

Cancer colorectal métastatique Etat des lieux des connaissances des anti angiogéniques (Partie 1)

Synthèse

Ce document reprend les avis HAS ainsi que les données relatives aux phases III publiées sur les anti angiogéniques : bévacizumab Avastin[®], aflibercept Zaltrap[®] et régorafénib Stivarga[®].

Bévacizumab Avastin[®]

Les études suivantes sont négatives sur les objectifs principaux :

- Etude de Stathopoulos Oncology 2010 objectif principal OS non atteint
- Etude ITACa de Passardi Annals of Oncology 2015 objectif principal PFS non atteint

En général, les études se limitent très souvent à des patients jeunes (59 à 63 ans de médiane) excepté les études de Stathopoulos (67 ans de médiane), d'ITACa (66 ans) et d'AVEX (76 ans de médiane) alors que la médiane au diagnostic des cancers colorectaux en France est de 74 ans (INCa 2014). De même les patients dans ces études sont en très bon état général excepté ceux de l'étude Stathopoulos (26% de PS=2) et ITACa (18% de PS 2), ce qui correspond donc à des patients peu ou pas symptomatiques concernant leur pathologie tumorale (M Porneuf synthèses de publications). Concernant l'étude Hurwitz, la HAS (2005) ainsi que la communauté scientifique ne reconnaissent pas le protocole IFL administré dans l'étude comme protocole de référence dans le traitement du CCR en 1^{ère} ligne métastatique alors qu'il a pourtant légitimé l'emploi du bevacizumab dans cette indication. Ce sont les protocoles FOLFIRI ou FOLFOX 4 qui sont utilisés en pratique courante et dans cette situation, le bévacizumab n'apporte pas les mêmes résultats. En effet, ceux-ci sont contradictoires en PFS et aucune étude n'est positive en OS en 1^e ligne métastatique (Méta analyses Macedo BMC 2012 Chen Gastro Research and Practice 2014).

Concernant les modalités du traitement dans les études, la proportion de patients qui poursuit bévacizumab en maintenance n'est pas toujours précisé (Hurwitz, Saltz, Stathopoulos), ce qui introduit un biais d'interprétation d'un traitement mal maîtrisé dans ses modalités d'administration.

Le bénéfice en taux de réponse du bévacizumab varie d'une étude à l'autre : 10% dans l'étude Hurwitz, inférieur à 2% dans l'étude de Stathopoulos, sans différence dans l'essai de Saltz et de Passardi. Hors, c'est ce paramètre qui donne des indications pour l'optimisation du traitement en cas de métastasectomie d'emblée limite ou non réalisable en intention curative (chirurgie R0), notamment lorsqu'un seul site métastatique est objectivé chez les patients.

Sur la population globale de ces études, le bénéfice en termes de métastasectomie secondaire n'est pas significatif pour le bras contenant du bévacizumab, avec un gain <3% dans Saltz, un gain nul dans Hurwitz (2%), de 18% dans les 2 bras de l'étude Passardi et non précisé dans les autres études référencées.

Les données de l'étude TML mettent en évidence une petite mais significative amélioration en OS dans l'utilisation du bévacizumab associée à la chimio en 2^e ligne après l'échec du bevacizumab associé à une autre chimio en première intention. Cependant, dans l'analyse de sous-groupe KRAS, l'avantage en OS (objectif principal) est restreint aux patients KRAS sauvage qui reçoivent un anticorps anti-EGFR (76% de la population). L'avantage était donc possiblement lié au traitement de troisième ligne plutôt qu'au bevacizumab comme il n'a pas été observé dans la population de KRAS muté (Passardi Annals of Oncol 2015).

L'étude de Giantonio en 2^e ligne montre que le bévacizumab en monothérapie présente moins de bénéfice que la chimiothérapie seule, par ailleurs cette étude est positive en OS sans que les patients reçoivent un antiangiogénique en 1^e ligne.

Aflibercept Zaltrap®

L'étude Velour est positive en survie globale en 2^e ligne métastatique.

HAS (avis juillet 2013) : des analyses de la survie globale et de la survie sans progression en fonction des facteurs de stratification ont été réalisées. Il a été observé un effet numériquement inférieur sur la survie globale du traitement par ZALTRAP/FOLFIRI chez les patients ayant déjà reçu du bévacizumab : 12.5 mois vs 11.7 (HR=0.862 [0.676-1.1]) en comparaison aux patients n'ayant pas reçu antérieurement du bévacizumab : 13.9 mois vs 12.4 mois (HR=0.788 [0.671 -0.925] sans mise en évidence d'une hétérogénéité de l'effet du traitement (test d'interaction non significatif, p=0,567).

Il n'y a pas de données si protocole à base d'irinotécan administré précédemment.

Régorafénib Stivarga®

HAS (avis mai 2014) Compte tenu d'une activité modeste au prix d'une toxicité importante, il ne peut être proposé que chez des patients préalablement traités par tous les traitements disponibles. De plus dans la mesure où il n'y a pas de donnée chez des patients ayant un statut ECOG > 1, il ne doit être proposé qu'aux patients dont le score de performance est de 0-1.

Conclusion

Malgré un libellé AMM très large pour bévacizumab, il semble que les utilisations du bévacizumab soient validées pour une population restreinte.

La poursuite du bévacizumab en monothérapie après association avec la chimiothérapie n'a pas fait preuve de son efficacité.

Par ailleurs, la poursuite d'un anti-angiogénique en 2^e ligne avec une chimiothérapie différente de la première ligne demeure une option mais pas un paradigme. D'autres études sont nécessaires.

La Société Européenne d'Oncologie Médicale valide très récemment une échelle de magnitude de bénéfice clinique (ESMO-MSCE) de 1 à 5 et conclut pour bévacizumab : 3 pour étude Hurwitz, 2 pour Giantonio et 1 pour TML. De même l'ESMO conclut au score 1 pour aflibercept Velours et 1 pour régorafénib Correct.

