

CETUXIMAB

Tractament del càncer de colorectal metastàtic (CCRm) k-ras wild

Informe per la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l'Institut Català d'Oncologia

Data 15/09/08

Informe complementari de nova indicació d'un fàrmac ja aprovat.

Fàrmac ja inclòs en GFT per al tractament de:

- *Càncer colorectal avançat 2^a/3^a línia, avaluat i analitzat per la CFT el 28/10/04 (Acta 2004_03)*
- *Càncer cap i coll localment avançat per la CFT 08/03/08 (Acta 2007_02)*

2.- SOL.LICITUD I DADES DEL PROCÉS D'AVALUACIÓ

Justificació de la sol.licitud: Nova indicació inclosa en la Guia Terapèutica de l'ICO

PER AL TRACTAMENT MÈDIC I RADIOTERÀPIC DEL CÀNCER COLORECTAL

Dins de la guia, en el tractament de la malaltia metastàsica, s'han diferenciat 3 situacions:

- A) Metàstasis hepàtiques resecable
- B) Metàstasis irresecables però potencialment resecables
- C) Metàstasis no resecables

I en aquesta guia s'inclou la utilització de cetuximab en les situacions B) i C).

Respecte a la situació B) Metàstasis irresecables però potencialment resecables s'inclou cetuximab en la Guia en combinació amb FOLFIRI o amb FOLFOX en 1^a línia en malalts amb KRAS wild o tipus natural segons el següent esquema:

B) METÀSTASIS IRRESECABLES PERÒ POTENCIALMENT RESECABLES

Com ja s'ha apuntat prèviament, la resecció quirúrgica completa de les MTS hepàtiques és l'única aproximació terapèutica potencialment curativa, que ofereix beneficis en supervivència a llarg termini als pacients amb CCRm. Lamentablement, només un 10-25% dels pacients amb MTS hepàtiques són candidats a resecció hepàtica (6).

En pacients amb MTS hepàtiques diagnosticades inicialment com a irresecables, la QT és el tractament d'elecció. Tradicionalment, la QT sola en aquest context s'havia administrat amb una finalitat exclusivament pal.liativa, però amb la millora de les taxes de resposta (TR) associades als actuals esquemes de QT, es considera que l'administració de QT té la capacitat de convertir els pacients amb CCRm irresecable en potencialment resecable millorant, per tant, el resultat de l'abordatge terapèutic.

La QT en primera línia de tractament del CCRm ha consistit històricament en esquemes basats en FU, que assolien taxes de resposta d'aproximadament el 20% (6). En diversos AC fase III s'ha demostrat que els nous esquemes de QT basats en FU/LV associat a OX o IRI, i als nous agents biològics (BV i Cetu), permeten obtenir TR d'entre el 22% i el 72% (taula 5). Aquestes superiors TR s'associen indirectament a una major capacitat de la QT sistèmica d'incloure resecabilitat en pacients prèviament considerats irresecables.

...

RECOMANACIÓ

A partir de tota l'evidència disponible, es proposa que els pacients de l'Institut Català d'Oncologia, amb CCRm amb metàstasis irreseccables però potencialment reseccables, després de la seva avaluació per part del Comitè de Cirurgia Hepàtica, siguin tractats amb les combinacions de quimioteràpia que han demostrat major taxa de resposta als assajos clínics en CCRm.

Concretament, es recomana administrar tractament neoadjuvant durant 3 mesos (6 cicles) per aconseguir convertir el pacient en reseccable, i continuar el tractament fins a 6 mesos post cirurgia igual que en el supòsit de malaltia hepàtica reseccable, d'acord amb el següent algoritme:

- Pacients que no han rebut FOLFOX en adjuvència o si >12 mesos d'interval lliure de malaltia post-adjuvència amb quimioteràpia que contingui oxaliplatí:
 - amb KRAS *wild type*: **cetuximab-FOLFOX** (IIB)
 - amb KRAS mutat: **FOLFOX** (IA)
- Pacients que han rebut FOLFOX en adjuvència i <12 mesos d'interval lliure de malaltia post-adjuvència:
 - amb KRAS *wild type*: **cetuximab - FOLFIRI** (IIB)
 - amb KRAS mutat : **bevacizumab - FOLFIRI** (IA)
 - alternativa en pacients amb KRAS mutat i contraindicació a bevacizumab: **FOLFOXIRI** (ús compassiu fins aprovació) (IIB)

Respecte a la situació C) s'indica només la seva utilització en malalts amb KRAS wild o tipus natural en les següents situacions clíniques:

RECOMANACIÓ

- **Si <12 mesos d'interval lliure de malaltia post-adjuvència amb quimioteràpia que contingui oxaliplatí:**
 - 1a línia: **cetuximab-FOLFIRI**
- **Si >12 mesos d'interval lliure de malaltia post-adjuvència o no adjuvència:**
 - 1a línia: - pacients d'alt risc: **cetuximab-FOLFOX**
- **Independent de l'interval lliure de malaltia post-adjuvència amb quimioteràpia que contingui oxaliplatí:**
 - 3a línia:
 - pacients que puguin tolerar irinotecan: **cetuximab-irinotecà** setmanal
 - pacients que no puguin tolerar irinotecan: **cetuximab monoteràpia**

3.- ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT.

