients, respectivement.

Chez les patients avec un statut *KRAS* non muté, une diminution significative du risque de mortalité de 45 % a été démontrée en faveur du cétuximab comparativement aux meilleurs soins de soutien seuls (HR = 0,55 [IC 95 % : 0,41-0,74]; $p < 0,001$). La survie globale médiane a été de 9,5 mois et de 4,8 mois et le taux de survie à 1 an a été de 28,3 % et de 20,1 %, respectivement. Une analyse multivariée tenant compte de différents facteurs pronostiques potentiels définis dans le protocole a démontré que la réduction du risque de mortalité en faveur des patients avec un statut *KRAS* non muté était toujours statistiquement significative (HR = 0,62 [IC 95 % : 0,44-0,87]; $p = 0,006$). Chez les patients avec un statut *KRAS* muté, la survie globale a été similaire entre les deux groupes (HR = 0,98 [IC 95 % : 0,70-1,37]; $p = 0,89$). La survie globale médiane a été de 4,5 mois dans le groupe cétuximab et de 4,6 mois dans le groupe meilleurs soins de soutien seuls. Le taux de survie à 1 an a été de 13,2 % et de 19,6 %, respectivement.

Chez les patients avec un statut *KRAS* non muté, une diminution significative du risque de progression de 60 % a été démontrée en faveur du cétuximab (HR = 0,40 [IC 95 % : 0,30-0,54]; $p < 0,001$). La survie médiane sans progression a été de 3,7 mois et de 1,9 mois, respectivement. Une analyse multivariée tenant compte des différents facteurs pronostiques potentiels a démontré que cette différence demeurait statistiquement significative (HR = 0,42 [IC 95 % : 0,30-0,58]; $p < 0,001$). Chez les patients avec un statut *KRAS* muté, la survie médiane sans progression a été de 1,8 mois dans les deux groupes (HR = 0,99 [IC 95 % : 0,73-1,35]; $p = 0,96$).

Aucune réponse objective n'a été constatée dans le groupe meilleurs soins de soutien seuls. Parmi les patients assignés au cétuximab, le taux de réponse objective a été de 12,8 % chez ceux avec un statut *KRAS* non muté et de 1,2 % chez ceux avec un statut *KRAS* muté.

Chez les patients avec un statut *KRAS* non muté, le cétuximab a été associé à une amélioration statistiquement significative de l'état de santé global à 8 semaines (variation moyenne des scores au

questionnaire EORT QLQ-C30 : +3,2 contre -7,7 points; différence : 10,9 [IC 95 % : 4,2-17,6]; $p = 0,002$) et à 16 semaines (variation moyenne des scores -0,2 contre -18,1 points; différence : 17,9 [IC 95 % : 7,6-28,2]; $p < 0,001$) comparativement aux meilleurs soins de soutien seuls. Chez les patients avec un statut *KRAS* muté, aucune variation significative de l'état de santé global n'a été observée entre les traitements.

4.1.9.2.2 Panitumumab

Peeters *et al.* ont publié en 2009 une analyse exploratoire évaluant l'association entre la survie sans progression, la survie globale et la qualité de vie, le statut *KRAS* ou les toxicités cutanées à partir des données des patients traités avec le panitumumab provenant de l'étude originale de Van Cutsem *et al.* [36, 44]. Chez les patients avec un statut *KRAS* non muté, une réduction du risque de progression de 25 % (HR = 0,75 [IC 95 % : 0,49-1,17]) a été notée chez les patients ayant rapporté une toxicité cutanée de grades 2 à 4 comparativement à une toxicité cutanée de grades inférieurs; cette diminution n'était pas statistiquement significative. Lorsqu'une toxicité cutanée de grades 2 à 4 était observée à l'intérieur de deux mois suivant le début du panitumumab comparativement à tous les délais d'apparition, une réduction statistiquement significative du risque de progression de 45 % (HR = 0,55 [IC 95 % : 0,31-0,99]; $p = 0,0453$) a été démontrée et ce, seulement chez les patients avec un statut *KRAS* non muté.

À tous les intervalles de suivi, la toxicité cutanée de grades 2 à 4 a été associée à une réduction statistiquement significative du risque de mortalité de 42 % seulement chez les patients avec un statut *KRAS* non muté (HR = 0,58 [IC 95 % : 0,36-0,94]; $p = 0,0252$). Durant les quatre premiers mois de suivi, une réduction du risque de mortalité selon la toxicité cutanée a été démontrée autant chez les patients avec un statut *KRAS* muté (HR = 0,44 [IC 95 % : 0,20-0,97]; $p = 0,0406$) que non muté (HR = 0,45 [IC 95 % : 0,20-1,02]; $p = 0,0569$). Les patients les plus ennuyés par l'atteinte cutanée ont présenté une meilleure survie globale ($p = 0,0002$).

Amado *et al.* ont publié en 2008 une analyse rétrospective planifiée évaluant l'efficacité oncologique et l'innocuité du panitumumab combiné aux meilleurs soins de soutien ou des meilleurs soins de soutien seuls en fonction du statut *KRAS* à partir des données de l'étude originale de Van Cutsem *et al.* (données probantes de niveau IV) [36, 54]. L'objectif primaire était d'évaluer la survie sans progression et les objectifs secondaires, la survie globale et le taux de réponse chez les patients avec un statut *KRAS* non muté.

Parmi les 463 patients initialement recrutés, le statut *KRAS* a été déterminé pour 427 d'entre eux (208 patients ont reçu le panitumumab combiné aux meilleurs soins de soutien et 219, les meilleurs soins de soutien seuls). Une mutation a été identifiée chez 40 % et chez 46 % des patients, respectivement. Chez les patients avec un statut *KRAS* non muté, une diminution statistiquement significative du risque de progression de 55 % a été démontrée en faveur du panitumumab (HR = 0,45 [IC 95 % : 0,34-0,59]; $p < 0,0001$). La survie médiane sans progression a été de 12,3 semaines dans le groupe panitumumab et de 7,3 semaines dans le groupe meilleurs soins de soutien seuls. Chez les patients avec un statut *KRAS* muté, la survie médiane sans progression a été similaire entre les deux groupes (7,4 contre 7,3 semaines; HR = 0,99 [IC 95 % : 0,73-1,36]). Parmi les 168 patients assignés aux meilleurs soins de soutien seuls ayant reçu le panitumumab à la suite de la progression de leur maladie, une diminution du risque de progression de 68 % a été montrée chez ceux avec un statut *KRAS* non muté comparativement à un statut muté (HR = 0,32 [IC 95 % : 0,22-0,45]). La survie médiane sans progression a été de 16,4 et de 7,9 semaines, respectivement.

Parmi les patients ayant reçu le panitumumab, le taux de réponse globale à huit semaines a été de 17 % chez ceux avec un statut *KRAS* non muté et de 0 % chez ceux avec un statut *KRAS* muté, respectivement. Le taux de maladie stable a été de 34 % et de 10 %, respectivement. Chez les patients ayant reçu les meilleurs soins de soutien seuls, le taux de réponse globale à huit semaines a été de 0 % indépendamment du statut *KRAS*. Le taux de maladie stable a été de 12 % chez les patients avec un statut *KRAS* non muté et de 8 % chez ceux avec un statut *KRAS* muté. Chez les patients ayant bénéficié du *crossover*, le taux de réponse a été de 20 % et de 0 %, respectivement.

Au moment des analyses, 391 patients avec un statut *KRAS* connu (186 patients du groupe panitumumab et 205, du groupe meilleurs soins de soutien seuls) étaient décédés. Pour les 36 patients en vie, le suivi médian a été de 14,1 mois. Aucune différence de survie globale n'a été démontrée entre les deux groupes peu importe le statut *KRAS* non muté (HR = 0,99 [IC 95 % : 0,75-1,29]) ou muté (HR = 1,02 [IC 95 % : 0,75-1,39]). Une réduction statistiquement significative du risque de mortalité de 33 % a été démontrée en faveur du statut *KRAS* non muté et ce, indépendamment du traitement (HR = 0,67 [IC 95 % : 0,55-0,82]).

L'incidence des effets indésirables de grade 3 ou 4 (44 % contre 28 %) et ceux de grade 3 reliés au traitement (25 % contre 12 %) a été plus élevée chez les patients avec un statut *KRAS* non muté que chez ceux avec un statut *KRAS* muté. L'incidence des effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du panitumumab a été de 7 % et de 5 %, respectivement. Des effets indésirables cutanés de grade 3 ont été rapportés chez 25 % des patients avec un statut *KRAS* non muté et chez 13 % de ceux avec un statut *KRAS* muté.