I Tableaux récapitulatif des études cliniques phase III randomisées

Résultats : bras expérimental versus bras contrôle

Objectif principal

p non significatif ou non précisé

Hazard Ratio supérieur ou égal à 0.80

Bévacizumab Avastin® Phase III randomisées	Age PS	ORR %	PFS (mois)	OS (mois)	Toxicité (grade 3/4)
1ère ligne métastatique					
AVF 2107g Hurwitz NEJM04 Contrôlée en double aveugle N = 813 ITT IFL+ bévacizumab (5 mg/kg J1/J15) vs IFL + placebo <i>Données non ajustées sur la durée moyenne de traitement</i>	Age moyen 59 <i>Intervalle non précisé</i> 99.6% PS 0-1 0.5% PS 2 Fonctions organes principaux normales	44 vs 34% p = 0,0036 Durée méd : 10,4 vs 7,1 m HR=0.62 p=0.001	10.6 vs 6.2 HR=0,54 IC95% [0.45-0.66] p<0.0001	20.3 vs 15.5 HR= 0.66 IC95% [0.54-0.81] p<0,0001	84.9 % vs 74 % p<0,01 (HAS 2005 Hypertension grade 3 : 11% vs 2.5% p<0.01
N016966 Saltz JCO 2008 N = 1401 ITT Xélox + béva (7.5 mg/kg J1/J21) ou FOLFOX4 +béva (5 J1/J 15) vs Xélox ou FOLFOX4 + placebo	Age moyen 60 (19-82) 100% OMS 0 ou 1	47 vs 49% Odd R=0.90 IC 97.5% [0.71-1.14] P=0.31 Durée méd : 8,45 vs 7,4 m HR=0.82 p=0.0307	9,4 vs 8 HR=0,83 IC97.5% [0.72-0.95] p=0,0023 NS dans le groupe FOLFOX	21,3 vs 19,9 HR=0,89 p=0,0769	21% vs 15% p non précisé
Stathopoulos Oncology 10 N=222 ITT Unicentre Irinotécan + 5 FU+ béva (7.5 mg/kg J1/J21) vs Irinotécan + 5FU	Age médian 67 (45-82) 74% OMS 0 ou 1 26% OMS 2	Pas de RC. Réponses partielles : 36% vs 35% NS		22 vs 25 <i>survie inférieure dans bras beva</i> HR non précisé p = 0.1391	Toxicité hémato : pas de différence. HTA : 20,2% et protéinurie 6,1 % bras A vs 0 bras B

AVEX Cunningham Lancet 13 multicentrique, ouverte Patients de + 70 ans N=280 Capé/Béva 140 pat (7,5 mg/kg tous les 21 j) vs Capé 140 pat 1 ^{ère} ligne	Age median 76 (70–87) <75 years 39% ≥75 years 61% 91% OMS 0 ou 1 7% OMS 2 1% inconnu	19,3 vs 10% P=0.042	9,5 vs 5,1 HR=0.53 p < 0,001	20,7 vs 16,8 HR=0.79 p=0.182	Toxicité grade 3-4 : 60% dans bras beva vs 40%. Effets sérieux : 14% vs 8%. Décès toxiques dus au traitement : 4% vs 3%
ITACa Passardi Annals 15 prospective multicentrique (Italie) N= 376 FOLFIRI ou FOLFOX4 + Béva (5mg/kg) vs FOLFIRI ou FOLFOX	Age median 66 (34–83) 81.8% OMS 0 18.2% OMS 1-2	50.6 vs 50% p=0.865	9,6 vs 8,4 HR 0.86 IC 95% [0.7–1.07] p=0.182	20.8 vs 21.3 HR =1.13 IC 95% [0.89–1.43] p= 0.317	Fatigue grade 3 : 10 vs 3% p=0.031 Hémorragies : 17 vs 4.6% p=0.0001 HTA : 27.8 vs 10% p<0.0001
2^{ème} ligne métastatique					
ECOG E3200 Giantonio JCO 2007 Ouvvert N=829 FOLFOX4 + bévacizumab (10 mg/kg J1/J15) vs FOLFOX4 vs beva seul (bras arrêté)	Age médian 62 (21-85) 95.8 % PS 0-1 4.2% PS 2	22,2% vs 8,6% <i>HR non précis</i> p<0,0001 Durée méd: 6,2 vs 6 mois NS	7,3 vs 4,7 HR=0.61 p<0,0001	12.9 vs 10,8 HR = 0.75 p=0,0011	75.3% vs 61% <i>p non précisé</i> 4 sur 6 perforations digestives surviennent après le 1 ^{er} cycle
Étude TML (ML18147) Bennouna Lancet 2013 N=819 Béva (2,5 mg/kg J1/J8) + chimio standard (N=409) vs chimio standard (410)	Age médian 63 (27-84) 95% OMS 0 ou 1 5% OMS 2		5,7 vs 4.1 HR 0,68 IC 95% [0.59–0.78] p<0,0001	11,2 vs 9,8 HR 0,81 IC 95% [0.69–0.94] p=0,0062	12% vs 6% <i>p non précisé</i>

Afibercept Zaltrap [®] Phase III randomisée		ORR	PFS (mois)	OS (mois)	Toxicité (grade 3/4)
2^{ème} ligne métastatique					
VELOUR Van Cutsem et al. JCO 2012 Double aveugle. ITT N=1226 Afibercept (4 mg/kg J1/J15) /FOLFIRI , vs placebo /FOLFIRI J1/J15	Age médian 61 (21-82) 98 % PS 0 ou 1 2% PS 2	19.8%vs11,1% <i>HR non précis</i> p=0,0001	6.9 vs 4.67 HR=0.758 p<0,0001	13,5 vs 12 HR=0.817 p=0.0032 Si beva reçu en 1 ^{ère} ligne : 12.5 vs 11.7 HR=0.862 (0.676-1.1) et test interaction p=0.567	83,5% vs 62% <i>p non précisé</i>

Régorafénib Stivarga [®] Phase III randomisée					
CORRECT (ou étude 14387) Grothey A et al, Lancet 2013 Double aveugle N=760 Régorafénib (160 mg/j j1/j22) + soins de support vs placebo + soins de support. Cycle J1/J29	Age médian 61 (54-67) 100% PS 0 ou 1	Pas de réponse complète RP : 1 vs 0,4% <i>HR non précisé</i> p=0,188432 Stabilisation maladie: 42,8 vs 14,5%	1,9 vs 1,7 (gain absolu de 6 j) HR=0,494 p<0,00001	6,4 vs 5 HR=0.774 p=0,005178	54% vs 16% <i>p non précisé</i>

III-Etat des lieux des connaissances des antiangiogéniques

Bévacizumab Avastin®

Indication AMM

- **07 2005** Traitement de première ligne chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique, en association à une chimiothérapie intraveineuse 5-fluorouracile/acide folinique avec ou sans irinotécan (Hurwitz NEJM 04).

Posologie : bévacizumab : 5 mg/kg /14 jours et irinotécan : 180 mg/m²/14 jours

- **02 2008** Avastin (bévacizumab) est indiqué chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique, en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, chez les patients adultes atteints de cancer colorectal métastatique (Giantonio JCO 2007 RCP 02 2008).