Nom genèric: Cetuximab

Nom comercial: Erbitux

Laboratori: Merck Farma i Química

Grup terapèutic. Denominació: Altres citostàtics: Anticossos monoclonals;

Codi ATC:L01XC06

Via d'administració: intravenosa

Tipus de dispensació: Medicament d'Ús Hospitalari

Via de registre: centralitzada (EMEA)

Presentacions i preu		
Forma farmacèutica i dosi	Codi nacional	Cost per unitat (PVL+ IVA)
Erbitux 5 mg/mL vial 20 mL	658752	199,99€

4.- ÀREA D' ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

4.1 Indicacions clíniques formalment aprovades.

Es marca en negreta l'objecta de l'informe tècnic:

- **AEMyPS i EMEA¹ (30/05/2008)**
 - **Tractament de malalts amb càncer colorectal metastàtic amb expressió del EFGR, amb gen KRAS de tipus natural:**
 - **En combinació amb quimioteràpia**
 - **En monoteràpia en aquells pacients en els que ha fracassat el tractament amb oxaliplatí i irinotecà i que no tolerin irinotecà**
 - En combinació amb RT, està indicat en el tractament de pacients amb càncer de cèl·lula escamosa de cap i coll, localment avançat.
- **FDA² (10/2007)**
 - En combinació amb irinotecà, en c. colorectal metastàtic que expressi EFGR en malalts refractaris a quimioteràpia basada en irinotecà
 - En monoteràpia, en c. colorectal metastàtic que expressi EFGR, després de fallida a ambdós règims, amb irinotecà i amb oxaliplatí o en malalts intolerants a règims basats en irinotecà
 - En combinació amb RT, està indicat en el tractament del càncer de cèl·lula escamosa de cap i coll, regional o localment avançat.
 - En monoteràpia, en el tractament de pacients amb càncer de cèl·lula escamosa de cap i coll recurrent o metastàtic, refractari a la teràpia amb platí.

4.2 Posologia, forma de preparació i administració³

Posologia: administrar per via intravenosa, una vegada a la setmana. Iniciar amb una dosi de càrrega de 400 mg/m², i continuar amb dosis setmanals de 250 mg/m².

4.3 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles a l' Hospital.

Dins de la guia, en el tractament de la malaltia metastàsica, s'han diferenciat 3 situacions:

- A) Metàstasis hepàtiques resecable
- B) Metàstasis irreseccables però potencialment resecables
- C) Metàstasis no resecables

Com ja s'ha indicat en aquesta guia s'inclou la utilització de cetuximab en les situacions B) i C).

Respecte a la situació B), Metàstasis irreseccables però potencialment resecables s'inclou cetuximab en la Guia en combinació amb FOLFIRI o amb FOLFOX en 1^a línia en malalts amb KRAS wild o tipus natural.

Per tal d'obtenir informació sobre la QT neoadjuvant òptima que seria d'elecció en el cas de pacients amb CCRm irreseccables però potencialment resecable, cal avaluar les taxes de resposta. De la taula 5 de la Guia. "Estudis on s'avalua el tractament de primera línia del càncer colorectal avançat i/o metastàtic", s'han seleccionat aquells articles que analitzen taxes de resposta i/o capacitat de ressecabilitat de la quimioteràpia corresponent. Cal destacar que les dades de taxes de resecció en aquests assaigs clínics són limitades.

Taula 5. Estudis on s'avalua el tractament de primera línia del càncer colorectal avançat i/o metastàtic (se seleccionen només aquells articles que analitzen taxes de resposta i/o capacitat de ressecabilitat de la quimioteràpia corresponent).

Ref	Estudi	Tipus d'estudi	n	Tractaments	Resultats	Conclusions
7	Goldberg R et al (2004)	Fase III, randomitzat	795 1a línia met	IFL vs FOLFOX4 vs IROX	SLP: 6,9m vs 8,7m vs 6,5m (IFL vs FOLFOX4 HR 0,74 (IC 95% 0,61-0,89) (FOLFOX4 vs IROX HR 0,72 (IC 95% 0,60-0,87) SG: 15m vs 19,5m vs 17,4m (IFL vs FOLFOX4 HR 0,66 (IC 95% 0,54-0,82) (FOLFOX4 vs IROX HR 0,81 (IC 95% 0,66-1,00) TR: 31% vs 45% vs 35%	FOLFOX4 és més ben tolerat que IFL o IROX (tot i taxes superiors de neutropènia i neuropatia sensitiva) i significativament millor en termes d'eficàcia, en 1a línia de CCRm.
8	Colucci G et al (2005)	Fase III, randomitzat	360 1a línia met	FOLFIRI vs FOLFOX4	TR: 31% vs 34% (p=0,60) SLP: 7m vs 7m (P=0,64) SG: 14m vs 15m (P=0,28) Alteracions gastrointestinals: FOLFIRI>FOLFOX4 (p<0,001) Trombocitopènia, tox neurosensorial: FOLFIRI<FOLFOX4 (P<0,0001)	Els 2 tractaments són efectius com a teràpia de 1a línia en el CCR met, i s'associen a tox moderada, sense diferències en tox grau ≥3. 9
9	Tournigand C et al (2004)	Estudi GERCOR V308 : fase III, randomitzat	226 1a línia met	mFOLFIRI FOLFOX6 vs FOLFOX6 mFOLFIRI	SLP: 1a línia: 8,5m mFOLFIRI vs 8m FOLFOX6 (p=0,26) 2a línia: 4,2m FOLFOX6 vs 2,5m mFOLFIRI (p=0,003) SG: 21,5 vs 20,6 (p=0,99) TR: 1a línia: 56% mFOLFIRI vs 54% FOLFOX6 (p=ns) 2a línia: 15% FOLFOX6 vs 4% mFOLFIRI (p=0,05)	Les 2 seqüències són igualment efectives, tot i que és especialment important la selecció de la 1a línia, ja que molts pacients no arriben a la 2a: lleuger avantatge per mFOLFIRI FOLFOX6.
10	Hurwitz H, et al (2004)	Fase III, randomitzat	813 1a línia met	IFL+BV vs IFL	SLP: 10,6m vs 6,2m (p<0,001; HR=0,54) SG: 20,3m vs 15,6m (p<0,001; HR=0,66) TR: 44,8% VS 34,8% (P=0,004) Tox grau≥3 : 84,9% vs 74,0% (p<0,01) Hipertensió grau 3: 11% vs 2,3% (p<0,01)	L'addició de BV a la QT basada en FU aporta millores significatives en la supervivència, en el CCRm.
11	Hurwitz H et al (2005)	Fase III, randomitzat	210 1a línia met	RP+BV vs IFL	SLP: 8,8m vs 6,8m (HR=0,86 [IC 95% 0,60-1,24]) SG: 18,3m vs 15,1m (HR de mort=0,82 [IC 95% 0,59-1,15]) TR: 40% vs 37% (p=0,66) Tox grau≥3 : 77,1% vs 81,6% Hemorràgia, hipertensió, proteinúria grau 3: RP+BV>IFL Neutropènia grau≥3: RP+BV<IFL	RP+BV és tan efectiu i ben tolerat com RP+IRI (IFL), en 1a línia de CCRm.