4.1.9.2.3 Tableau récapitulatif des résultats de la valeur prédictive et pronostique du statut *KRAS*

Tableau 3. Valeur prédictive et pronostique du statut *KRAS*

Étude	Traitement	Statut <i>KRAS</i>	Taux de réponse objective	Survie médiane sans progression	Survie globale médiane
Karapetis <i>et al.</i> [53]	Cétuximab vs MSS	Non muté	12,8% vs 0%	3,7 vs 1,9 mois (HR=0,40; p<0,001)	9,5 vs 4,8 mois (HR=0,55; p<0,001)
		Muté	1,2% vs 0%	1,8 vs 1,8 mois (HR=0,99)	4,5 vs 4,6 mois (HR=0,98)
Amado <i>et al.</i> [54]	Panitumumab vs MSS	Non muté	17% vs 0%	12,3 vs 7,3 sem (HR=0,45; p<0,001)	8,1 vs 7,6 mois (HR=0,99)
		Muté	0% vs 0%	7,4 vs 7,3 sem (HR=0,99)	4,9 vs 4,4 mois (HR=1,02)

HR : *hazard ratio*; MSS : meilleurs soins de soutien; sem : semaine; vs : *versus*

4.1.9.3. Analyse prospective du statut *KRAS*

Dans leurs publications originales décrites précédemment, **Hecht *et al.*** (groupes EGFR-négatif/faible et EGFR-fort) [37] et **Muro *et al.*** [38] ont rapporté des analyses exploratoires sur l'efficacité clinique du panitumumab en fonction du statut *KRAS*. Les taux de mutation de *KRAS* ont été de 45 % (groupe EGFR-négatif/faible), de 48,8 % (groupe EGFR-fort) et de 42 %¹³, respectivement. Tous les patients ayant répondu au panitumumab avaient un statut *KRAS* non muté. Le taux de réponse objective chez les patients avec un statut *KRAS* non muté comparativement à ceux avec un statut *KRAS* muté, a été de 5,8 % contre 0 % (EGFR-négatif/faible), de 8,5 % contre 0 % (EGFR-fort) et de 17 % contre 0 %, respectivement. Une amélioration de la survie médiane sans progression a été démontrée chez les

¹³Sur les 24 échantillons analysés, 16 provenaient des patients de la présente étude et les 8 patients supplémentaires ont été recrutés lors d'une étude japonaise de phase I effectuée précédemment.

patients traités avec le panitumumab avec un statut *KRAS* non muté comparativement à un statut *KRAS* muté (15,0 contre 7,1 semaines dans le groupe EGFR-négatif/faible, 9,6 contre 7,1 semaines dans le groupe EGFR-fort et 13,2 contre 7,3 semaines, respectivement). Hecht *et al.* ont démontré une meilleure survie globale médiane chez les patients avec un statut *KRAS* non muté (54,1 contre 29,1 semaines dans le groupe EGFR-négatif/faible et 32,7 contre 27,0 semaines dans le groupe EGFR-fort) [37].

Selon l'étude de **Au *et al.***, décrite à la section 4.1.7 [41], les patients avec un statut *KRAS* non muté traités avec le cétuximab ont rapporté une moins grande détérioration de leur fonction physique à 8 semaines (-0,7 contre -7,2; $p = 0,11$) et à 16 semaines (-3,4 contre -13,8; $p = 0,008$) comparativement aux meilleurs soins de soutien seuls. Indépendamment du traitement, aucune différence de la fonction physique et de l'état de santé global n'a été observée chez les patients avec un statut *KRAS* muté (données non disponibles). Dans le groupe cétuximab, davantage de patients avec un statut *KRAS* muté ont démontré une tendance à rapporter une détérioration marquée¹⁴ de leur fonction physique à 8 semaines (31,3 % contre 17,8 %; $p = 0,09$) et à 16 semaines (40,7 % contre 21,7 %; $p = 0,08$) comparativement aux patients avec un statut *KRAS* non muté. Le délai médian avant d'enregistrer une détérioration cliniquement importante de la fonction physique (5,7 contre 3,4 mois; $p = 0,01$) et de l'état de santé global (5,7 contre 3,7 mois; $p = 0,01$) a été significativement plus long chez les patients du groupe cétuximab avec un statut *KRAS* non muté que chez ceux avec un statut *KRAS* muté.

Garm-Spindler *et al.* ont publié en 2009 des données prospectives sur l'efficacité clinique d'une combinaison de cétuximab et d'irinotécan en fonction du statut *KRAS* (l'étude a été décrite à la section 4.1.2.1) [27]. Le statut *KRAS* a été évalué chez 64 patients et le taux de mutation a été de 34 %. Le taux de réponse globale a été de 40 % chez les patients avec un statut *KRAS* non muté comparativement à 0 % pour ceux avec un statut *KRAS* muté ($p < 0,00001$). Une amélioration de la survie médiane sans progression a été démontrée en faveur du statut *KRAS* non muté (8,0 contre 2,3 mois; $p < 0,0088$). La survie globale médiane a été de 8,7 mois chez les patients avec un statut *KRAS* non muté et de 11,1 mois chez ceux avec un statut *KRAS* muté ($p = 0,46$).

Khambata-Ford *et al.* ont publié en 2007 une étude prospective internationale multicentrique visant à identifier des marqueurs moléculaires associés au contrôle de la maladie chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique traités avec le cétuximab seul (données probantes de niveau III) [51]. L'objectif principal était d'évaluer le taux de réponse après neuf semaines de traitement et l'objectif secondaire, la survie sans progression. Les traitements cytotoxiques ou de radiothérapie précédents devaient être terminés au moins quatre semaines avant le début de l'étude. À la suite des trois premières semaines de cétuximab à la dose standard de 250 mg/m², les patients ont pu recevoir une dose jusqu'à 400 mg/m² selon la sévérité du rash cutané (grade 2 ou moins).

Au total, 110 patients ont été recrutés et 87 % avaient reçu au moins deux régimes de chimiothérapie précédents. Les échantillons de 103 patients étaient disponibles pour le génotypage. Parmi ces derniers, le taux de réponse objective a été de 34 % (1 réponse complète, 6 réponses partielles et 28 maladies stables); ces patients ont été considérés comme le groupe de maladie sous contrôle. Soixante-six pour cent (66 %) des patients n'ont pas répondu au cétuximab incluant 56 patients avec une maladie en progression et 12 patients décédés avant leur première évaluation radiologique. Le statut *KRAS* a été évalué chez 80 patients et le taux de mutation a été de 38 % (30/80), incluant 11 % des patients avec une maladie sous contrôle (3/27) et 51 % de ceux n'ayant pas répondu au cétuximab (27/53). Une corrélation statistiquement significative a été démontrée entre le statut *KRAS* muté et l'échec au cétuximab

¹⁴Détérioration marquée est définie comme une réduction du score EORTC QLQ-C30 d'au moins 10 points.

($p = 0,0003$). La survie médiane sans progression a été similaire chez les patients avec un statut *KRAS* non muté et chez ceux avec un statut *KRAS* muté (61 contre 59 jours; HR = 1,4 [IC 95 % : 0,87-2,6]; $p = 0,14$).

4.1.10. Statut de l'oncogène *BRAF*

De Roock et al. ont publié en 2010 une étude rétrospective européenne évaluant la valeur prédictive et pronostique de plusieurs marqueurs moléculaires, dont *BRAF*, sur l'efficacité de cétuximab pour le traitement du cancer colorectal métastatique réfractaire à la chimiothérapie (données probantes de niveau IV) [55]. Les échantillons tumoraux de patients traités avec le cétuximab entre 2001 et 2008 provenant de onze centres de sept pays européens ont été amassés. L'objectif primaire était d'évaluer la réponse objective et les objectifs secondaires, la survie sans progression et la survie globale chez les patients traités avec le cétuximab en combinaison avec la chimiothérapie. Le génotypage a été fait centralement.

Les échantillons tumoraux de 649 patients ont été analysés. Parmi ceux-ci, 12,9 %, 49,3 % et 37,1 % avaient reçu un, deux et trois ou plus régimes de chimiothérapie précédents, respectivement. Seuls les patients avec un statut *KRAS* non muté ont été inclus dans les analyses ($n = 348$). Le taux de mutation de *BRAF* a été de 4,6 %. Un statut *BRAF* muté a été associé à une réduction statistiquement significative de la probabilité d'obtenir une réponse objective au cétuximab de 85 % (OR = 0,15 [IC 95 % : 0,02-0,51]; $p = 0,0012$) et à une augmentation statistiquement significative du risque de progression (HR = 3,74 [IC 95 % : 2,44-5,75]; $p < 0,0001$) et du risque de mortalité (HR = 3,03 [IC 95 % : 1,98-4,63]; $p < 0,0001$) comparativement à un statut *BRAF* non muté. Le taux de réponse objective a été de 8,3 % et de 38,0 %, respectivement. La survie médiane sans progression a été de 8 semaines chez les patients avec un statut *BRAF* muté et de 26 semaines chez ceux avec un statut *BRAF* non muté. La survie globale médiane a été de 26 et de 54 semaines, respectivement.

4.2. Résultats de la revue des recommandations pour la pratique clinique

4.2.1. Recommandations pour la pratique clinique

4.2.1.1. European Society for Medical Oncology

En 2010, l'ESMO a publié la mise à jour de ses recommandations cliniques sur le diagnostic, le traitement et le suivi du cancer colorectal de stade avancé [56]. Les recommandations et énoncés sont¹⁵ :

- Les anticorps monoclonaux anti-EGFR cétuximab et panitumumab sont efficaces en monothérapie pour le traitement du cancer colorectal réfractaire à la chimiothérapie dont le statut *KRAS* est non muté (preuve de niveau I, recommandation de grade B);
- Le cétuximab en monothérapie améliore la survie globale des patients avec une tumeur réfractaire à la chimiothérapie comparativement aux meilleurs soins de soutien (preuve de niveau I, recommandation de grade B);
- Le panitumumab en monothérapie améliore la survie sans progression des patients avec une tumeur réfractaire à la chimiothérapie et un statut *KRAS* non muté comparativement aux meilleurs soins de soutien (preuve de niveau I, recommandation de catégorie B);

¹⁵Niveaux de preuve (I à V) et grades de recommandation (A à D) de l'ASCO (voir l'Annexe I). Un énoncé sans grade est considéré comme un standard de la pratique clinique par les experts et la faculté de l'ESMO.