Posologie : 5 mg/kg ou 10 mg/kg de poids corporel administré une fois toutes les 2 semaines, soit à la posologie de 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg administré une fois toutes les 3 semaines, en perfusion intraveineuse.

Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à la progression de la maladie sous-jacente ou toxicité inacceptable.

Etudes ayant conduit à l'AMM

AVF 2107g Hurwitz N Engl J Med 2004. Etude d'enregistrement

Promoteurs : Genentech

Conflits d'intérêt des auteurs : la plupart a reçu des honoraires par Genentech

Objectif principal : OS

Randomisations stratifiées selon : centre, PS (0 vs1) tumeur primitive (colon vs rectum) et nb de sites méta (1 vs >1).

15,5% des patients avaient reçu précédemment une radiothérapie et 28,4% une chimiothérapie.

Bévacizumab 5 mg/kg J1/J15

IFL : bolus 5FU 500 mg/m² bolus IV à J1 J8 J15 J22, acide folinique 20 mg/m², irinotécan 125 mg/m² par sem pendant 4 semaines sur 6.

3^e bras initialement prévu : bévacizumab + 5FU + acide folinique (arrêté car pas d'évènement indésirable grave dans le bras IFL + bévacizumab selon de comité indépendant du suivi des données).

La comparaison du bras FU LV + bévacizumab vs IFL + placebo étudiée dans JCO 2005 par Hurwitz ne montre pas de différence significative en survie globale (18.3 vs 15.1 mois HR=0.82 p=0.25). Il est également précisé dans cette étude que plus de patients sont décédés dans les 60 jours après la randomisation dans le bras FU LV + bévacizumab (3.0% vs 5.5%).

Pas de cross over dans le bras IFL + placebo

Poursuite possible du bévacizumab poursuivi association avec IFL si patient en réponse complète et toxicité inacceptable de la chimio ou en 2^e ligne après progression sous l'association selon le patient.

Les patients assignés à un traitement contenant bévacizumab qui n'avaient pas de signes de maladie progressive à la fin de la période d'étude de 96 semaines pourraient continuer à recevoir bévacizumab dans une étude d'extension séparée. Cependant, le nombre de patients qui poursuit bévacizumab en monothérapie après association n'est pas précisé.

Durée médiane du traitement : 40.4 semaines IFL + béva vs 27.6 semaines IFL + placebo

La dose d'irinotécan reçue est similaire dans les 2 groupes (73 à 78%)

Les données ne sont pas ajustées en fonction de la durée moyenne de traitement.

Les résultats en fonction des sous groupes spécifiques ne sont pas exposés : âge, sexe, race, ECOG, tumeur primitive, chimio adjuvante ou pas, durée de la maladie métastatique, nombre de sites métastatiques, années écoulées depuis le diagnostic de cancer colorectal, radiothérapie au préalable ou pas, résection tumeur primitive, taux albuminémie, de phosphatase alcaline, et de LDH.

Les thérapeutiques ultérieures ne sont pas suffisamment détaillées, notamment concernant l'utilisation anti-EGFR, ce qui ne permet pas d'affirmer que le bénéfice en survie globale n'est pas lié à une différence de prise en charge ultérieure après la 1^e ligne métastatique.

Perforation digestive (six patients : 1,5%) uniquement dans le bras bévacicumab
Saignement post-opératoire et retard de cicatrisation (chez quatre parmi les 40 patients ayant subi une intervention chirurgicale pendant le traitement par bévacicumab+IFL).
Hémorragies : les épistaxis ont été les événements hémorragiques les plus fréquents dans le groupe traité par bevacizumab +IFL (35,3% contre 10,2%).
Les arrêts de traitement pour effets indésirables ont été comparables entre les deux groupes : 8,4% sous bevacizumab +IFL contre 7,1% sous IFL seul.

HAS avis 08 06 2005

Le mode d'administration du 5-FU en bolus (dans le schéma IFL) n'est pas de pratique courante en Europe où l'on préfère l'administration du 5-FU en perfusion continue type FOLFIRI (5FU 400 mg/m² iV bolus puis perfusion de 600 mg/m² J1, J2, / AF : 200 mg/m² à J1, / Irinotécan : 180 mg/m² J1, les 3 produits sont administrés toutes les 2 semaines), dont l'efficacité semble légèrement supérieure et dont le profil de tolérance est différent comme cela est suggéré dans une analyse comparative indirecte entre deux études (Saltz LB, Douillard JY, et al., Oncologist.2001;6(1):81.

Dans une étude de phase II, AVASTIN en association à une chimiothérapie 5FU + acide folinique, la médiane de survie globale (critère principal) n'a pas différé entre les deux groupes : 16,6 mois sous FUFOL associée à AVASTIN et 12,9 mois sous FUFOL seul. La survie sans progression a été prolongée de 3,7 mois dans le groupe AVASTIN. Kabbinavar JCO 2005.

D'après les résultats des essais, AVASTIN devrait avoir un impact modéré sur la morbi-mortalité associée aux cancer colo-rectaux métastatiques. Cependant, compte tenu du contexte particulier de réalisation des essais, la transposabilité des données des essais à la pratique clinique n'est pas assurée. En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité AVASTIN mais cet intérêt est faible.

SMR important ASMR II

Concernant le statut KRAS, l'étude rétrospective de Hurwitz publiée en 2009 révèle que sur les 813 patients de l'étude princeps, le statut KRAS n'a pu être obtenu que chez 230 patients soit 28% d'entre-eux, et la publication de Hurwitz sur la population KRAS sauvage, se contente de calculer la survie sans progression (SSP) et la survie globale (OS) pour affirmer le bénéfice statistique du bévacicumab sans même vérifier en préalable si les 2 bras de ce petit nombre de patients (85 *versus* 67) restent comparables (tableau 2). Dans les conditions de cette étude, aucune conclusion valide ne peut donc être affirmée validant l'efficacité ou non du bévacicumab selon le statut tumoral KRAS dans le cancer colorectal métastatique (Porneuf M *Synthèses de publications*)

ECOG E3200 Giantonio JCO 2007 2^e ligne métastatique

Promoteur : Public Health Service Grants; the National Cancer Institute, National Institutes of Health; and the Department of Health and Human Services.

"The contents of this article are solely the responsibility of the authors and do not necessarily represent the official views of the National Cancer Institute.

Conflits d'intérêt des auteurs : la plupart a reçu des honoraires par Genentech

Objectif principal : OS

Randomisations stratifiées selon : radiothérapie au préalable et ECOG

Patient prétraités au préalable par chimio à base d'irinotécan

Bévacicumab 10 mg/kg J1/J15

FOLFOX-4 J1 J15 : oxaliplatine : 85 mg/m² IV au jour 1, acide folinique : 200 mg/m² IV J1 et J2, 5-FU : 400 mg/m² suivis par 600 mg/m² IV J1 et J2.