12	Fuchs CS et al (2007)	Fase III, randomitzat	430 + 117 1a línia met	Estudi BICC-C:	Període 1:	SLP: 7,6 m vs 5,9m vs 5,8m (mFOLFIRI vs mIFL: HR=1,51 [IC 95% 1,16-1,97]) (mFOLFIRI vs CapeIRI: HR=1,36 [IC 95% 1,04-1,80]) SG: 23,1m vs 17,6 (p=0,09) vs 18,9m (ns) TR: 47,2% vs 43,3% vs 38,6% (ns)	Inicialment dissenyat per valorar eficàcia i seguretat de 3 règims amb IRI. Més endavant es modifica el protocol per afegir BV a mFOLFIRI i mIFL, i s'atura el braç CapeIRI. mFOLFIRI i mFOLFIRI+BV són superiors als comparadors en termes d'eficàcia i igual de segurs. És més efectiu combinar IRI+BV en un règim de FU en infusió.
				Període 2: mFOLFIRI+BV vs mIFL+BV	Període 2:	SLP: 11,2 m vs 8,3m (ns) SG: > 22,6m vs 19,2m (HR mort=2,34 [IC 95% 1,34-4,12]) TR : 57,9% vs 53,3% (ns)13	
13	Kabbinavar F et al (2005)	Fase II, randomitzat	209 1a línia met	RP+BV vs RP		TR: 26% vs 15,2% (p=0,055) SLP: 9,2m vs 5,5m (HR=0,50 [IC 95% 0,34-0,73]) SG: 16,6m vs 12,9m (HR de mort=0,79 [IC 95% 0,56-1,10]) Tox grau≥3: 87% vs 71% Hemorràgia, hipertensió, proteinúria grau 3: RP+BV>RP	RP+BV aporta beneficis clínics significatius en pacients considerats no candidats a rebre QT de 1a línia amb IRI.
14	Hochster H et al (2008)	2 fase III, randomitzats, oberts, seqüencials	373 1a línia met	Estudi TREE:	TREE-1:	TR: 41% vs 20% vs 27% SLP: 8,7m vs 6,9m vs 5,9m SG: 19,2m vs 17,9m vs 17,2m Tox grau≥3: 59% vs 36% vs 67%	L'addició de BV als règims d'OX/fluoropirimidina és ben tolerat i no canvia el perfil global d'EA en primera línia de CCRm, alhora que assoleix SG mediana de 2 anys aproximadament.
				TREE-2: mateixos esquemes + BV	TREE-2:	TR: 52% vs 39% vs 46% SLP: 9,9m vs 8,3m vs 10,3m SG: 26,1m vs 20,4m vs 24,6m Tox grau≥3: 59% vs 51% vs 56%	
15	Saltz L et al (2008)	Fase III, randomitzat,	1401 1a línia met	CAPOX/FOLFOX 4 ± BV		TR: 47% vs 49% (OR=0,90 [IC 97,5% 0,71-1,14]) BV vs SLP: 9,4m vs 8,0m (HR=0,83 [IC 97,5% 0,72-0,95]) pbo: SG: 21,3m vs 19,9m (HR=0,89 [IC 97,5% 0,76-1,03]) Tox grau≥3: 80% vs 75%	L'addició de BV a la QT basada en OX millora la SLP en primera línia de CCRm, sense millorar la TR.
16	Tabernero J et al (2007)	Fase II	43 1a línia met	Cetu+FOLFOX4		TR: 72% SLP: 12,3m [7,7-15,8] SG: 30m [17,8-33,8] Cetu no incrementa la tox de FOLFOX4	Combinació molt activa i ben tolerada, en 1a línia CCR, que incrementa les taxes de ressectabilitat.
17	Bokemeyer C et al (2007)	Fase II, randomitzat	337 1a línia met	Estudi OPUS: Cetu+FOLFOX4 vs FOLFOX4		TR: 45,6 vs 35,7% Neutropènia, diarrea, leucopènia, rash grau ≥3: Cetu+ FOLFOX4 > FOLFOX4	L'addició de Cetu incrementa la TR en 1a línia de CCR met. Només l'aparició de rash és significativament superior amb Cetu.
18	Van Cutsem E et al (2007)	Fase III, randomitzat	1217 1a línia	Estudi CRYSTAL: Cetu+mFOLFIRI vs mFOLFIRI		TR: 46,9% vs 38,7% (p=0,005) SLP: 8,9m vs 8m (p=0,036) Neutropènia grau≥3: 26,7% vs 23,3%	Cetu+mFOLFIRI redueix el risc relatiu de progressió en aproximadament un 15% i augmenta significativament la TR.

Comentario [h501zmpb1]: Treure?

			met		Diarrea grau≥3: 15,2% vs 10,5% Reaccions dermatològiques grau≥3: 18,7% vs 0,2%	
19	Falcone A et al (2007)	Fase III, randomitzat	244 1a línia met	FOLFOXIRI vs FOLFIRI	TR : 66 vs 41% (p=0,0002) SLP: 9,8m vs 6,9m (HR=0,63 [IC 95% 0,47-0,81]) SG: 22,6m vs 16,7m (HR de mort=0,70 [IC 95% 0,50-0,96]) Neutropènia grau≥3: 50% vs 28% (p=0,0006) Neurotoxicitat perifèrica grau 2-3 : 19% vs 0% (p<0,0001)	FOLFOXIRI millora TR, SLP i SG comparat amb FOLFIRI a expenses d'una major toxicitat

SLP: supervivència lliure de progressió; TR: taxa de resposta; SG: supervivència global; HR: hazard ratio; m: mesos; setm: setmanes; met: metastàtic; tox: toxicitat; ns: no significatiu; QT: quimioteràpia; CCR: càncer colorectal; CCRm: càncer colorectal metastàtic; EA: efecte advers.