- Le cétuximab en combinaison avec l'irinotécan est plus efficace que le cétuximab en monothérapie (preuve de niveau II, recommandation de grade A). La combinaison de cétuximab et d'irinotécan est donc le traitement de référence pour les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique réfractaire à la chimiothérapie, avec un statut *KRAS* non muté et en bonne condition physique;
- L'efficacité des anti-EGFR est confinée aux tumeurs de statut *KRAS* non muté et ne devraient pas être utilisés chez les patients présentant une tumeur de statut *KRAS* muté (preuve de niveau I, recommandation de grade B);
- L'efficacité des anti-EGFR semble aussi confinée aux tumeurs de statut *BRAF* non muté. Les mutations de *BRAF* ont une valeur pronostique dans les premières lignes de traitement. Toutefois, la valeur prédictive du statut *BRAF* pour l'utilisation des anti-EGFR en combinaison avec des agents cytotoxiques n'a pas été démontrée jusqu'à maintenant dans les premières lignes de traitement;
- Aucune étude de phase III comparant l'efficacité du bévacizumab et du cétuximab ou du panitumumab chez des patients avec un statut *KRAS* non muté n'est disponible. Les anti-EGFR ne devraient pas être combinés au bévacizumab (preuve de niveau I, recommandation de grade B);
- Les anti-EGFR entraînent chez la plupart des patients un rash cutané acnéiforme. L'hypomagnésémie est un autre effet indésirable lié à cette classe de médicament. Les réactions allergiques sont plus fréquentes avec le cétuximab que le panitumumab.

4.2.1.2. British Columbia Cancer Agency

En mai 2008, la BCCA a mis à jour ses recommandations concernant le traitement palliatif des cancers du côlon et du rectum [57]. Il est mentionné qu'il n'y a aucun traitement standard de troisième intention ou plus. Toutefois, l'efficacité du cétuximab a été démontrée [22].

4.2.1.3. National Institute for Health and Clinical Excellence

En 2007, NICE a publié un guide portant sur l'évaluation de l'efficacité clinique et des coûts liés à l'utilisation du bévacizumab et du cétuximab dans le traitement du cancer colorectal métastatique [58]. Sur la base des meilleures preuves disponibles, les énoncés portant spécifiquement sur l'utilisation du cétuximab sont :

- Pour des raisons de coût-efficacité, la combinaison du cétuximab avec l'irinotécan n'est pas recommandée comme une option thérapeutique de deuxième intention ou plus chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique;
- Le groupe d'évaluation a mentionné qu'il était convaincu d'une certaine efficacité clinique du cétuximab dans le traitement de deuxième intention ou plus après l'échec d'une chimiothérapie à base d'irinotécan et d'oxaliplatine chez des patients présentant un bon indice fonctionnel. Cependant, l'efficacité relative comparativement aux traitements standards actuels demeure incertaine.

En avril 2008, le comité a demandé au fabricant de cétuximab de fournir des données permettant de revoir ses conclusions concernant son utilisation à la suite de l'échec d'une chimiothérapie à base d'oxaliplatine. Aucune nouvelle donnée n'a été fournie par le fabricant. Le guide sur l'utilisation du bévacizumab, du cétuximab et du panitumumab pour le traitement de deuxième intention du cancer colorectal est présentement en révision.

4.2.2. Consensus d'experts

4.2.2.1. National Comprehensive Cancer Network

En 2011, le NCCN a publié une mise à jour de son consensus d'experts sur le traitement des cancers du côlon et du rectum avancés ou métastatiques [59]. En ce qui concerne l'utilisation des anti-EGFR en troisième intention de traitement ou plus, les recommandations et les énoncés sont les suivants :

- Le panel recommande que la combinaison du cétuximab avec l'irinotécan soit utilisée chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique réfractaire à la chimiothérapie et présentant un statut *KRAS* non muté seulement et que le cétuximab ou le panitumumab en monothérapie soit considéré chez les patients ne tolérant pas cette combinaison (recommandation de catégorie 2A¹⁶);
- Le génotypage tumoral de *KRAS* (tumeur primaire ou métastase) est recommandé chez tous les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique au moment du diagnostic d'une maladie de stade IV, seulement dans les laboratoires accrédités. Les patients présentant un statut *KRAS* muté (codon 12 ou 13) ne doivent pas être traités avec le cétuximab ou le panitumumab, en monothérapie ou en combinaison avec d'autres agents anticancéreux, puisqu'il n'y a aucune chance de bénéfice et que les toxicités et les dépenses reliées ne sont pas justifiées;
- Les patients avec une tumeur de statut *BRAF* muté (V600E) semblent présenter un moins bon pronostic. Le peu de données disponibles suggèrent le manque d'efficacité d'un anti-EGFR pour le traitement de deuxième intention ou plus chez les patients avec une tumeur de statut *BRAF* muté. Toutefois, le génotypage tumoral de *BRAF* est optionnel et n'est pas nécessaire dans la prise de décision d'utilisation d'un anti-EGFR;
- L'expression tumorale de l'EGFR (évaluée par immunohistochimie) n'est pas associée à une valeur prédictive de la réponse aux anti-EGFR et par conséquent, l'évaluation de routine de l'expression tumorale de l'EGFR n'est pas recommandée. Aucun patient ne devrait être inclus ou exclus d'un traitement avec le cétuximab ou le panitumumab sur la base de l'expression tumorale de l'EGFR;
- Les résultats de deux études de phase III ont démontré qu'un traitement combiné avec plus d'un agent biologique n'est pas associé à un bénéfice clinique et peut causer une augmentation des toxicités. Sur la base de ces résultats, l'utilisation du bévacizumab de façon concomitante avec le cétuximab ou le panitumumab n'est pas recommandée;

Aucune donnée ou rationnelle ne supporte l'utilisation du panitumumab après l'échec au cétuximab et vice-versa. Ainsi, l'utilisation d'un anti-EGFR après l'échec de l'autre n'est pas recommandée.

4.2.2.2. American Society of Clinical Oncology

En 2009, l'ASCO a publié une opinion clinique provisoire¹⁷ évaluant l'utilité d'analyser le statut mutationnel du gène *KRAS* chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique afin de prédire la réponse aux anti-EGFR cétuximab ou panitumumab [60]. Sur la base d'une revue systématique de la littérature disponible, l'opinion clinique provisoire est que tous les patients atteints d'un cancer

¹⁶Grade de recommandation de catégorie 2A : consensus uniforme du NCCN que la recommandation est appropriée sur la base de données probantes de niveau faible, incluant l'expérience clinique.

¹⁷Cette opinion clinique reflète un consensus d'expert basé sur des preuves cliniques et sur la littérature disponible au moment de la rédaction, destiné à assister le clinicien dans son processus de décision clinique et à identifier les bases de futures recherches.

colorectal métastatique et admissibles à recevoir un anti-EGFR, doivent avoir leur tumeur analysée pour la présence de mutations de *KRAS* dans un laboratoire accrédité. Si une mutation au niveau du codon 12 ou 13 est détectée, les patients ne doivent pas recevoir un anti-EGFR.

4.2.2.3. Cancer Care Ontario

En juillet 2008, le sous-comité formé de CCO et du comité d'évaluation des médicaments a publié un rapport sur l'utilisation des anti-EGFR dans le traitement du cancer colorectal métastatique [61]. Ce rapport consiste en des énoncés développés à partir d'une revue systématique dans le but d'assister le comité d'évaluation des médicaments responsable d'émettre les recommandations pour le financement des médicaments. Il est à préciser que ce type de rapport n'a pas complété le cycle complet de développement d'un guide de pratique et consiste donc en un énoncé d'experts. Sur la base des données disponibles, le sous-comité a émis les recommandations suivantes :

- Que les deux anti-EGFR disponibles, le cétuximab et le panitumumab, soient recommandés chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique après l'échec de chimiothérapie standard et dont la tumeur est exempte de mutations pour l'oncogène *KRAS*;
- Les deux anti-EGFR disponibles, le cétuximab et le panitumumab, n'ont jamais été comparés directement en termes d'efficacité et d'innocuité dans un essai clinique randomisé. Par conséquent, aucun de ces agents ne peut être recommandé plus que l'autre après l'échec de chimiothérapie standard.

5. DISCUSSION

L'objectif principal du présent guide est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du cétuximab et du panitumumab administrés seuls ou en combinaison à la chimiothérapie pour le traitement de troisième intention ou plus du cancer colorectal métastatique réfractaire à l'irinotécan et à l'oxaliplatine. L'objectif secondaire vise à évaluer la valeur prédictive et pronostique des statuts *KRAS* et *BRAF*.