HAS avis 4 mars 2009 :

Le groupe Avastin monothérapie a été arrêté, aux vues des résultats d'une analyse intermédiaire ayant montré une survie globale inférieure à celle des groupes ayant reçu un traitement à base de chimiothérapie.

Les résultats présentés sont ceux d'une analyse finale ayant concerné 585 patients des groupes Avastin + FOLFOX et FOLFOX seul à l'issue de la survenue de 525 décès. On ne dispose pas de données de Qualité de vie dans cette étude.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité AVASTIN dans cette extension d'indication. **SMR important**

AVASTIN en association au protocole FOLFOX-4 apporte une **ASMR mineure (niveau IV)** en termes d'efficacité par rapport au protocole FOLFOX-4 administré seul.

En conclusion : le bénéfice de l'association de 2.1 mois de survie est à pondérer car suivi court (médiane de suivi de 28 mois) et sur-toxicité notable (+14% de grade 3-4). L'adjonction du bévacizumab 10 mg/kg au FOLFOX4 augmente le risque de neuropathie grade 3-4 de 80% (16.3% vs 9.2%) versus FOLFOX4 seul.

Il n'y a pas de relecture en aveugle des réponses au traitement par des investigateurs indépendants (*M Porneuf Synthèses de publications*)

Autres études publiées

NO16966 1^e ligne Saltz JCO 2008 et Cassidy British J of Cancer 2011 (mise à jour des résultats NO16966)

1^e période : FOLFOX 4 vs XELOX (N=634)

Puis 2^e période : ajout du bévacizumab ou placebo (N=1401)

Conflicts d'intérêt des auteurs : la plupart a reçu des honoraires par Genentech

FOLFOX 4 : oxaliplatine : 85 mg/m² IV au jour 1, acide folinique : 200 mg/m² IV au jour 1 et 2, 5-FU : 400 mg/m² suivis par 600 mg/m² IV au jour 1 et 2.

XELOX = Oxaliplatine 130 mg/m² puis capecitabine 1000 mg/m² 2 fois par jour 14 jours sur 21

Objectif principal PFS (de la randomisation à la 1^e documentation de progression ou le décès)

Objectifs secondaires : PFS on treatment (*tient compte uniquement des progressions ou décès ayant lieu dans les 28 jours à partir de la dernière dose de traitement sinon le patient est censuré pour revenir à la date de la dernière nonprogression connue*) OS, ORR, durée de la réponse, TTP

Résultats

Objectif principal : PFS médiane 9.4 mois chimio + béva vs 8 mois chimio + placebo HR=0,83 IC97.5% (0.72-0.95) p=0,0023

Une analyse en sous-groupes prévue au départ ne montre pas de bénéfice significatif à l'adjonction du bevacizumab dans le bras FOLFOX, alors que ce bénéfice est significatif dans le bras XELOX.

Sous groupe FOLFOX4 HR = 0.89 IC97.5% (0.73-1.08) p=0.1871

Sous groupe XELOX : HR = 0.77 IC97.5% (0.63-0.94) p=0.0026

Objectifs secondaires :

PFS on treatment 10.4 mois vs 7.9 mois HR=0,63 IC97.5% (0.52-0.75) p<0,0001

Sous groupe FOLFOX4 HR = 0.65 IC97.5% (0.48-0.78) p<0,0001

Sous groupe XELOX : HR = 0.61 IC97.5% (0.63-0.94) p=0.0026

Métastasectomie : 8.4% vs 6.1%

Xelox est non inférieur à Folfox en termes de survie sans progression. Il y a nettement plus de diarrhée de grade 3-4 dans le bras XELOX, mais moins de neutropénies et de neutropénies fébriles.

La mise à jour des données montre que XELOX est semblable au FOLFOX-4, confirmant l'analyse primaire de SSP (Cassidy, BJC 2011).

HAS avis 4 mars 2009 :

Contrairement à l'étude d'enregistrement (étude AVF 2107g4) analysée en 2005, cette étude n'a pas confirmé le gain de survie (qui était de 5 mois) observé après adjonction d'Avastin à la chimiothérapie chez les patients en première ligne de traitement du cancer colorectal.

La commission prend acte de ces données et réévaluera Avastin lors de l'examen des spécialités indiquées dans le traitement du cancer colorectal métastatique.

Étude de Stathopoulos Oncology 2010

Bévacizumab 7.5 mg/kg J1/J21

5FU 500 mg/m², acide folinique 200 mg/m², irinotécan 135 mg/m² J1 J21

8 cycles

Pas de maintenance de bevacizumab

Résultats : objectif principal OS non atteint

Médiane de survie dans le bras **bévacizumab : 22 mois** (95% CI: 18.1–25.9) versus bras B sans bévacizumab : **25 mois** (95% CI: 18.1–31.9) p value = 0.1391.

Étude TML (ML18147) Bennouna J. Lancet Oncol. 2013

Promoteurs : Hoffmann-La Roche

Conflits d'intérêt des auteurs : la plupart ont reçu des honoraires de H La Roche.

Objectif principal

Initialement : survie sans progression (étude initiée par AIO en 2006) puis changement en OS (étude reprise par Roche en 2008)

Changement de stratification en cours d'étude ce qui modifie les analyses statistiques.

Dans étude AIO : stratifications selon : base de chimiothérapie reçue à la 1^e ligne et score Köhne (0-2 vs 3 et 4).

Après le transfert Roche, les stratifications sont les suivantes : base de chimiothérapie reçue à la 1^e ligne, PFS de 1^e ligne (≤ 9 mois *versus* > 9 mois), temps depuis la dernière dose de bévacizumab reçue (≤ 42 jours *versus* > 42 jours) et PS (0 ou 1 *versus* 2).

Ceci suppose une randomisation rétrospective dans le groupe des patients AIO.

Critères d'évaluation exploratoire prévus : OS, PFS et traitements reçus selon le statut KRAS

HR fixé à 0.77 pour OS

Objectifs secondaires : PFS, ORR, survie globale depuis la 1^e ligne de traitement, tolérance et PFS on treatment (*tient compte uniquement des progressions ou décès ayant lieu dans les 28 jours à partir de la dernière dose de traitement sinon le patient est censuré pour revenir à la date de la dernière non progression connue*)

Bévacizumab 2.5 mg/kg équivalent semaine

Chimiothérapies utilisées : AIO-IRI, FOLFIRI (16%), CAPIRI ou XELIRI, FUFOX, FOLFOX4, FOLFOX6, CAPOX, XELOX et autres (12%).