FU: 5-fluorouracil; Cape: capecitabina; LV: leucovorin; OX: oxaliplatí; IRI: irinotecan; BV: bevacizumab; Cetu: ceutximab; pbo: placebo.

IFL: IRI+RP; RP: LV+FU bolus setmanals x 6 + 2 setm descans; FOLFOX4: OX dia1+De Gramont; FOLFOX6: OX dia1+De Gramont; De Gramont: LV+FU bolus+infusió FU 22h x2d c/14dies; LVFU2: LV dia1+FU bolus dia1+infusió FU 46h c/14dies; IROX: IRI +OX c/3 setm; Esquema Mayo: LV + FU bolus x 5 dies c/28; FOLFIRI: IRI dia1+De Gramont; mFOLFIRI: IRI dia1+ LVFU2; mIFL: IRI+LV+FU bolus setmanals x 2 + 1 setm descans; CapelRI: IRI dia 1 + Cape x14d c/3setm; bFOL: OX c/2set+LV+FU bolus setmanal x6 +1 setm descans;CAPOX: OX dia1+Cape x14d c/3setm; FOLFOXIRI: IRI dia1 + FOLFOX6.

En la situació C) CCR metastàtic no resecable, s'inclou el cetuximab en les situacions indicades prèviament. La indicació en 2^a i 3^a línia es la que va ser analitzada segons la informació i aprovació realitzada en aquell moment en la reunió de la Comissió Farmacoterapèutica del 20/10/2004 (Acta 2004_03). Dins de la guia s'inclouen modificacions respecte a les decisions preses en aquell moment per evidències addicionals. Respecte a aquesta situació s'inclou a continuació la taula 7 de la Guia, "Estudis on s'avalua línies posteriors de tractament del CCR avançat o metastàtic.

Taula 7 de la Guia, Estudis on s'avalua línies posteriors de tractament del CCR avançat o metastàtic.

Ref	Estudi	Tipus d'estudi	n	Tractaments	Resultats	Conclusions
20	Giantonio BJ et al (2007)	Fase III, randomitzat, obert	829 2a línia met	FOLFOX4+BV vs FOLFOX4 vs BV	TR: 22,7% vs 8,6% (p<0,0001) vs 3,3% SLP: 7,3m vs 4,7m (HR =0,61; p<0,0001) vs 2,7m SG: 12,9m vs 10,8m (HR de mort=0,75; p=0,0011) vs 10,2m Hipertensió, sagnat, vòmits grau≥3: FOLFOX4+BV > FOLFOX4	Pacients que han progressat a QT basada en FU/IRI. L'addició de BV a FOLFOX millora la supervivència en pacients amb CCRm tractats prèviament.
21	Cunningham D et al (2004)	Fase III, randomitzat, obert	329 2a-3a línia met	Cetu+IRI vs Cetu	SLP: 4,1m vs 1,5m (HR=0,54 [IC 95% 0,42-0,71]) SG: 8,9m vs 6,9m (HR=0,91 [IC 95% 0,68-1,21]) TR: 22,9% vs 10,8% (p=0,007) Tox grau≥3: 65,1% vs 43,5% (p<0,001) Neutropènia, diarrea grau≥3: Cetu+IRI > Cetu	Pacients que han progressat a QT basada en IRI. Reducció del 46% del risc de progressió. No aporta diferències en SG. Cetu obté resultats comparables a QT basada en OX, en malaltia refractària a IRI.
22	Jonker et al (2007)	Fase III, randomitzat, obert	572 3a línia met	Cetu vs mTS	TR: 6,6% vs 0% (p<0,0001) SLP: 1,9m vs 1,8m (HR=0,676 [IC 95% 0,568-0,804]) SG: 6,1m vs 4,6m (HR=0,77 [IC 95% 0,64-0,92]) En el subgrup de pacients KRAS <i>wild-type</i> (n=230): SLP: 3,8m vs 1,9m (HR=0,40 [IC 95% 0,30-0,54]) SG: 9,5m vs 4,8m (HR=0,55 [IC 95% 0,41-0,74])	Pacients intolerants o que han progressat a QT basada en IRI i OX. Cetu en monoteràpia en "última línia" per al tractament del CCRm és superior a la mTS. Valida indirectament el braç control de l'AC pivotal (Cunningham et al).
23	Sobrero AF et al (2008)	Fase III, randomitzat, obert	1298 2a línia met	Estudi EPIC: Cetu set+IRI (c/3setm) vs IRI (c/3setm)	TR: 16,4% vs 4,2% (p<0,0001) SLP: 4,0m vs 2,6m (HR=0,692 [IC 95% 0,62-0,78]) SG: 10,7m vs 10,0m (HR=0,975 [IC 95% 0,85-1,11]) Neutropènia grau≥3: 31,8% vs 25,4% En el subgrup de pacients KRAS <i>wild-type</i> (n=192): TR: 10,3% vs 7,4% (p=0,61) SLP: 4,0m vs 2,8m (HR=0,773 [IC 95% 0,57-1,04]) SG: 10,9m vs 11,6m (HR=1,29 [IC 95% 0,89-1,85])	Possible confusió en els resultats de les anàlisis de supervivència ja que el 47% dels pacients del grup IRI van rebre Cetu durant el seguiment Pacients que han progressat a QT basada en FU/OX. Cetu+IRI millora els resultats d'eficàcia i de qualitat de vida respecte IRI sol. S'apunta que pacients Kras mutat responen pitjor a Cetu.

SLP: supervivència lliure de progressió; TR: taxa de resposta; SG: supervivència global; HR: hazard ratio; m: mesos; met: metastàtic; tox: toxicitat; QT: quimioteràpia; CCRm: càncer colorectal metastàtic; mTS: millor teràpia de suport; AC: assaig clínic.