5.1. Efficacité des anti-EGFR en monothérapie

En troisième intention de traitement, deux études de phase III [22, 36] et deux études rétrospectives appuyées sur les données de ces dernières [53, 54] ont démontré un bénéfice clinique important associé à la prise d'un anti-EGFR pour le traitement du cancer colorectal métastatique seulement chez les patients avec un statut *KRAS* non muté. À cet effet, Karapetis *et al.* ont démontré que le cétuximab était associé à une réduction statistiquement significative du risque de mortalité de 45 % (HR = 0,55 [IC 95 % : 0,41-0,74]; $p < 0,001$) et à une amélioration de la survie globale médiane (9,5 contre 4,8 mois) comparativement aux meilleurs soins de soutien seuls chez les patients avec un statut *KRAS* non muté seulement [22, 53]. Van Cutsem *et al.* ont évalué l'utilisation du panitumumab dans les mêmes conditions que l'étude de Jonker *et al.* et n'ont pu démontrer une telle différence de survie globale considérant qu'un *crossover* était permis [36, 40]. En effet, 76 % des patients assignés aux meilleurs soins de soutien seuls ont reçu le panitumumab dans une moyenne de 7 semaines après le début de traitement rendant la comparaison de la survie globale entre les deux traitements impossible. Étant donné la très grande similitude entre les deux molécules et l'efficacité clinique rapportée pour la survie sans progression et le taux de réponse globale, il est raisonnable d'extrapoler un impact comparable du panitumumab sur la survie globale si le devis de l'étude avait été identique à celui de l'étude avec le cétuximab.

Un autre bénéfice majeur associé aux anti-EGFR en troisième intention de traitement a reposé sur l'arrêt de la progression de la maladie. En effet, l'ajout du cétuximab ou du panitumumab aux meilleurs soins de soutien chez les patients avec un statut *KRAS* non muté seulement a permis de réduire le risque de progression de 60 % (HR = 0,40 [IC 95 % : 0,30-0,54]; $p < 0,001$) et de 55 % (HR = 0,45 [IC 95 % : 0,34-0,59]; $p < 0,0001$), respectivement, comparativement aux meilleurs soins de soutien seuls. Une meilleure survie médiane sans progression a également été démontrée en faveur du cétuximab et du panitumumab (3,7 contre 1,9 mois et 12,3 contre 7,3 semaines, respectivement). Van Cutsem *et al.* ont montré qu'une stabilisation de la maladie a contribué pour environ 80 % de la prolongation de la survie sans progression. Les deux études de phase III principales ont rapporté un taux de maladie stable d'environ 30 % chez les patients traités avec un anti-EGFR comparativement à 10 % chez ceux traités avec les meilleurs soins de soutien seuls [22, 36].

Globalement, les deux études de phase III randomisées ont révélé qu'un seul patient avec un statut *KRAS* muté a répondu partiellement au cétuximab et qu'aucun n'a répondu au panitumumab (valeur prédictive de l'absence d'une réponse à un anti-EGFR pour les patients avec un statut *KRAS* muté près de 100 %) [22, 36]. Une amélioration du taux de réponse objective a été démontrée en faveur du cétuximab (12,8 % contre 1,2 %) et du panitumumab (17 % contre 0 %) comparativement aux meilleurs soins de soutien seuls. Le régime de chimiothérapie précédent pourrait par ailleurs être responsable d'une telle réponse tardive. De plus, des données fragmentaires ont montré que certaines mutations de *KRAS* (p.G13D) pourraient être associées à une réponse clinique aux anti-EGFR [52]. Des analyses réalisées sur un grand nombre de patients pourront sans doute permettre un jour de discriminer les bénéfices cliniques d'un anti-EGFR associés à tous les polymorphismes de *KRAS* ou à d'autres biomarqueurs tel que *BRAF*.

En résumé, l'efficacité clinique du cétuximab et du panitumumab en monothérapie pour le traitement de troisième intention ou plus du cancer colorectal métastatique a été démontrée chez les patients avec un statut *KRAS* non muté en termes d'amélioration de la survie sans progression, du taux de réponse objective et de survie globale.

5.2. Efficacité des anti-EGFR en combinaison

Concernant l'utilisation du cétuximab en combinaison pour le traitement de troisième intention ou plus du cancer colorectal métastatique, une étude de phase IV (l'étude MABEL) [28], deux études de phase II randomisées (les études BOND [32] et BOND-2 [34]) et sept études de phase II [25, 26, 29-31, 33, 35] ont été recensées. Le devis de l'étude BOND prévoyait de comparer l'impact du cétuximab combiné à l'irinotécan et du cétuximab seul sur la réponse tumorale objective chez des patients réfractaires à l'irinotécan [32]. Malgré l'absence d'un groupe contrôle ayant reçu l'irinotécan seul, un effet synergique sur la réponse objective (22,9 % contre 10,8 %) et la survie médiane sans progression (4,1 contre 1,5 mois; HR = 0,54 [IC 95 % : 0,42-0,71]; $p < 0,001$) a été démontré en faveur du traitement combiné. Ces observations suggèrent que l'utilisation du cétuximab pourrait ramener une sensibilité tumorale à l'irinotécan préalablement perdue. Des mécanismes de résistance aux niveaux cellulaires et moléculaires ont été proposés pour expliquer ce phénomène [91]. Toutefois, l'étude BOND a défini la résistance à l'irinotécan comme une progression de la maladie enregistrée pendant le traitement à l'irinotécan ou au cours des trois mois suivant l'arrêt. Cette définition demeure assez stricte, mais n'est pas parfaitement étanche. Il est donc possible que la tumeur de certains patients n'ait pas été vraiment résistante à l'irinotécan et que la réponse observée n'était pas attribuable au cétuximab mais plutôt à l'irinotécan. Aucune différence statistiquement significative de survie globale n'a pu être mise en évidence entre les deux groupes notamment parce qu'environ la moitié des patients du groupe cétuximab seul ont reçu l'irinotécan en plus du cétuximab à la suite de la progression de la maladie. L'étude MABEL a confirmé l'efficacité clinique du cétuximab en combinaison avec l'irinotécan chez plus de 1 000 patients initialement réfractaires à l'irinotécan, en affichant un taux de réponse globale de 20 %, une survie médiane sans progression de 3,2 mois et une survie globale médiane de 9,2 mois [28]. Parmi toutes les études incluses dans ce guide ayant évalué l'efficacité d'un anti-EGFR en combinaison avec la chimiothérapie, aucune n'a rapporté de données en lien avec la qualité de vie ou stratifiées selon le statut *KRAS*, rendant l'appréciation globale du bénéfice plus limitée.

La combinaison de thérapies ciblant des voies de signalisation différentes a été évaluée via l'étude BOND-2 ayant comparé la combinaison du cétuximab et du bévacizumab avec ou sans irinotécan [34]. En l'absence de tous les groupes comparatifs adéquats, les auteurs ont rapporté un bénéfice clinique prometteur pour les deux régimes thérapeutiques en termes du délai médian avant la progression (7,3 contre 4,9 mois), du taux de réponse (37 % contre 20 %) et de la survie globale médiane (14,5 contre 11,4 mois). Ces résultats ont conduit à la mise sur pied de deux importantes études de phase III (PACCE et CAIRO2) dont les objectifs étaient de comparer l'efficacité et l'innocuité d'une combinaison de bévacizumab et de chimiothérapie cytotoxique avec ou sans anti-EGFR en première intention de traitement [65, 72]. Des conclusions similaires ont été démontrées à l'effet qu'un tel régime en première intention de traitement augmente significativement l'incidence de toxicités inacceptables sans améliorer l'issue de la maladie.

5.3. Innocuité des anti-EGFR

Selon les données des deux études de phase III répertoriées, le cétuximab et le panitumumab en monothérapie sont généralement bien tolérés. Malgré le fait que près de 90 % des patients ont présenté des toxicités cutanées, 75 % de celles-ci étaient de grade 1 ou 2. Le rash cutané, décrit comme une

éruption de type acné papulo-pustuleuse au tronc et au visage, était la toxicité cutanée la plus fréquente. Les études de Jonker *et al.* et de Van Cutsem *et al.* ont rapporté un rash cutané de grade 3 ou plus chez 12 % et chez 1 % des patients traités avec le cétuximab et le panitumumab, respectivement [22, 36]. Puisque l'étude de Van Cutsem *et al.* ne donnait pas de détails sur les critères ayant servi à l'évaluation du rash cutané, la comparabilité entre les résultats demeure limitée. Une méta-analyse sur l'utilisation des anti-EGFR dans le traitement du cancer colorectal a rapporté une incidence de rash cutané de grades 3 et 4 de l'ordre de 15 % et un risque relatif global d'en développer environ 50 fois plus élevé lorsqu'un anti-EGFR était utilisé [92]. Les autres effets indésirables de grade 3 ou 4 observés ont été l'infection sans neutropénie (seulement pour le cétuximab), la confusion, la douleur et l'hypomagnésémie. Globalement, moins d'effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été rapportés avec le panitumumab qu'avec le cétuximab. Comparativement aux meilleurs soins de soutien, l'augmentation de l'incidence des effets indésirables est demeurée faible.

L'étude BOND a rapporté que le cétuximab en combinaison avec l'irinotécan comparativement au cétuximab seul a augmenté de façon significative l'incidence de neutropénie et de diarrhée [32]. Par contre, aucune augmentation significative de l'incidence de rash cutané de grade 3 ou 4, en lien avec l'ajout de l'irinotécan, n'a été observée. Ces observations ont été corroborées par les données de l'étude MABEL [28]. La diarrhée est un effet indésirable prévisible associé à l'irinotécan [93]. À cet égard, une revue systématique évaluant les risques et les bénéfices de l'utilisation de l'irinotécan seul en deuxième intention de traitement pour un cancer colorectal avancé a démontré une incidence de diarrhée sévère variant entre 15 % et 36 % [94].