Résultats :

Survie globale améliorée à partir de la 2^e ligne (randomisation) : 11,2 mois *vs* 9,8 mois, HR 0,81 et $p=0,0062$ (HR attendu au départ de 0.77).

Survie sans progression améliorée : 5,7 mois *vs* 4.1 mois, HR 0,68 et $p<0,0001$

Les taux de réponses objectives sont particulièrement bas : 5% dans le bras bévacizumab *vs* 3% dans le bras chimiothérapie seule.

La médiane de survie globale à partir de la 1^e ligne de traitement n'est pas significative 23.9 mois dans le bras bévacizumab *vs* 22.5 mois dans le bras chimio HR =0.90 IC95% [0.77–1.05] $p=0.17$

69% de chimio ultérieure dans le bras bévacizumab dont 11% de bévacizumab et 68% de chimio ultérieure dans le bras chimio dont 12% de bévacizumab.

L'analyse prévue en sous groupes montre que la médiane de survie globale n'est plus significative si :

- PS > 0
- 1^e PFS (1^e ligne) ≤ 9 mois

Les patients âgés de plus de 65 ans n'ont pas de bénéfice en survie globale (analyse confortée par O Bouché ESMO 2012)

En conclusion :

A réserver aux patients PS 0 et ayant antérieurement répondu à une 1^{ère} ligne de chimiothérapie métastatique contenant du bévacizumab (PFS 1^{ère} ligne métastatique > 9 mois)

L'analyse prévue montre que la survie globale et la PFS sont significatives chez les patients non mutés RAS dont 70% d'entre-eux ont reçus un anti-EGFR après la 2^e ligne métastatique.

AVEX Étude randomisée de phase III (Cunningham D., et al. The Lancet Oncology Volume 14, No. 11, p1077–1085, October 2013)

Evaluer de façon prospective l'efficacité et l'innocuité du bévécizumab précisément chez les patients âgés (≥ 70 ans) atteints d'un CCRm en 1^{ère} ligne de traitement.

280 patients (140/140): capecitabine (1000 mg/m² per os 2/j pendant 14 jours) vs capécitabine (même dose bras seul) + bévécizumab (7.5 mg/kg en IV à J1) toutes les 3 semaines.

Objectif principal : PFS

Randomisations stratifiées selon : PS et origine géographique

Résultats : Différence significative en PFS en faveur du bras combiné (9.1 mois vs 5.1 mois avec $p < 0.0001$) mais pas en OS (20.7 mois vs 16.8 mois avec $p = 0.18$) avec une sur-toxicité grade 3-4 du bras bévécizumab de 14% vs 8% et 4% de décès en rapport avec le traitement (vs 3%)

Etude ITACa Passardi A. Annals of Oncology 2015

Promoteur : Institut Scientifico Romagnolo Per lo Studio e la Cura dei Tumori et Agence italienne du médicament AIFA.

Conflit d'intérêt des auteurs : pas de conflit d'intérêt

Objectif principal : OS puis amendement en 2011 car recrutement insuffisant et changement d'objectif principal en PFS

Stratifications : centre, régime de chimio, statut KRAS

376 patients randomisés (60% FOLFOX4 et 40% FOLFIRI)

Les durées médianes de traitement sont de 6 mois (24 semaines)

Arm A beva + CT 176 patients : 12 cycles de chimio (1-43)

Arm B CT 194 patients : 11.5 (1-28)

45 patients reçoivent la maintenance bévécizumab avec médiane de 6 cycles (1-30)

18% des patients bénéficie d'une métastasectomie dans le bras avec ou sans bévécizumab

Résultats : Aucune différence significative entre les 2 bras de traitement pour la survie sans progression (PFS)

• majoration des effets secondaires dans le bras avec bévécizumab (HTA, protéinurie, saignements, thrombose et asthénie) dont 2% de décès toxique

• Aucune conclusion statistique valable possible à partir de l'étude des critères secondaires puisque l'étude statistique du critère principal (PFS) est négative (Kane The Oncologist 2008)

=> l'intérêt en 1^{ère} ligne métastatique de l'association bévécizumab + chimiothérapie optimale (FOLFOX ou FOLFIRI) reposé (Porneuf M)

Des recherches supplémentaires sont justifiées afin de mieux identifier la population cible.

CAIRO 3

Etude de phase III randomisée (Simkens LHJ Lancet 2015)

Promoteurs : Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG)

Conflits d'intérêt des auteurs : non connu

ITT

CAPOX bévécizumab 6 cycles en induction puis pause (bras A) ou entretien (Bras B) capé (625 mg/m² deux fois/j tous les jours) + bévécizumab (7.5 mg/kg J1/J22) jusqu'à progression (SSP1) et réintroduction CAPOX/beva jusqu'à progression (SSP2).

Objectif principal

Survie sans progression : **SSP2** et SSP2 devenait SSP1 en cas de non réintroduction CAPOX-béva.

Stratification : chimio adjuvante (0 vs 1), réponse initiale (SD vs RP vs RC), PS (0 vs 1), LDH (N vs >N), centre

Résultats :

Suivi médian de 48 mois

SSP2 médiane était de 8,5 (bras A) versus 11,7 mois (bras B) ($P < .0001$; adjusted HR = 0.64; 95% CI, 0.53-0.76).

SSP1 médiane était de 4,1 mois (bras A) versus 8,5 mois (bras B) ($P < .0001$; adjusted HR = 0.39; 95% CI, 0.33-0.48)

Le délai jusqu'à 2^e progression : 13,9 (bras B) versus 11,1 mois (bras A) (HR = 0,68; IC₉₅ : 0,57-0,82 ; $p < 0,00001$)

Survie globale pas significativement différente 21.6 mois dans le bras maintenance contre 18,1 mois dans le bras arrêt (HR : 0,89 ; $p = 0,22$).

Qualité de vie maintenue pendant le traitement d'entretien et n'était pas inférieur à la qualité de vie des patients du bras observation.

Remarques :

Après les 6 cycles d'induction, les patients pouvaient être en réponse, en stabilité ou en progression (population hétérogène)

Pas de bras capécitabine seule.

Etude positive sur le critère principal avec un gain médian de 3 mois de survie sans progression (PFS2) mais sans bénéfice significatif sur la survie globale (OS) et au prix d'une sur-toxicité grade 3-4 de 26%

Mais : durée traitement induction 4 ou 6 mois (cf. essai optimox 2) ?

bénéfice du traitement d'entretien est-il dû au bévacizumab, à la capécitabine ou aux deux ?

Résultats à confirmer par d'autres études.