FU: 5-fluorouracil; LV: leucovorin; OX: oxaliplatí; IRI: irinotecan; Cetu: cetuximab; FOLFOX4: OX dia1+De Gramont; De Gramont: LV+FU bolus+infusió FU 22h x2d c/14dies.

5.- AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA.

SITUACIÓ B) DE LA GUIA

B) METÀSTASIS IRRESECABLES PERÒ POTENCIALMENT RESECABLES 1ª línia

5.1. Assaigs clínics disponibles per la indicació clínica avaluada.

Assaigs avaluats

- L'aprovació de la indicació es basa en els assaigs pivotals (informe EPAR EMEA, 30/05/2008)
 - EMR 62 202-013 o CRYSTAL (informe EPAR i 18, Van Cutsem i cols)
 - EMR 62 202-047 o OPCUS (informe EPAR i 17, Bokemeyer i cols)

5.2.a Resultats dels assaigs clínics.

EMR 62 202-013 o CRYSTAL (Van Cutsem i cols)

Disseny: estudi fase III, multicèntric, randomitzat, obert, avaluació de resposta cega

Núm de pacients: 1198 (599 pacients en el grup control i 599 en el grup actiu)

Determinació KRAS: el nº de pacients amb KRAS valorable són 540 (45%), 277 en grup actiu i 263 en grup control. Determinació mutació KRAS per PCR dels codons 12/13.

Tractament grup actiu i tractament grup control:

Grup control: FOLFIRI fins progressió o toxicitat

Grup actiu FOLFIRI + cetuximab (dosi de càrrega de 400 mg/m², seguit de 250 mg/m² setmanals) fins progressió o toxicitat

Criteris d'inclusió: pacients amb càncer colorectal metastàsic amb tumor EFGR+ que reben la QT en primera línia

Tipus d'anàlisi: anàlisi per intenció de tractar (ITT)

Variable principal: supervivència lliure de progressió

Altres variables: resposta tumoral, qualitat de vida (EORTC QLQ-C30), cirurgia amb intenció curativa
Valoració resposta cada 8 setmanes

Resultats

Variable avaluada	FOLFIRI + Cetuximab (n=599)	FOLFIRI (n=599)	Diferències		
			HR/OR	p	NNT
Resultat principal Supervivència lliure progressió (mesos) (IC95%)	8,9 (8,0-9,5)	8 (7,6-9,0)	0,851 (0,726-0,998)	0,0479	
Resultats secundaris					
Taxa de resposta % (n)				0,0038	
- CR	0,5% (3)	0,3% (2)			
- PR	46,4% (278)	38,4% (230)			
- SD	37,4% (224)	46,7% (280)			
- PD	8,8% (53)	9% (54)			
- ORR	46,9% (281)	38,7% (232)			12,2
Cirurgia amb intenció curativa					
- Pacients amb qualsevol cirurgia amb intenció curativa	6% (36)	2,5% (15)	3,01 (1,39-6,49)	0,0034	
- Nº tumor residual post resecció	4,3% (26)	1,5% (9)			

Anàlisi de subgrups: KRAS

<i>Variable avaluada</i>	<i>FOLFIRI + Cetuximab</i>	<i>FOLFIRI</i>	<i>HR</i>
<i>Supervivència lliure progressió (mesos) (IC95%)</i>			
KRAS tipus natural (n=348)	9,9 (8,7-14,6)	7,6 (6,7-9,4)	0,684 (0,501-0,934)
KRAS mutat (n=192)	8,7 (7,4-9,9)	8,1 (7,5-9,4)	1,069 (0,710-1,610)
<i>Variable avaluada</i>	<i>FOLFIRI + Cetuximab</i>	<i>FOLFIRI</i>	<i>NNT</i>
<i>Taxa de resposta (%)</i>			
KRAS tipus natural (n=348)			
- CR	1,2% (2)	0% (0)	
- PR	58,1% (100)	43,2% (76)	
- SD	30,8% (53)	43,8% (77)	
- PD	5,2% (9)	9,1% (16)	
-ORR	59,3% (102)	43,2% (76)	6,2
KRAS mutat (n=192)			
- CR	0% (0)	0% (0)	
- PR	36,2% (38)	40,2% (35)	
- SD	46,7% (49)	46,0% (40)	
- PD	9,5% (10)	8,0% (7)	
-ORR	36,2% (38)	40,2% (35)	-25

FOLFIRI: cada 14 dies, irinotecà (180mg/m2 dia 1)+5FU (400mg/m2 en bolus seguit de 2400mg/m2 infusió 46h) + folínic (400mg/m2 dia 1)

EMR 62 202-047 o OPUS (Bokemeyer i cols)

Disseny: estudi fase II, multicèntric, randomitzat, obert, avaluació de resposta cega

Núm de pacients: 337 (168 pacients en el grup control i 169 en el grup actiu)

Determinació KRAS: el nº de pacients amb KRAS valorable són 233 (69%), 113 en grup actiu i 120 en grup control. Determinació mutació KRAS per PCR dels codons 12/13.

Tractament grup actiu i tractament grup control:

Grup control: FOLFOX4 fins progressió o toxicitat

Grup actiu FOLFOX4 + cetuximab (dosi de càrrega de 400 mg/m², seguit de 250 mg/m² setmanals) fins progressió o toxicitat

Criteris d'inclusió: pacients amb càncer colorectal metastàtic amb tumor EGFR+ que reben la QT en primera línia

Criteris exclusió: tractament previ amb oxaliplatí i QT previa per c. colorectal exloent QT adjuvant amb interval lliure de malaltia>6 mesos

Tipus d'anàlisi: anàlisi per intenció de tractar (ITT)

Variable principal: resposta tumoral

Altres variables: supervivència lliure de progressió, qualitat de vida (EORTC QLQ-C30)