5.4. Qualité de vie

Dans un contexte de maladie avancée et pour laquelle les options thérapeutiques s'amenuisent, le maintien d'une bonne qualité de vie devient primordial. Ensemble, le patient et le médecin traitant doivent évaluer les traitements possibles en tenant compte des bénéfices et des toxicités potentiels. L'utilisation de questionnaires destinés aux patients contribue grandement à renseigner le médecin sur leur état de santé global.

Chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique ayant reçu plusieurs traitements précédents, l'utilisation du cétuximab ou du panitumumab a démontré un important gain sur la qualité de vie comparativement aux meilleurs soins de soutien seuls [22, 41-43]. L'étude de Jonker *et al.* a montré que le cétuximab était associé à une moins grande détérioration de la fonction physique (-3,43 contre -13,8) et à un maintien de l'état de santé général (-0,24 contre -18,1) jusqu'à 16 semaines après le début du traitement comparativement aux meilleurs soins de soutien seuls et ce, uniquement chez les patients avec un statut *KRAS* non muté [41]. Van Cutsem *et al.* n'ont rapporté aucune donnée sur l'impact du panitumumab sur la qualité de vie [36]. Toutefois, en excluant les patients décédés avant la 8^e semaine de traitement, Siena *et al.* ont démontré une association importante entre l'absence de progression, le maintien d'une bonne qualité de vie et la prise du panitumumab [42]. Une corrélation significative a également été démontrée entre le dérangement occasionné par les toxicités cutanées et l'amélioration de la qualité de vie, un objectif majeur d'un traitement à visée palliative [44]. En 2010, Odom *et al.* ont rapporté des différences de scores selon les questionnaires FCSI et EQ-5D démontrant une meilleure qualité de vie et contrôle des symptômes en faveur du panitumumab comparativement aux meilleurs soins de soutien seuls chez tous les patients et chez ceux avec un statut *KRAS* non muté [43]. Globalement, l'élément majeur limitant l'appréciation à long terme des bénéfices associés aux anti-EGFR sur la qualité de vie générale réside en la réduction continue de la quantité de données analysées, surtout en raison de la progression de la maladie, du retrait du consentement ou du décès des patients.

5.5. Valeur prédictive et pronostique du rash cutané

L'éruption cutanée associée au cétuximab et au panitumumab, en raison de l'inactivation de la voie de l'EGF, peut être considérée comme un marqueur potentiel de la réponse clinique. En effet, une corrélation entre la sévérité de l'atteinte cutanée et l'amélioration du taux de réponse objective, de la survie sans progression et de la survie globale a été démontrée chez les patients traités avec le cétuximab ou le panitumumab [22, 32, 36]. Cette corrélation a été approfondie par la publication des résultats préliminaires de l'étude EVEREST ayant pour but d'évaluer l'impact d'une augmentation de la dose de cétuximab en fonction de la sévérité du rash cutané observé [95]. Cette étude a démontré que chez les patients avec un rash cutané de grade 1 ou inférieur, l'augmentation de la dose de cétuximab jusqu'à 500 mg/m² par semaine (taux de réponse initial de 13 %) pour induire un rash cutané de grade 2 ou plus, corrélait avec l'augmentation du taux de réponse à un niveau comparable à celui des patients ayant développé un rash de grade 2 ou plus à une dose standard (30 % contre 34 %). L'analyse ultérieure du statut *KRAS* a révélé que seulement les patients de statut *KRAS* non muté pouvaient profiter d'une augmentation de la dose dans le but de provoquer un rash cutané [96]. De plus, chez les patients avec un statut *KRAS* non muté, la sévérité du rash cutané a été corrélée à une meilleure survie sans progression, suggérant que l'atteinte cutanée et le statut *KRAS* sont des facteurs prédictifs indépendants de l'efficacité clinique des anti-EGFR. Malgré que ces données soient préliminaires, l'augmentation des doses de cétuximab ou de panitumumab dans le but de provoquer une réaction cutanée et de fait même, une augmentation de la réponse tumorale chez les patients avec un statut *KRAS* non muté ne répondant pas à la dose standard, pourrait être une approche thérapeutique valable.

5.6. Statut de l'oncogène *BRAF*

La seule étude répertoriée ayant évalué les valeurs prédictives et pronostiques du statut *BRAF* a rapporté un taux de mutation de 4,7 % [55]. Tous les patients avec un statut *BRAF* muté avaient un statut *KRAS* non muté. Une mutation de *BRAF* a réduit considérablement la probabilité de répondre à un anti-EGFR administré seul ou en combinaison avec la chimiothérapie comparativement à un statut *BRAF* non muté (OR = 0,15 [IC 95 % : 0,02-0,51]; p = 0,0012). Les patients avec un statut *BRAF* muté ont également présenté un risque de progression et de mortalité entre 3 et 4 fois plus élevé comparativement aux patients avec un statut *BRAF* non muté. Les meilleures données disponibles concernant l'efficacité d'un anti-EGFR en fonction du statut *BRAF* proviennent des études CRYSTAL, OPUS et CAIRO2, ayant évalué l'ajout du cétuximab à la chimiothérapie en première intention de traitement [69, 97, 98]. Ces études convergent toutes vers le fait qu'un statut *BRAF* muté possède surtout une valeur de mauvais pronostic et que le bénéfice net attribué à la prise du cétuximab est incertain. Ainsi, les preuves actuellement disponibles ne permettent pas, pour l'instant, d'orienter un traitement en fonction du statut *BRAF* ou d'empêcher les patients avec un statut *KRAS* non muté et *BRAF* muté de bénéficier d'une thérapie palliative de troisième intention incluant un anti-EGFR.

6. CONCLUSION

Les données probantes actuellement disponibles ont démontré l'efficacité de l'utilisation du cétuximab et du panitumumab en monothérapie avec des toxicités généralement bien tolérées. En conséquence, ces médicaments devraient être considérés comme des standards pour le traitement de troisième intention ou plus du cancer colorectal métastatique réfractaire à la chimiothérapie. L'utilisation d'un anti-EGFR seul ou en combinaison apporte un bénéfice exclusivement chez les patients avec un statut *KRAS* non muté en termes d'augmentation du taux de stabilisation de la maladie, d'un ralentissement de la progression et d'une amélioration de la survie et de la qualité de vie. De plus, l'utilisation du cétuximab en combinaison avec l'irinotécan chez des patients ayant cessé ce dernier en raison d'une progression et non d'effets indésirables exagérés, demeure une option thérapeutique possible. Les recherches futures dans le domaine de la pharmacogénétique apporteront certainement des éléments nouveaux qui permettront de mieux identifier les patients pouvant bénéficier des anti-EGFR.

7. RECOMMANDATIONS

Considérant les données probantes disponibles à ce jour, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) recommande :

- 1) que l'utilisation du cétuximab en monothérapie soit considérée comme un standard pour le traitement de troisième intention ou plus du cancer colorectal métastatique réfractaire à la chimiothérapie à base d'oxaliplatine et d'irinotécan chez les patients atteints d'une tumeur sans mutation de l'oncogène *KRAS* (recommandation de grade A);
- 2) que l'utilisation du panitumumab en monothérapie soit considérée comme un standard pour le traitement de troisième intention ou plus du cancer colorectal métastatique réfractaire à la chimiothérapie à base d'oxaliplatine et d'irinotécan chez les patients atteints d'une tumeur sans mutation de l'oncogène *KRAS* et ce, sur la base de la très grande similitude entre les deux molécules et l'extrapolation d'un gain de survie globale issue des données disponibles pour le cétuximab (recommandation de grade A);
- 3) que l'utilisation du cétuximab en combinaison avec l'irinotécan soit considérée comme une option pour le traitement de troisième intention ou plus du cancer colorectal métastatique réfractaire à la chimiothérapie à base d'oxaliplatine et d'irinotécan chez les patients atteints d'une tumeur sans mutation de l'oncogène *KRAS* et ayant montré une bonne tolérance à l'irinotécan (recommandation de grade B);
- 4) que l'utilisation du cétuximab ou du panitumumab en monothérapie soit exclue des options pour le traitement de troisième intention ou plus du cancer colorectal métastatique réfractaire à la chimiothérapie à base d'oxaliplatine et d'irinotécan chez les patients atteints d'une tumeur exprimant une forme mutée de l'oncogène *KRAS* (recommandation de grade A).

Les données probantes actuelles ne permettent pas d'exclure l'utilisation d'un anti-EGFR pour le traitement de troisième intention ou plus du cancer colorectal métastatique réfractaire à l'oxaliplatine et l'irinotécan chez les patients de statuts *KRAS* non muté et *BRAF* muté.