Dans les sous-groupes prévus par la stratification initiale, pas de bénéfice significatif en PFS2 si chimiothérapie adjuvante antérieure, maladie uniquement stabilisée ou dosage de LDH élevé

Méta analyses Macedo BMC 2012 Chen Gastro Research and Practice 2014

Six essais, totalisant 3060 patients, ont été analysés par **Macedo**. Il y avait un avantage à utiliser bévacizumab pour la survie globale (OS) et la survie sans progression (PFS) (HR = 0,84; IC: de 0,77 à 0,91; $P < 0,00001$ et HR = 0,72; IC: 0,66 à 0,78; $P < 0,00001$, respectivement). **Cependant, l'hétérogénéité des résultats était très élevée** pour ces 2 paramètres et les analyses en sous-groupes orientaient le bénéfice en OS avec le bévacizumab à la seule association avec des protocoles à bases d'irinotécan. Le sous-groupe de 5FU en perfusion ne démontrait pas de bénéfice en PFS ni en OS. Concernant la toxicité, des taux plus élevés de grades 3-4 hypertension, de saignements, des événements thromboemboliques et protéinurie étaient constamment observés avec le bévacizumab, conduisant à une augmentation des interruptions de traitement (HR = 1,47; $p = 0,0004$).

Conclusions: Le bévacizumab a une efficacité dans le traitement de première ligne du cancer colorectal avancé, mais les données actuelles sont insuffisantes pour soutenir l'efficacité dans tous les schémas, en particulier les schémas à base de 5FU en perfusion, comme le FOLFIRI et le FOLFOX.

Ceci est repris par **Chen** qui ajoute un essai à la méta-analyse précédente : 7 essais totalisant 3436 patients. L'auteur insiste sur la controverse des résultats et démontre que le bévacizumab n'apporte pas de bénéfice clinique en OS avec les chimiothérapies les plus utilisées en 1^e ligne métastatique (HR = 0,89; IC à 95% = 0,78 à 1,02; $P = 0,08$; HR = 0,93; IC à 95% = 0,83-1,05; $P = 0,24$). A contrario de ces résultats concernant l'OS, l'adjonction de bévacizumab démontre un bénéfice statistique significatif pour la PFS plus particulièrement dans les combinaisons de chimiothérapies de première ligne les plus utilisées (HR = 0,84; IC à 95% = 0,75 à 0,94; $P = 0,002$). Et les analyses de sous-groupe objectivent que seuls les protocoles à base de capécitabine en tire bénéfice. **Les auteurs concluent que cette méta-analyse montre que l'ajout de bévacizumab aux schémas FOLFOX / FOLFIRI / XELOX pourrait ne pas être bénéfique en termes de survie globale contrairement à la PFS à l'exception du sous-groupe des traitements à base de capécitabine.**

Les auteurs suggèrent que d'autres études sont nécessaires pour explorer les associations avec le bévacizumab

Analyses de Toxicité dans les études

En termes de toxicité, et en nous limitant volontairement à l'évaluation du risque de toxicité sévère, c'est-à-dire grade 3 ou 4, la « sur-toxicité » relative à l'adjonction du bévacizumab par rapport au bras contrôle varie de 5 à 11%, mais n'est étonnamment pas précisé en termes de toxicité globale grade 3-4 dans une étude sur 2 (4, 7, 9). Pourtant les patients sont les premiers intéressés par les risques encourus de leurs thérapeutiques, et cette partie essentielle des publications n'est pas à notre avis suffisamment explicite. De plus, aucune étude n'a précisé, pour les patients symptomatiques (PS 1) s'il y avait un bénéfice ou non dans le bras bévacizumab versus le bras contrôle en terme de rapidité de réduction des symptômes liés au cancer, ce que les patients sont pourtant en droit de demander, et ce qui est donc à contrebalancer avec les risques d'effets secondaires induits par ce même médicament à l'heure du choix éclairé patient-médecin (Porneuf M)

Considérations statistiques

L'importance du critère principal statistique, a vu progressivement au fil du temps la « survie globale » (OS) de l'étude initiale d'Hurwitz (2,3) se voir substituée au profit de la « survie sans progression » (SSP), sauf encore une fois pour la dernière étude de Stathopoulos (9). En effet, le critère de survie globale comme critère statistique principal présente plusieurs inconvénients pour les investigateurs : il prolonge la durée de l'étude de façon notable, il impose de contrôler le risque de cross-over ultérieur, il nécessite d'évaluer l'impact possible des traitements administrés de la 2ème à la 6ème ligne thérapeutique parfois. Toutefois l'allongement de la survie globale est un critère bien plus parlant pour les patients et bien plus objectif pour leurs médecins que la survie sans progression, rappelant pour certains le débat ancien sur la notion de bénéfice en taux de réponse hors situation de curabilité potentielle. Il est pourtant probable qu'une augmentation de la SSP sans pour autant d'augmentation d'OS n'a que peu d'intérêt pour un patient peu ou pas symptomatique, au prix de surcroît d'un risque d'effets secondaires indésirables majorés. Il est donc nécessaire de pouvoir s'assurer que le bénéfice en survie globale n'est pas lié à une différence de prise en charge ultérieure après la 1ère ligne métastatique, ce que ne permet pas d'affirmer de manière certaine l'étude d'Hurwitz (2) qui montre un bénéfice en survie de près de 5 mois, puisque les thérapeutiques ultérieures ne sont pas détaillées, notamment concernant l'utilisation d'anti-EGFR ou la poursuite éventuelle de bévacizumab de façon concomitante à la chimiothérapie. Il est vrai que l'étude négative en survie globale de Stathopoulos (9) n'est pas plus précise sur ce dernier point, avec donc les mêmes incertitudes *in fine*. (Porneuf M)

Aflibercept Zaltrap®

Indication AMM

Traitement des adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) résistant ou ayant progressé après un traitement à base d'oxaliplatine, en association avec la chimiothérapie irinotécan/5-fluorouracile/acide folinique (FOLFIRI) Van Cutsem JCO 2012

Posologie : 4 mg/kg J1 J15

Etudes ayant conduit à l'AMM

Velour

Promoteurs : Sanofi (ClinicalTrials.gov : NCT00561470)

Conflits d'intérêt des auteurs : intérêt financier

Objectif principal : OS

Stratification : PS, bévacizumab antérieur

Etude statistique supplémentaire : Interactions entre le traitement et chaque sous-groupe ont été testés (une valeur $p > 0,1$ indique l'absence de preuves de l'hétérogénéité de l'effet du traitement à travers les sous-groupes pour chaque facteur).