Valoració resposta cada 8 setmanes

Resultats

<i>Variable avaluada</i>	<i>FOLFOX4 + Cetuximab (n=169)</i>	<i>FOLFOX4 (n=168)</i>	<i>Diferències</i>		
			<i>HR/OR</i>	<i>p</i>	<i>NNT</i>
Resultat principal					
<i>Taxa de resposta % (n)</i>					
- CR	1,8% (3)	1,8% (3)			
- PR	44,4% (75)	38,1% (64)			
- SD	38,5% (65)	41,7% (70)			
- PD	10,7% (18)	12,5% (21)			
- ORR	46,2% (78)	39,9% (67)		0,243	--
Resultats secundaris					
<i>Supervivència lliure progressió (mesos) (IC95%)</i>	7,2 (5,6-7,7)	7,2 (6,0-7,8)	0,931	0,6170	

Anàlisi de subgrups: KRAS

<i>Variable avaluada</i>	<i>FOLFOX4 + Cetuximab</i>	<i>FOLFOX4</i>	<i>HR</i>
<i>Supervivència lliure progressió (mesos) (IC95%)</i>			
KRAS tipus natural (n=134)	7,7 (7,1-12,0)	7,2 (5,6-7,4)	0,570 (0,358-0,907)
KRAS mutat (n=99)	5,5 (4,0-7,4)	8,6 (6,5-9,5)	1,830 (1,095-3,056)
<i>Variable avaluada</i>	<i>FOLFOX4 + Cetuximab</i>	<i>FOLFOX4</i>	<i>NNT</i>
<i>Taxa de resposta (%)</i>			
KRAS tipus natural (n=134)			
- CR	3,3% (2)	1,4% (1)	
- PR	57,4% (35)	35,6% (26)	
- SD	31,1% (19)	41,1% (30)	
- PD	4,9% (3)	16,4% (12)	
-ORR	60,7% (37)	37,0% (27)	4,2
KRAS mutat (n=99)			
- CR	0% (0)	4,3% (2)	
- PR	32,7% (17)	44,7% (21)	
- SD	51,9% (27)	36,2% (17)	
- PD	13,5% (7)	10,6% (5)	
-ORR	32,7% (17)	48,9% (23)	-6,2

FOLFOX4: cada 14 dies, oxaliplatí (85mg/m² dia 1)+5FU (400mg/m² en bolus seguit de 600mg/m² infusió 22h dia 1 i 2) + folinic (200mg/m² dia 1 i 2)

SITUACIÓ C) DE LA GUIA

C) METÀSTASIS NO RESECABLES 2^a i 3^a línia

5.1. Assaigs clínics disponibles per la indicació clínica avaluada.

Assaigs avaluats

- L'aprovació de la indicació es basa en els assaigs pivotals (informe EPAR EMEA, 30/05/2008) (veure taula 7)
 - Cunnighma i cols (objecte de l'informe de la CFT 28/10/2004)
 - CA225025 Jonker i cols
 - CA 225006 Sobrero i cols

5.2.a Resultats dels assaigs clínics.

CA 225025 (Informe EPAR i Jonker i cols)

Disseny: estudi fase III, multicèntric, randomitzat, obert
Núm de pacients: 572 (287 pacients en el grup control i 287 en el grup actiu)
Determinació KRAS: el nº de pacients amb KRAS valorable són 188 (33%), 92 en grup actiu i 96 en grup control. Determinació mutació KRAS per PCR dels codons 12/13.
Tractament grup actiu i tractament grup control:
 Grup control: el millor suport (BSC)
 Grup actiu: cetuximab en monoteràpia (dosi de càrrega de 400 mg/m², seguit de 250 mg/m² setmanals) fins progressió o toxicitat

Criteris d'inclusió: pacients amb càncer colorectal metastàtic amb tumor EFGR+ que han rebut prèviament irinotecà, oxaliplatí, fluoropirimidines per malaltia metastàsica o en adjuvència

Tipus d'anàlisi: anàlisi per intenció de tractar (ITT)

Variable principal: supervivència global

Altres variables: PFS, resposta tumoral

Resultats

Variable avaluada	Cetuximab +BSC (n=287)	BSC (n=285)	Diferències		
			HR/OR	p	NNT
Resultat principal Supervivència (mesos) (IC95%)	6,1 (5,4-6,7)	4,6 (4,2-4,9)	0,77 (0,64-0,92)	0,0046	
Resultats secundaris PFS (mesos) IC95%	1,9 (1,8-2,1)	1,8 (1,8-1,9)	0,676	<0,0001	
Taxa de resposta % (n)				<0,0001	
- CR	0% (0)	0% (0)			
- PR	6,6% (19)	0% (0)			
- SD	29,3% (84)	10,2% (29)			
- PD	46,3% (133)	54,4% (155)			
- ORR	6,6% (19)	0% (0)			15,5

Anàlisi de subgrups: KRAS

Variable avaluada	Cetuximab +BSC	BSC	HR
Supervivència (mesos) (IC95%)			
KRAS tipus natural (n=111)	8,0 (7,0-10,1)	5,4 (4,5-7,7)	0,74 (0,479-1,154)
KRAS mutat (n=77)	5,0 (3,8-6,4)	4,0 (3,2-5,8)	0,79 (0,476-1,322)
Variable avaluada	Cetuximab + BSC	BSC	HR
PFS (mesos) IC95%			
KRAS tipus natural	3,6 (2,7-5,4)	1,9 (1,8-2,0)	0,456 (0,301-0,692)
KRAS mutat	1,8 (1,8-1,9)	1,7 (1,6-1,9)	0,877 (0,522-1,391)
Taxa de resposta % (n) ORR			
KRAS tipus natural	14,8% (8)	0%	
KRAS mutat	0%	0%	

CA 225006 (Informe EPAR i o Sobrero i cols)

Disseny: estudi fase III, multicèntric, randomitzat, obert

Núm de pacients: 1298 (650 pacients en el grup control i 648 en el grup actiu)

Determinació KRAS: el nº de pacients amb KRAS valorable són 300 (23%), 146 en grup actiu i 154 en grup control. Determinació mutació KRAS per PCR dels codons 12/13.