8. RÉFÉRENCES

1. Comité directeur de la Société canadienne du cancer: Statistiques Canadiennes sur le Cancer 2011. Toronto: Société canadienne du cancer, 2011.
2. Sasson AR and Sigurdson ER. Surgical treatment of liver metastases. *Semin Oncol* 2002;29(2):107-118.
3. de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, Boni C, Cortes-Funes H, Cervantes A, Freyer G, Papamichael D, Le Bail N, Louvet C, Hendler D, de Braud F, Wilson C, Morvan F and Bonetti A. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(16):2938-2947.
4. Cunningham D and Glimelius B. A phase III study of irinotecan (CPT-11) versus best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer who have failed 5-fluorouracil therapy. *Semin Oncol* 1999;26(1 Suppl 5):6-12.
5. Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, Quinaux E, Couteau C, Buyse M, Ganem G, Landi B, Colin P, Louvet C and de Gramont A. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22(2):229-237.
6. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM and Schmoll HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004;22(7):1209-1214.
7. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R and Kabbinavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2335-2342.
8. Cunningham MP, Essapen S, Thomas H, Green M, Lovell DP, Topham C, Marks C and Modjtahedi H. Coexpression, prognostic significance and predictive value of EGFR, EGFRVIII and phosphorylated EGFR in colorectal cancer. *Int J Oncol* 2005;27(2):317-325.
9. Mendelsohn J and Baselga J. The EGF receptor family as targets for cancer therapy. *Oncogene* 2000;19(56):6550-6565.
10. Townsley CA, Major P, Siu LL, Dancey J, Chen E, Pond GR, Nicklee T, Ho J, Hedley D, Tsao M, Moore MJ and Oza AM. Phase II study of erlotinib (OSI-774) in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2006;94(8):1136-1143.
11. Rothenberg ML, LaFleur B, Levy DE, Washington MK, Morgan-Meadows SL, Ramanathan RK, Berlin JD, Benson AB, 3rd and Coffey RJ. Randomized phase II trial of the clinical and biological effects of two dose levels of gefitinib in patients with recurrent colorectal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23(36):9265-9274.
12. Kuo T, Cho CD, Halsey J, Wakelee HA, Advani RH, Ford JM, Fisher GA and Sikic BI. Phase II study of gefitinib, fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin therapy in previously treated patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5613-5619.
13. Saridaki Z, Georgoulas V and Souglakos J. Mechanisms of resistance to anti-EGFR monoclonal antibody treatment in metastatic colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2010;16(10):1177-1187.
14. U. S. Food and Drug Administration, Cetuximab Approval 2004, <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search DrugDetails>.
15. Santé Canada. Renseignements - avis de conformité. Cetuximab (ErbixMC), 2005, <http://webprod3.hc-sc.gc.ca/noc-ac/info.do?lang=fra&no=7356>, <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp->

- mps/prodpharma/sbd-smd/phase1-decision/drug-med/sbd_smd_2007_erbitux_088225-fra.php#2.
16. Keating GM. Panitumumab: a review of its use in metastatic colorectal cancer. *Drugs* 2010;70(8):1059-1078.
 17. U. S. Food and Drug Administration, Panitumumab Approval 2006, <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>,
 18. Santé Canada. Renseignements - avis de conformité. Panitumumab (Vectibix^{MC}), 2008, <http://webprod3.hc-sc.gc.ca/noc-ac/info.do?lang=fra&no=9464>,
 19. Lievre A, Bachet JB, Le Corre D, Boige V, Landi B, Emile JF, Cote JF, Tomasic G, Penna C, Ducreux M, Rougier P, Penault-Llorca F and Laurent-Puig P. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res* 2006;66(8):3992-3995.
 20. Soulieres D, Greer W, Magliocco AM, Huntsman D, Young S, Tsao MS and Kamel-Reid S. KRAS mutation testing in the treatment of metastatic colorectal cancer with anti-EGFR therapies. *Curr Oncol* 2010;17 (Suppl 1):S31-S40.
 21. Benvenuti S, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, Zanon C, Moroni M, Veronese S, Siena S and Bardelli A. Oncogenic activation of the RAS/RAF signaling pathway impairs the response of metastatic colorectal cancers to anti-epidermal growth factor receptor antibody therapies. *Cancer Res* 2007;67(6):2643-2648.
 22. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcborg JR, Tu D, Au HJ, Berry SR, Krahn M, Price T, Simes RJ, Tebbutt NC, van Hazel G, Wierzbicki R, Langer C and Moore MJ. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007;357(20):2040-2048.
 23. Lenz HJ, Van Cutsem E, Khambata-Ford S, Mayer RJ, Gold P, Stella P, Mirtsching B, Cohn AL, Pippas AW, Azarnia N, Tsuchihashi Z, Mauro DJ and Rowinsky EK. Multicenter phase II and translational study of cetuximab in metastatic colorectal carcinoma refractory to irinotecan, oxaliplatin, and fluoropyrimidines. *J Clin Oncol* 2006;24(30):4914-4921.
 24. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ, Sr., Needle MN, Kopit J and 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):1201-1208.
 25. Shitara K, Yokota T, Takahari D, Shibata T, Ura T, Utsunomiya S, Inaba Y, Yamaura H, Sato Y, Najima M, Kawai H, Tajika M, Sawaki A, Yatabe Y and Muro K. Phase II study of combination chemotherapy with irinotecan and cetuximab for pretreated metastatic colorectal cancer harboring wild-type KRAS. *Invest New Drugs* 2011;29(4):688-693.
 26. Shitara K, Yuki S, Yoshida M, Takahari D, Utsunomiya S, Yokota T, Sato Y, Inaba Y, Tajika M, Kawai H, Yamaura H, Kato M, Yamazaki K, Komatsu Y and Muro K. Phase II study of combination chemotherapy with biweekly cetuximab and irinotecan for wild-type KRAS metastatic colorectal cancer refractory to irinotecan, oxaliplatin, and fluoropyrimidines. *Invest New Drugs* 2010;Dec22.
 27. Garm Spindler KL, Pallisgaard N, Rasmussen AA, Lindebjerg J, Andersen RF, Cruger D and Jakobsen A. The importance of KRAS mutations and EGF61A>G polymorphism to the effect of cetuximab and irinotecan in metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2009;20(5):879-884.
 28. Wilke H, Glynne-Jones R, Thaler J, Adenis A, Preusser P, Aguilar EA, Apro MS, Esser R, Loos AH and Siena S. Cetuximab plus irinotecan in heavily pretreated metastatic colorectal cancer progressing on irinotecan: MABEL Study. *J Clin Oncol* 2008;26(33):5335-5343.
 29. Tahara M, Shirao K, Boku N, Yamaguchi K, Komatsu Y, Inaba Y, Arai T, Mizunuma N, Satoh T, Takiuchi H, Nishina T and Sakata Y. Multicenter Phase II study of cetuximab plus irinotecan in metastatic colorectal carcinoma refractory to irinotecan, oxaliplatin and fluoropyrimidines. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38(11):762-769.

30. Pfeiffer P, Nielsen D, Yilmaz M, Iversen A, Vejlo C and Jensen BV. Cetuximab and irinotecan as third line therapy in patients with advanced colorectal cancer after failure of irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil. *Acta Oncol* 2007;46(5):697-701.
31. Vincenzi B, Santini D, Rabitti C, Coppola R, Beomonte Zobel B, Trodella L and Tonini G. Cetuximab and irinotecan as third-line therapy in advanced colorectal cancer patients: a single centre phase II trial. *Br J Cancer* 2006;94(6):792-797.
32. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, Bets D, Mueser M, Harstrick A, Verslype C, Chau I and Van Cutsem E. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351(4):337-345.
33. Koo DH, Lee JL, Kim TW, Chang HM, Ryu MH, Lee SS, Kim MK, Sym SJ, Lee JS and Kang YK. A Phase II study of cetuximab (Erbix) plus FOLFIRI for irinotecan and oxaliplatin-refractory metastatic colorectal cancer. *J Korean Med Sci* 2007;22 (Suppl):S98-S103.
34. Saltz LB, Lenz HJ, Kindler HL, Hochster HS, Wadler S, Hoff PM, Kemeny NE, Hollywood EM, Gonen M, Quinones M, Morse M and Chen HX. Randomized phase II trial of cetuximab, bevacizumab, and irinotecan compared with cetuximab and bevacizumab alone in irinotecan-refractory colorectal cancer: the BOND-2 study. *J Clin Oncol* 2007;25(29):4557-4561.
35. Souglakos J, Kalykaki A, Vamvakas L, Androulakis N, Kalbakis K, Agelaki S, Vardakis N, Tzardi M, Kotsakis AP, Gioulbasanis J, Tsetis D, Sfakiotaki G, Chatzidaki D, Mavroudis D and Georgoulas V. Phase II trial of capecitabine and oxaliplatin (CAPOX) plus cetuximab in patients with metastatic colorectal cancer who progressed after oxaliplatin-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2007;18(2):305-310.
36. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, Canon JL, Van Laethem JL, Maurel J, Richardson G, Wolf M and Amado RG. 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;25(13):1658-1664.
37. Hecht JR, Mitchell E, Neubauer MA, Burris HA, 3rd, Swanson P, Lopez T, Buchanan G, Reiner M, Gansert J and Berlin J. Lack of correlation between epidermal growth factor receptor status and response to Panitumumab monotherapy in metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16(7):2205-2213.
38. Muro K, Yoshino T, Doi T, Shirao K, Takiuchi H, Hamamoto Y, Watanabe H, Yang BB and Asahi D. A phase 2 clinical trial of panitumumab monotherapy in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2009;39(5):321-326.
39. Hecht JR, Patnaik A, Berlin J, Venook A, Malik I, Tchekmedyian S, Navale L, Amado RG and Meropol NJ. Panitumumab monotherapy in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2007;110(5):980-988.
40. Van Cutsem E, Siena S, Humblet Y, Canon JL, Maurel J, Bajetta E, Neyns B, Kotasek D, Santoro A, Scheithauer W, Spadafora S, Amado RG, Hogan N and Peeters M. An open-label, single-arm study assessing safety and efficacy of panitumumab in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *Ann Oncol* 2008;19(1):92-98.
41. Au HJ, Karapetis CS, O'Callaghan CJ, Tu D, Moore MJ, Zalcborg JR, Kennecke H, Shapiro JD, Koski S, Pavlakis N, Charpentier D, Wyld D, Jefford M, Knight GJ, Magoski NM, Brundage MD and Jonker DJ. Health-related quality of life in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab: overall and KRAS-specific results of the NCIC CTG and AGITG CO.17 Trial. *J Clin Oncol* 2009;27(11):1822-1828.
42. Siena S, Peeters M, Van Cutsem E, Humblet Y, Conte P, Bajetta E, Comandini D, Bodoky G, Van Hazel G, Salek T, Wolf M, Devercelli G, Woolley M and Amado RG. Association of progression-free survival with patient-reported outcomes and survival: results from a randomised phase 3 trial of panitumumab. *Br J Cancer* 2007;97(11):1469-1474.