aflibercept 4 mg/kg IV sur 60 min toutes les 2 semaines

irinotécan 180 mg/m² sur 90 min à J1, I-LV 400 mg/m² ou 200 mg/m² sur 2 h à J1, 5FU 400 mg/m² en bolus à J1, 5FU 2400 mg/m² en perfusion continue sur 46h

Déséquilibre de répartition initiale des patients avec atteinte péritonéale (3% de plus bras FOLFIRI seul) soit 20 patients contribuant statistiquement à favoriser la survie du bras avec aflibercept (médiane de survie statistiquement < 1 an si présence d'une carcinose péritonéale)
3 semaines de médiane de traitement en plus par FOLFIRI dans le bras aflibercept (Porneuf M)

Toxicité :

Sur une médiane de traitement de 21 semaines (bras A) et 18 semaines (Bras B)

Bras A : 83% toxicité grade 3-4 dont 37% de neutropénies (6% fébrile), 19% de diarrhée, 17% d'asthénie, 14% de mucite, 8% évènement thromboembolique, 19% HTA, 3% d'hémorragie, protéinurie 8% grade 3-4 et 1% de perforations GI (? décès toxiques et 27% d'arrêt définitif du traitement pour toxicité)

Bras B : 62% toxicité grade 3-4 dont 29% de neutropénies (3% fébrile), 8% de diarrhée, 11% d'asthénie, 5% de mucite, 6% évènement thromboembolique, 12% HTA, 1.7% d'hémorragie, protéinurie 1% grade 3-4 et 1% de perforations GI (? décès toxiques et 12% d'arrêt définitif du traitement pour toxicité)

Commentaires sur l'essai (Porneuf M) :

Etude significative sur le critère principal, la survie globale (SG) de 1.4 mois mais :

- déséquilibre de répartition initiale des patients avec atteinte péritonéale (3% de plus bras FOLFIRI seul) soit 20 patients contribuant statistiquement à favoriser la survie du bras avec aflibercept (médiane de survie statistiquement < 1 an si présence d'une carcinose péritonéale)
- 3 semaines de médiane de traitement en plus par FOLFIRI dans le bras aflibercept
- Pas de bénéfice significatif en survie globale (SG) si traitement antérieur par bevacizumab
- 21% de toxicité grade 3-4 en plus dans le bras aflibercept

HAS (avis juillet 2013)

Des analyses de la survie globale et de la survie sans progression en fonction des facteurs de stratification ont été réalisées. Il a été observé un effet numériquement inférieur sur la survie globale du traitement par ZALTRAP/FOLFIRI chez les patients ayant déjà reçu du bévacizumab : 12.5 mois vs 11.7 (HR=0.862 [0.676-1.1]) en comparaison aux patients n'ayant pas reçu antérieurement bévacizumab : 13.9 mois vs 12.4 mois (HR=0.788 [0.671 -0.925] sans mise en évidence d'une hétérogénéité de l'effet du traitement (test d'interaction non significatif, p=0,567).

Des analyses de la survie globale et de la survie sans progression selon le score de performance PS ECOG ont été également réalisées. Le hazard ratio de la survie globale a été de 0,77 (IC 95% : [0,64 - 0,93]) pour l'indice de performance ECOG 0, et de 0,87 (IC 95% : [0,71 - 1,06]) pour l'indice de performance ECOG 1.

Le hazard ratio de la survie sans progression a été de 0,76 (IC 95% : [0,63 - 0,91]) pour l'indice de performance ECOG 0 et de 0,75 (IC 95% : [0,61 - 0,92]) pour l'indice de performance ECOG 1.

Des analyses rétrospectives excluant les patients dont la maladie a progressé au cours ou dans les 6 mois suivant la fin du traitement adjuvant selon le traitement antérieur avec bévacizumab ou non, sont proposées dans le dossier. Elles sont de nature exploratoire et ne seront pas décrites dans ce document. On ne dispose pas de donnée de qualité de vie. L'efficacité selon la mutation KRAS au niveau de la tumeur est inconnue (non recherchée dans le protocole).

La fréquence des arrêts de traitement pour évènement indésirable a été de 26,8% dans le groupe ZALTRAP+FOLFIRI versus 12,1% dans le groupe placebo + FOLFIRI.

Les évènements indésirables de grade 3 ou 4 ont été observés chez 83,5% des patients du groupe ZALTRAP/FOLFIRI versus 62,5% dans le groupe placebo/FOLFIRI. Les principaux évènements de grade 3 ou 4 survenus avec une fréquence plus élevée dans le groupe ZALTRAP/FOLFIRI que dans le groupe comparateur ont été : diarrhée (19,3% versus 7,8%), une hypertension (19,3% versus 1,5%), une asthénie (16,9% versus 10,6%), une stomatite et ulcération (13,7% versus 5%), et une déshydratation (4,3% versus 1,3%).

Régorafénib Stivarga®

Indication AMM

Stivarga® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal (CCR) métastatique qui ont été traités antérieurement ou qui ne sont pas éligibles aux traitements disponibles, notamment une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, un traitement par anti-VEGF et un traitement par anti-EGFR

Posologie : 160 mg/j (4cps) pendant 21 jours, repos 7 jours. J1J29

Etude ayant conduit à l'AMM

CORRECT

Promoteurs : Bayer (NCT0103323)

Conflits d'intérêt des auteurs : la plupart a reçu des honoraires

Objectif principal : OS

Stratification : origine géographique, traitement antérieur ou non ciblant VEGF

Régorafénib : 160 mg/j pendant 21 jours et 7 jours de repos.

Régorafénib + soins de support (Bras A) vs Placébo + soins de support (Bras B)

Commentaires sur l'essai : avis HAS mai 2014

La démonstration de l'efficacité a été réalisée lors d'une seconde analyse intermédiaire prédéfinie, ce qui a conduit à interrompre l'étude pour positivité du critère principal d'efficacité.

L'évaluation de la qualité de vie a suggéré une absence de différence entre les deux groupes.

L'analyse des principales caractéristiques des patients n'a pas permis d'identifier de facteurs prédictifs de réponse au traitement.

L'incidence globale des événements indésirables graves considérés comme liés au traitement a été plus élevée dans le groupe régorafénib (11,8% et 3,6% dans le groupe placebo).

Les principaux événements indésirables les plus fréquemment observés ($\geq 10\%$ de différence) avec régorafénib par rapport au placebo ont été : fatigue (63 % vs 46%), syndrome main-pied (47,0% vs 7,5%), diarrhée (43% vs 17%), perte de poids (32% vs 11 %), dysphonie (32 % vs 6 %) , hypertension (30 % vs 8 %), rash cutané ou desquamation (29% vs 5%), mucite ou stomatite (29% vs 5 %), fièvre (28 % vs 15%), hyperbilirubinémie (20% vs 9%), hémorragies (20% vs 7%) et infections (25% vs 14 %).