Tractament grup actiu i tractament grup control:

Grup control: irinotecà (300-350mg/m² c/21 dies)

Grup actiu: irinotecà+cetuximab (dosi de càrrega de 400 mg/m², seguit de 250 mg/m² setmanals) fins progressió o toxicitat

Criteris d'inclusió: pacients amb càncer colorectal metastàtic amb tumor EFGR+ que han rebut prèviament , oxaliplatí, fluoropirimidines per malaltia metastàsica

Tipus d'anàlisi: anàlisi per intenció de tractar (ITT)

Variable principal: supervivència global

Altres variables: PFS, resposta tumoral

Resultats					
Variable avaluada	Cetuximab +irinotecà (n=648)	Irinotecà (n=650)	Diferències		
			HR/OR	p	NNT
Resultat principal Supervivència (mesos) (IC95%)	10,7 (9,6-11,3)	10,0 (9,1-11,3)	0,98 (0,85-1,11)	ns	
Resultats secundaris PFS (mesos) IC95%	4,0 (3,2-4,1)	2,6 (2,1-2,7)	0,692	<0,0001	
Taxa de resposta % (n)				<0,0001	
- CR	1,4% (9)	0,2% (1)			
- PR	15% (97)	4% (26)			
- SD	45,1% (292)	41,7% (271)			
- PD	26,9% (174)	37,4% (243)			
- ORR	16,4% (106)	4,2% (27)			8,2
Anàlisi de subgrups: KRAS					
Variable avaluada	Cetuximab +irinotecà	Irinotecà	HR		
Supervivència (mesos) (IC95%)					
KRAS tipus natural (n=192)	10,9 (7,8-13,2)	11,6 (9,5-18,6)	1,29 (0,894-1,846)		
KRAS mutat (n=108)	8,4 (6,1-11,0)	10,7 (8,4-14,0)	1,28 (0,813-2,005)		
Variable avaluada	Cetuximab + irinotecà	Irinotecà	HR		
PFS (mesos) IC95%					
KRAS tipus natural	4,0 (2,8-5,4)	2,8 (2,4-3,3)	0,773 (0,572-1,044)		
KRAS mutat	2,6 (1,5-3,6)	2,7 (1,5-2,8)	0,996 (0,668-1,485)		
Taxa de resposta % (n) ORR					
KRAS tipus natural	10,3% (10)	7,4% (7)	34,4		
KRAS mutat	12,2%(6)	5,1%(3)	14,1		

5.2.b Avaluació de la validesa i de l' utilitat pràctica dels resultats –Assaig pivotal

- **Validesa interna.** Limitacions de disseny i/o comentaris:

Es tracta de 4 estudis amb un dissenys molt semblant, obert en tots els casos. La valoració de la resposta és cega, en Crystal i OPUS fet que li dona robustesa a les dades però la progressió es avaluada per l'investigador que no és cec.

En el cas dels estudis Jonker i cols i Sobrero i cols s'utilitza la variable més dura com és supervivència, que no presenta problemes per l'avaluació cega o no.

La variable principal en l'estudi Crystal és més robusta que en Opus, com correspon a un estudi fase III, i encara no es poden valorar dades de supervivència global (veure informe EPAR EMEA).

L'anàlisi de les dades segon mutació o no del KRAS és en si mateix un anàlisi de subgrups en tots els 4 estudis, amb tots els problemes de tipus metodològic que comporta. Si que es pot dir que les característiques basals del grup de malalt que es pot determinar KRAS és similar i homogeni amb la globalitat de malats, però cal recordar que el càlcul de mostra es va fer segons la variable principal per la globalitat de malats.

- **Validesa externa.** Aplicabilitat de l'assaig a la pràctica de l'hospital:

Les dosis emprades i els protocols són les utilitzades en el nostre entorn, fent que el comparador es pugui considerar adequat. L'estudi de Jonker i cols compara amb el millor dels

suports, fet real i plausible en una 3^a línia, però el tractament actiu podria haver estat cetuximab amb irinotecà, com es proposava a l'estudi Cunningham com millor alternativa.

El tipus de pacient inclòs en els estudis són molt similars als de la pràctica diària de l'hospital,

▪ **Rellevància clínica dels resultats:**

Les dades de l'estudi Crystal en el subgrup de malalts amb KRAS wild, amb un increment de la supervivència lliure de malaltia de 2,3 mesos es pot considerar clínicament significativa. També és important en aquesta valoració de rellevància clínica dels resultats, el increment del percentatge de malalts que poden rebre una cirurgia amb intenció curativa, fet que és el que també es ressalta a la Guia ICO en aquesta valoració del fàrmac per malalt potencialment reseccable com decisió en la decisió. Com a impediment es pot indicar que no és té aquest percentatge de cirurgia segons KRAS.

Les dades de l'estudi de Jonker donen suport a la decisió de la comissió del 2004 de l'aprovació de cetuximab en 3^a i posterior línies. A més aquest estudi, amb un disseny més correcte que el de Cunningham (fase III i comparat amb el millor suport) i amb diferències en supervivència global afiancen la utilització de cetuximab en aquesta situació clínica, però en aquest cas amb monoteràpia.

6. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT.

6.1. Seguretat. Assajos clínics comparatius.

En l'informe EPAR es recull tota l'evidència en seguretat aportada pels últims estudis de cetuximab en CCRM, principalment dels estudis CA22025 (Jonker i cols), CA225006 (Sobrero i cols) i EMR 62 202-013 (Crystal).

Les conclusions de l'informe EPAR que pugui aportar dades als informes de la CFT de 2004 i 2007 indiquen:

- Cetuximab té un perfil de seguretat no trivial, que inclou èxits. La majoria de les reaccions tenen a veure amb la seva farmacologia del fàrmac o del fàrmac associat.
- L'alta incidència de reaccions relacionades amb la infusió és notable en aquest anticòs quimèric, poden ser problemàtiques, encara que no hi noves troballes respecte a altres indicacions valorades
- S'observa en els tres estudis disminució dels nivells plasmàtics de magnesi, calci i potassi i increment mig-moderat dels enzims hepàtics.