43. Odom D, Barber B, Bennett L, Peeters M, Zhao Z, Kaye J, Wolf M and Wiezorek J. Health-related quality of life and colorectal cancer-specific symptoms in patients with chemotherapy-refractory metastatic disease treated with panitumumab. *Int J Colorectal Dis* 2010 Dec 29 [Epub ahead of print].
44. Peeters M, Siena S, Van Cutsem E, Sobrero A, Hendlisz A, Cascinu S, Kalofonos H, Devercelli G, Wolf M and Amado RG. Association of progression-free survival, overall survival, and patient-reported outcomes by skin toxicity and KRAS status in patients receiving panitumumab monotherapy. *Cancer* 2009;115(7):1544-1554.
45. Ibrahim EM and Abouelkhair KM. Clinical outcome of panitumumab for metastatic colorectal cancer with wild-type KRAS status: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Med Oncol* 2011 Jan 9 [Epub ahead of print].
46. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M and Barni S. Cetuximab and panitumumab in KRAS wild-type colorectal cancer: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2011;27(6):823-833.
47. Ibrahim EM, Zekri JM and Bin Sadiq BM. Cetuximab-based therapy for metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of the effect of K-ras mutations. *Int J Colorectal Dis* 2010;25(6):713-721.
48. Chuko H, Yeh MK, Chen BJ and Hu KY. Efficacy of cetuximab on wild-type and mutant KRAS in colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *J Med Sci* 2010;30(5):189-198.
49. Qiu LX, Mao C, Zhang J, Zhu XD, Liao RY, Xue K, Li J and Chen Q. Predictive and prognostic value of KRAS mutations in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab: A meta-analysis of 22 studies. *Eur J Cancer* 2010;46(15):2781-2787.
50. Linardou H, Dahabreh IJ, Kanakloupiti D, Siannis F, Bafaloukos D, Kosmidis P, Papadimitriou CA and Murray S. Assessment of somatic k-RAS mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR-targeted agents: a systematic review and meta-analysis of studies in advanced non-small-cell lung cancer and metastatic colorectal cancer. *Lancet Oncol* 2008;9(10):962-972.
51. Khambata-Ford S, Garrett CR, Meropol NJ, Basik M, Harbison CT, Wu S, Wong TW, Huang X, Takimoto CH, Godwin AK, Tan BR, Krishnamurthi SS, Burris HA, 3rd, Poplin EA, Hidalgo M, Baselga J, Clark EA and Mauro DJ. Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2007;25(22):3230-3237.
52. De Roock W, Jonker DJ, Di Nicolantonio F, Sartore-Bianchi A, Tu D, Siena S, Lamba S, Arena S, Frattini M, Piessevaux H, Van Cutsem E, O'Callaghan CJ, Khambata-Ford S, Zalcborg JR, Simes J, Karapetis CS, Bardelli A and Tejpar S. Association of KRAS p.G13D mutation with outcome in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *JAMA* 2010;304(16):1812-1820.
53. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, Simes RJ, Chalchal H, Shapiro JD, Robitaille S, Price TJ, Shepherd L, Au HJ, Langer C, Moore MJ and Zalcborg JR. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008;359(17):1757-1765.
54. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, Juan T, Sikorski R, Suggs S, Radinsky R, Patterson SD and Chang DD. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(10):1626-1634.
55. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, De Schutter J, Biesmans B, Fountzilas G, Kalogeris KT, Kotoula V, Papamichael D, Laurent-Puig P, Penault-Llorca F, Rougier P, Vincenzi B, Santini D, Tonini G, Cappuzzo F, Frattini M, Molinari F, Saletti P, De Dosso S, Martini M, Bardelli A, Siena S, Sartore-Bianchi A, Tabernero J, Macarulla T, Di Fiore F, Gangloff AO, Ciardiello F, Pfeiffer P, Qvortrup C, Hansen TP, Van Cutsem E, Piessevaux H, Lambrechts D, Delorenzi M and Tejpar S. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus

- chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol* 2010;11(8):753-762.
56. Van Cutsem E, Nordlinger B and Cervantes A. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. *Ann Oncol* 2010;21 (Suppl 5):v93-97.
 57. British Columbia Cancer Agency. Cancer management guidelines – Gastrointestinal - 05 Colon/Rectum cancer - 5.5 Management - Palliative treatment. 2008. <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/CancerManagementGuidelines/Gastrointestinal/05.Colon/Management/Palliative.htm>. Consulté en ligne le 8 août 2011.
 58. National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE technology appraisal guidance 118. Bevacizumab and cetuximab for the treatment of colorectal cancer. 2007. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11612/33929/33929.pdf>. Consulté en ligne le 8 août 2011.
 59. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon cancer. Version 3.2011. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf. Consulté en ligne le 8 août 2011.
 60. Allegra CJ, Jessup JM, Somerfield MR, Hamilton SR, Hammond EH, Hayes DF, McAllister PK, Morton RF and Schilsky RL. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy. *J Clin Oncol* 2009;27(12):2091-2096.
 61. Jonker D, Biagi J and Haynes AE. The use of epidermal growth factor receptor inhibitors in advanced colorectal cancer. Committee to evaluate Drugs/Cancer Care Ontario Special Advice Report #8. Juillet 2008. <http://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=14274>. Consulté en ligne le 8 août 2011.
 62. Therasse P, Arbuuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC and Gwyther SG. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(3):205-206.
 63. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M and Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47(1):207-214.
 64. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocakova I, Ruff P, Blasinska-Morawiec M, Smakal M, Canon JL, Rother M, Oliner KS, Wolf M and Gansert J. 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;28(31):4697-4705.
 65. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, Scroggin C, Hagenstad C, Spigel D, Marshall J, Cohn A, McCollum D, Stella P, Deeter R, Shahin S and Amado RG. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(5):672-680.
 66. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, Andre T, Chan E, Lordick F, Punt CJ, Strickland AH, Wilson G, Ciuleanu TE, Roman L, Van Cutsem E, Tzekova V, Collins S, Oliner KS, Rong A and Gansert J. 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;28(31):4706-4713.

67. Peeters M, Price TJ, Hotko YS, Cervantes-Ruiperez A, Ducreux M, Andre T, Strickland A, Wilson G, Tian Y and Gansert JL. Randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFIRI versus FOLFIRI alone as second-line treatment (tx) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Patient-reported outcomes (PRO). Gastrointestinal Cancers Symposium 2010;Abstract 282.
68. Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes RL, Barugel ME, Humblet Y, Cunningham D, Xu F, Gansert JL and Douillard JY. Randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 compared to FOLFOX4 alone as first-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC): PRIME trial 2010 Gastrointestinal Cancers Symposium 2010;Abstract 283.
69. Bokemeyer C, Kohne C, Rougier P, Stroh C, Schlichting M and Van Cutsem E. Cetuximab with chemotherapy (CT) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of the CRYSTAL and OPUS studies according to KRAS and BRAF mutation status. ASCO Annual Meeting 2010;Abstract 3506.
70. Maughan TS, Adams R, Smith CG, Seymour MT, Wilson RH, Meade AM, Fisher D, Madi A, Cheadle J and Kaplan RS. Identification of potentially responsive subsets when cetuximab is added to oxaliplatin-fluoropyrimidine chemotherapy (CT) in first-line advanced colorectal cancer (aCRC): Mature results of the MRC COIN trial. ASCO Annual Meeting 2010;Abstract 3502.
71. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, D'Haens G, Pinter T, Lim R, Bodoky G, Roh JK, Folprecht G, Ruff P, Stroh C, Tejpar S, Schlichting M, Nippgen J and Rougier P. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360(14):1408-1417.
72. Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJ, Schrama JG, Erdkamp FL, Vos AH, van Groeningen CJ, Sinnige HA, Richel DJ, Voest EE, Dijkstra JR, Vink-Borger ME, Antonini NF, Mol L, van Krieken JH, Dalesio O and Punt CJ. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360(6):563-572.
73. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, Donea S, Ludwig H, Schuch G, Stroh C, Loos AH, Zubel A and Koralewski P. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(5):663-671.
74. De Roock W, Piessevaux H, De Schutter J, Janssens M, De Hertogh G, Personeni N, Biesmans B, Van Laethem JL, Peeters M, Humblet Y, Van Cutsem E and Tejpar S. KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann Oncol* 2008;19(3):508-515.
75. Lievre A, Bachet JB, Boige V, Cayre A, Le Corre D, Buc E, Ychou M, Bouche O, Landi B, Louvet C, Andre T, Bibeau F, Diebold MD, Rougier P, Ducreux M, Tomasic G, Emile JF, Penault-Llorca F and Laurent-Puig P. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008;26(3):374-379.
76. Di Fiore F, Blanchard F, Charbonnier F, Le Pessot F, Lamy A, Galais MP, Bastit L, Killian A, Sesboue R, Tuech JJ, Queuniet AM, Paillet B, Sabourin JC, Michot F, Michel P and Frebourg T. Clinical relevance of KRAS mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by Cetuximab plus chemotherapy. *Br J Cancer* 2007;96(8):1166-1169.
77. Frattini M, Saletti P, Romagnani E, Martin V, Molinari F, Ghisletta M, Camponovo A, Etienne LL, Cavalli F and Mazzucchelli L. PTEN loss of expression predicts cetuximab efficacy in metastatic colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 2007;97(8):1139-1145.
78. Yen LC, Uen YH, Wu DC, Lu CY, Yu FJ, Wu IC, Lin SR and Wang JY. Activating KRAS mutations and overexpression of epidermal growth factor receptor as independent predictors in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. *Ann Surg* 2010;251(2):254-260.