Compte tenu d'une activité modeste au prix d'une toxicité importante, il ne peut être proposé que chez des patients préalablement traités par tous les traitements disponibles. De plus dans la mesure où il n'y a pas de donnée chez des patients ayant un statut ECOG > 1, il ne doit être proposé qu'aux patients dont le score de performance est de 0-1.

Au vu des données disponibles, issues d'un essai en double aveugle de supériorité versus placebo chez ces patients prétraités montrant notamment, une amélioration modeste de la survie globale et de la survie sans progression (respectivement de 1,4 mois et 6 jours) ainsi qu'une stabilisation de la maladie plus fréquente au prix d'une toxicité non négligeable, il n'est pas attendu de cette spécialité d'impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie.

Commentaires sur l'essai (Porneuf M) :

Augmente la médiane de survie globale (OS) de 1.4 mois en x^{ème} ligne chez les patients PS 0 ou PS 1 en impasse thérapeutique et ce quel que soit le sous-groupe de patients (KRAS muté ou sauvage)

- Ajustements ou interruptions transitoires de doses de régorafénib fréquentes (76%) par rapport au protocole initial => rester attentif ++ aux effets secondaires et au vécu des patients
- Correspond à 10% de chance supplémentaire d'être en vie 6 mois après le début du traitement versus placebo au prix d'une toxicité grade 3-4 majorée de 40% versus placebo
- Taux de réponse nul (1%) mais bon % de contrôle de la maladie (41%) conduisant à proposer ce traitement préférentiellement à un stade encore peu ou pas symptomatique
- Médiane de PFS faible (<2 mois) et durée médiane de stabilisation de la maladie de 2 mois devant conduire à rechercher une solution à suivre rapidement (génotypage pour protocole AcSé par exemple ou inclusion dans un essai thérapeutique)

IV Experts Forum digestif ayant validé ce document et conflits d'intérêts

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

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

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

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

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

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

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

Pr **C Riché** Pharmacologue CHU Brest : aucun

V Bibliographie

Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, Van Cutsem E, Von Moos R, Viéitez JM, Bouché O, Borg C, Steffens CC, Alonso-Orduña V, Schlichting C, Reyes-Rivera I, Bendahmane B, André T, Kubicka S, on behalf of the ML18147 Study Investigators. *Lancet Oncol* 2013 ; 14 : 29-37.

Bouché O C. Steffens2, T. André3: Efficacy and safety of treatment with bevacizumab (BEV) +chemotherapy (CT) beyond first progression in patients (PTS) with metastatic colorectal cancer (MCR) previously treated with BEV + CT: age subgroup analysis from a randomized phase III Intergroup study STUDY (ML18147) *Annals of Oncol ESMO 2012 A559P*

Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Rittweger K, Gilberg F, Saltz L : XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results. *Br J Cancer*. 2011 Jun 28;105(1):58-64. doi: 10.1038/bjc.2011.201. Epub 2011 Jun 14.

Chen YX, Yang Q, Kuang JJ, Chen SY, Wei Y, Jiang ZM,1 and Xie D : Efficacy of Adding Bevacizumab in the First-Line Chemotherapy of Metastatic Colorectal Cancer: Evidence from Seven Randomized Clinical Trials. *Gastroenterology Research and Practice* Volume 2014, Article ID 594930, 8 pages.

Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al : A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: The European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Annals of Oncology Advance Access published May 30, 2015*

Cunningham D, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Ocvirk J, Shin DB, Jonker D, Osborne S, Andre N, Waterkamp D, Saunders MP; AVEX study investigators. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14 : 1077-85.

Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1539-44.

Goldstein et al. First- and Second-Line Bevacizumab in Addition to Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer: A United States-Based Cost-Effectiveness Analysis *J Clin Oncol* 2015 (April) VOL 33 NUMBER 10

Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004 ;350:2335-42

Hurwitz H, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, Holmgren E, Hambleton J, Novotny WF, and Kabbinavar F. Bevacizumab in Combination With Fluorouracil and Leucovorin: An Active Regimen for First-Line Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3502-08.

INCa Les cancers en France Édition 2014

Kabbinavar F. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer *J Clin Oncol*. 2005 May 20;23(15):3502-8

Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht JR, Mass R, Perrou B, Nelson B, Novotny WF.

Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol*. 2005 Jun 1;23(16):3697-705. Epub 2005 Feb 28.

Kane RC The Clinical Significance of Statistical Significance *The Oncologist* 2008;13:1129-1133

Macedo LT, Andre Bacellar da Costa A, Deeke Sasse L and A : Addition of bevacizumab to first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis, with emphasis on chemotherapy subgroups *BMC Cancer* 2012, 12:89

Masi G, Salvatore L, Boni L et al : Continuation or reintroduction of bevacizumab beyond progression to first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final results of the randomized BEBYP trial *Ann Oncol* (2015) 26 (4): 724-730 first published online January 18, 2015 doi:10.1093/annonc/mdv012.

Passardi A, Nanni O, Tassinari D, Turci D, Cavanna L, Fontana A, Ruscelli S, Mucciarini C, Lorusso V, Ragazzini A, Frassinetti GL, Amadori D. Effectiveness of bevacizumab added to standard chemotherapy in metastatic colorectal cancer: final results for first-line treatment from the ITaCa randomized clinical trial. *Ann Oncol*. 2015 Mar 3. pii: mdv130

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

Saltz LB, Douillard JY, Pirotta N, Alakl M, Gruia G, Awad L, Elfring GL, Locker PK, Miller LL. Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin for metastatic colorectal cancer: a new survival standard. *Oncologist*. 2001;6(1):81-91.

Saltz LB et al. Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin-Based Chemotherapy As First-Line Therapy in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol* 2008 (April) 26:2013-19

Saltz LB. Can Money Really Be No Object When Cancer Care Is the Subject?, *J Clin Oncol* 2015 (April) VOL 33 NUMBER 10

Simkens LH, Van Tinteren H, May A et al: Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet*. 2015 Apr 7. pii: S0140-6736(14)62004-3.

Stathopoulos GP, Batziou C, Trafalis D, Koutantos J, Batziou S, Stathopoulos J, Legakis J, Armakolas A. Treatment of colorectal cancer with and without bevacizumab: a phase III study. *Oncology*. 2010;78(5-6):376-81.

Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R et al : Addition of Aflibercept to Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Improves Survival in a Phase III Randomized Trial in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Previously Treated With an Oxaliplatin-Based Regimen. *J Clin Oncol* 2012, 30:3499-3506