7. ÀREA ECONÒMICA

7.1. Cost tractament. Cost incremental.

En malalts amb KRAS de tipus natural i en CCRM

SITUACIÓ B) DE LA GUIA

B) METÀSTASIS IRRESECCABLES PERÒ POTENCIALMENT RESECCABLES: en 1^a línia

Característiques comparades amb altres medicaments similars					
Fàrmacs	Cetuximab (Cetu) + FOLFOX	Cetuximab+ FOLFIRI	FOLFOX	FOLFIRI	Bevacizumab +FOLFIRI
Posologia	Cetux 400mg/m ² d ₁ 250mg/m ² c/7d FOLFOX veure 5.2.a	Cetux 400mg/m ² d ₁ 250mg/m ² c/7d FOLFIRI veure 5.2.a	FOLFOX veure 5.2.a	FOLFIRI veure 5.2.a	Beva 5mg/kg/14 dies
Cost tractament* (1.7 m ² de SC o 70kg) 6 mesos	Cetu 21.750€ FOLFOX 1.392€ TOTAL 23.142€	Cetu 21.750€ FOLFIRI 3.033€ TOTAL 24.783€	1.392€	3.033€	Beva 14.926€ FOLFIRI 3.033€ TOTAL 17.959€
Cost incremental			Cetu+FOLFOX VS FOLFOX 21.750€	Cetu+FOLFIRI VS FOLFIRI 21.750€	Beva+FOLFIRI VS Cetu+FOLFIRI** 6.824

*Per €/mg amb preu cost de tots els fàrmacs.

** No hi ha cap assaig clínic comparatiu directe, però es una de les altres alternatives en CCRM 1ª línia

Cost incremental mensual Cetu+FOLFIRI VS FOLFIRI (Ref CRYSTAL)	
Aconseguir 1 mes addicional de supervivència lliure de malaltia	21.750€/ (8,9 - 8) = 24.166 €/ mes addicional
Aconseguir 1 mes addicional de supervivència lliure de malaltia si KRAS wild	21.750€/ (9,9- 7,6) =9.456 €/ mes addicional

Cost eficàcia incremental (CEI) Cetu+FOLFIRI vs FOLFIRI (Ref CRYSTAL)		
VARIABLE	NNT	CEI
Resposta objectiva (%)	12,2	265.350€
Resposta objectiva en KRAS wild (%)	6,2	134.850€

SITUACIÓ C) DE LA GUIA

B) METÀSTASIS NO RESECABLES: en 2ª línia i 3ª línia

Característiques comparades amb altres medicaments similars					
Fàrmacs	Cetuximab (Cetu) + irinotecà	Irinotecà	Cetuximab monoteràpia	Panitumomab	Millor suport
Posologia	Cetux 400mg/m ² d ₁ 250mg/m ² c/7d Irinotecà: 300mg/m ²	300mg/m ²	Cetux 400mg/m ² d ₁ 250mg/m ² c/7d	6mg/kg cada 14 dies	---
Cost tractament* (1.7 m ² de SC) 3 mesos	Cetu 11.555€ Irinotecà 1.427€ TOTAL 12.982€	1.427€	11.555€	10.080€	
Cost incremental		Cetu+Irinotecà vs irinotecà 11.555€	Cetux+BSC vs BSC 11.555€	Panitumomab +BSC vs BSC 10.080€	

*Per €/mg amb preu cost de tots els fàrmacs. Temps de tractament segons PFS promig de tots els estudis

3ª línia

Cost incremental mensual Cetuximab+BSC vs BSC(Ref Jonker i cols)	
Aconseguir 1 mes addicional de supervivència	11.555€/ (6,1- 4,6) =7.703 €/ mes addicional
Aconseguir 1 mes addicional de supervivència si KRAS wild	11.555€/ (8,0- 5,4) = 4.444 €/ mes addicional

2ª línia

Cost incremental mensual Cetuximab + irinotecà vs irinotecà (Ref Sobrero i cols)	
Aconseguir 1 mes addicional de supervivència	11.555€/ (10,7- 10,0) = 16.507€/ mes addicional
Aconseguir 1 mes addicional de supervivència si KRAS wild	11.555€/ (10,9-11,6) = -16.507 €/ mes addicional

9.- BIBLIOGRAFIA.

1. EMEA. European Public Assessment Report. 2008
2. FDA. Center for Drug Evaluation and Research. Medical Review. Erbitux® (cetuximab). Clinical NDA Review , 10/2007
3. Fitxa Tècnica Erbitux
4. Micromedex Drug-Dex, Drug Consults 2008.
5. Web Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Programa MADRE. www.genesis-sefh.net
6. Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE. Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. J Clin Oncol 2005; 23:2038-48.
7. Goldberg R, Sargent D, Morton R, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2004; 22:23-30.

8. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol* 2005;23:4866-75.
9. Tournigand C, André T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22:229-37.
10. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *New Engl J Med* 2004; 350:2335-42.
11. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Hainsworth J, et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:3502-08.
12. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007;25:4779-86.
13. Kabbinnavar FF, Schulz J, McCleod M, et al. 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; 23:3697-705.
14. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE study. *J Clin Oncol* 2008; 26:3523-29.
15. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, 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;26: 2013-19.
16. Tabernero J, Van Cutsem E, Díaz-Rubio E, et al. Phase II trial of Cetuximab in combination with fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:5225-32.
17. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Cetuximab plus 5-FU/FA/oxaliplatin (FOLFOX-4) versus FOLFOX-4 in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): OPUS, a randomized phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25:18s (suppl). Abstract 4035.
18. Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I, et al. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): the CRYSTAL trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25:18s (suppl). Abstract 4000.
19. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007; 25:1670-76.
20. 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.
21. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:337-45.
22. Jonker DJ, Karapetis CS, Moore M, et al. Randomized phase III trial of cetuximab monotherapy plus best supportive care (BSC) versus BSC alone in patients with pretreated metastatic epidermal growth factor receptor (EGFR)-positive colorectal carcinoma: a trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) and the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG). [Abstract] American Association for Cancer Research: 98th Annual Meeting, April 14-18, 2007, Los Angeles, CA.
23. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, et al. EPIC: Phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2311-19.