79. Prenen H, De Schutter J, Jacobs B, De Roock W, Biesmans B, Claes B, Lambrechts D, Van Cutsem E and Tejpar S. PIK3CA mutations are not a major determinant of resistance to the epidermal growth factor receptor inhibitor cetuximab in metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15(9):3184-3188.
80. Sohn BS, Kim TW, Lee JL, Ryu MH, Chang HM, Kang YK, Park HS, Na YS, Jang SJ, Kim JC and Lee JS. The role of KRAS mutations in predicting the efficacy of cetuximab-plus-irinotecan therapy in irinotecan-refractory Korean metastatic colorectal cancer patients. *Oncology* 2009;77(3-4):224-230.
81. Bibeau F, Lopez-Crapez E, Di Fiore F, Thezenas S, Ychou M, Blanchard F, Lamy A, Penault-Llorca F, Frebourg T, Michel P, Sabourin JC and Boissiere-Michot F. Impact of Fc{gamma}RIIIa-Fc{gamma}RIIIa polymorphisms and KRAS mutations on the clinical outcome of patients with metastatic colorectal cancer treated with cetuximab plus irinotecan. *J Clin Oncol* 2009;27(7):1122-1129.
82. Loupakis F, Ruzzo A, Cremolini C, Vincenzi B, Salvatore L, Santini D, Masi G, Stasi I, Canestrari E, Rulli E, Floriani I, Bencardino K, Galluccio N, Catalano V, Tonini G, Magnani M, Fontanini G, Basolo F, Falcone A and Graziano F. KRAS codon 61, 146 and BRAF mutations predict resistance to cetuximab plus irinotecan in KRAS codon 12 and 13 wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009;101(4):715-721.
83. Lurje G, Nagashima F, Zhang W, Yang D, Chang HM, Gordon MA, El-Khoueiry A, Husain H, Wilson PM, Ladner RD, Mauro DJ, Langer C, Rowinsky EK and Lenz HJ. Polymorphisms in cyclooxygenase-2 and epidermal growth factor receptor are associated with progression-free survival independent of K-ras in metastatic colorectal cancer patients treated with single-agent cetuximab. *Clin Cancer Res* 2008;14(23):7884-7895.
84. Cappuzzo F, Varella-Garcia M, Finocchiaro G, Skokan M, Gajapathy S, Carnaghi C, Rimassa L, Rossi E, Ligorio C, Di Tommaso L, Holmes AJ, Toschi L, Tallini G, Destro A, Roncalli M, Santoro A and Janne PA. Primary resistance to cetuximab therapy in EGFR FISH-positive colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 2008;99(1):83-89.
85. Moroni M, Veronese S, Benvenuti S, Marrapese G, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, Gambacorta M, Siena S and Bardelli A. 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):279-286.
86. Tejpar S. Relationship of efficacy with KRAS status (wild type versus mutant) in patients with irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer (mCRC), treated with irinotecan (q2w) and escalating doses of cetuximab (q1w): The EVEREST experience (preliminary data). *ASCO Annual Meeting 2008;Abstract 4001*.
87. Sartore-Bianchi A, Martini M, Molinari F, Veronese S, Nichelatti M, Artale S, Di Nicolantonio F, Saletti P, De Dosso S, Mazzucchelli L, Frattini M, Siena S and Bardelli A. PIK3CA mutations in colorectal cancer are associated with clinical resistance to EGFR-targeted monoclonal antibodies. *Cancer Res* 2009;69(5):1851-1857.
88. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, De Braud F, Volovat C, Nippgen J, Stroh C, Celik I and Koralewski P. KRAS status and efficacy of first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with FOLFOX with or without cetuximab: The OPUS experience. *ASCO Annual Meeting 2008;Abstract 4000*.
89. Goncalves A, Esteyries S, Taylor-Smedra B, Lagarde A, Ayadi M, Monges G, Bertucci F, Esterni B, Delpero JR, Turrini O, Lelong B, Viens P, Borg JP, Birnbaum D, Olschwang S and Viret F. A polymorphism of EGFR extracellular domain is associated with progression free-survival in metastatic colorectal cancer patients receiving cetuximab-based treatment. *BMC cancer* 2008;8(169):1-11.

90. Finocchiaro G, Cappuzzo F, Jänne PA, Bencardino K, Carnaghi C, Franklin WA, Roncalli M, Crinò L, Santoro A and Varella-Garcia M. EGFR, HER2 and Kras as predictive factors for cetuximab sensitivity in colorectal cancer. ASCO Annual Meeting 2007;Abstract 4021.
91. Xu Y and Villalona-Calero MA. Irinotecan: mechanisms of tumor resistance and novel strategies for modulating its activity. *Ann Oncol* 2002;13(12):1841-1851.
92. Liu L, Cao Y, Tan A, Liao C, Mo Z and Gao F. Cetuximab-based therapy vs noncetuximab therapy in advanced or metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *Colorectal Dis* 2010;12(5):399-406.
93. Fujita K and Sparreboom A. Pharmacogenetics of irinotecan disposition and toxicity: a review. *Curr Clin Pharmacol* 2010;5(3):209-217.
94. Oostendorp LJ, Stalmeier PF, Pasker-de Jong PC, Van der Graaf WT and Ottevanger PB. Systematic review of benefits and risks of second-line irinotecan monotherapy for advanced colorectal cancer. *Anticancer Drugs* 2010;21(8):749-758.
95. Van Cutsem E. Cetuximab dose-escalation in mCRC patients with no or slight skin reactions on standard treatment (EVEREST): Pharmacokinetic and efficacy data of a randomized study. *Gastrointestinal Cancers Symposium 2007;Abstract 237.*
96. Tejpar S, Peeters M, Humblet Y, Gelderblom H, Vermorken JB, Viret F, Glimelius B, Ciardiello F, Kisker O and Van Cutsem E. Dose-escalation study using up to twice the standard dose of cetuximab in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with no or slight skin reactions on cetuximab standard dose treatment (EVEREST study): preliminary data. *Gastrointestinal Cancers Symposium 2006;Abstract 3554.*
97. Kohne C, Rougier P, Stroh C, Schlichting M, Bokemeyer C and Van Cutsem E. Cetuximab with chemotherapy (CT) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC): A meta-analysis of the CRYSTAL and OPUS studies according to KRAS and BRAF mutation status. *Gastrointestinal Cancers Symposium 2010;Abstract 406.*
98. Van Cutsem E, Kohne C, Berry S, Lang I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, Shchepotin I, Maurel J, Peeters M, Cunningham D, Tejpar S, Schlichting M, Zubel A, Celik I, Rougier P and Ciardiello F. 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(15):2011-2019.
99. Cook DJ, Guyatt GH, Laupacis A and Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest* 1992;102(4 Suppl):305S-311S.

ANNEXE I. Niveaux de données probantes et échelle de recommandations traduits de l'ASCO¹

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.

¹Adapté de Cook *et al.*, 1992 [99].

ANNEXE II. Définitions de la réponse clinique

Définition de la réponse clinique selon les critères RECIST et de l'OMS

Paramètres	RECIST [62]	OMS [63]
Méthode d'évaluation	Unidimensionnelle (somme des plus longs diamètres)	Bidimensionnelle (somme des produits des deux plus longs diamètres mesurés perpendiculairement)
Réponse complète	Disparition complète de toutes les lésions, confirmée à 4 semaines	
Réponse partielle	Réduction d'au moins 30 %, confirmée à 4 semaines	Réduction d'au moins 50 %, confirmée à 4 semaines
Maladie en progression	Augmentation d'au moins 20 %; sans documentation antérieure d'une réponse (complète ou partielle) ou d'une maladie stable	Augmentation d'au moins 25 %; sans documentation antérieure d'une réponse (complète ou partielle) ou d'une maladie stable
Maladie stable	Toute variation qui ne rencontre pas les critères d'une réponse partielle ou d'une maladie en progression	

ANNEXE III

Conflits d'intérêts

Aucun conflit d'intérêts n'a été déclaré.