

**Multi-Line Therapy Trial in Unresectable Wild-Type
RAS/RAF Metastatic Colorectal Cancer.
A GERCOR Randomized Open-label Phase III study.**

CLINICAL PROTOCOL

STRATEGIC-1 STUDY: C12-2

**Eudract Number: 2013-001928-19
NCT01910610**

Sponsor:	GERCOR Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie 151 rue du Faubourg St Antoine 75011 PARIS – France Tel.: +33 (0)1 40 29 85 00 Fax: +33 (0)1 40 29 85 08
Coordinating Investigator	Dr Benoist CHIBAUDEL, MD Dept Medical Oncology – Institut Hospitalier Franco-Britannique 4, rue Kléber – 92300 Levallois Perret Tél :+33 (0)1 47 59 19 23 Benoist.chibaudel@ihfb.org
Co-coordinating Investigator	Prof Aimery de GRAMONT, MD Dept Medical Oncology – Institut Hospitalier Franco-Britannique 4, rue Kléber – 92300 Levallois Perret Tél :+33 (0)1 47 59 19 23
Biostatistics	Dr D. VERNEREY, Ph Methodological and Quality of life Unit in Oncology (INSERM 1098) CHU 2 Place St Jacques, 25 030 Besançon dvernerey@chu-besancon.fr

Supportive group

PRODIGE



Protocol Version 8.0 / Date 20 December 2017

GERCOR

TABLE OF CONTENTS

SYNOPSIS	10
1. INTRODUCTION AND BACKGROUND INFORMATION	20
1.1. DISEASE AND CONTEXT	20
1.2. STUDY RATIONALE	20
1.2.1. ANTI-TUMOR DRUGS	20
1.2.2. FIRST-LINE THERAPY	21
1.2.3. SECOND-LINE THERAPY	23
1.2.4. THIRD-LINE THERAPY	26
1.2.5. STRATEGIES	27
1.2.6. ENDPOINTS	30
1.2.7. PROGNOSTIC FACTORS	36
1.2.8. TRANSLATIONAL SUBSTUDIES	37
2. STUDY OBJECTIVES	38
2.1. PRIMARY OBJECTIVE	38
2.2. SECONDARY OBJECTIVES	38
3. DESCRIPTION OF THE STUDY	39
3.1. DESIGN	39
3.2. DATA AND SAFETY MONITORING BOARD	39
3.3. DURATION AND PLANNED DATES OF THE STUDY	40
4. STUDY POPULATION	40
4.1. INCLUSION CRITERIA	40
4.2. EXCLUSION CRITERIA	41
4.3. DURATION OF PATIENT PARTICIPATION	42
5. GENERAL CONSIDERATIONS	42
5.1. CONCEPT OF LINES OF THERAPY	42
5.2. RAS STATUS PENDING AT TIME OF RANDOMIZATION	45
5.3. ARM A	45
5.4. ARM B	45

6. STUDY DRUGS	46
6.1. IRINOTECAN.....	46
6.2. OXALIPLATIN.....	46
6.3. FLUOROPYRIMIDINES	47
6.3.1. 5-FLUOROURACIL AND FOLINIC ACID.....	47
6.3.2. CAPECITABINE	47
6.4. ANTI-EGFR AGENTS: CETUXIMAB AND PANITUMUMAB	47
6.4.1. CETUXIMAB.....	47
6.4.2. PANITUMUMAB.....	47
6.5. ANTI-ANGIOGENIC AGENT: BEVACIZUMAB	48
7. STUDY REGIMENS: DOSAGE AND SCHEDULE.....	48
7.1. FOLFIRI-CETUXIMAB.....	49
7.1.1. INDICATION.....	49
7.1.2. DOSE.....	49
7.1.3. DOSE ADAPTATIONS RULES.....	49
7.1.4. TREATMENT DISCONTINUATION.....	50
7.2. OXALIPLATIN-BASED CHEMOTHERAPY(2ND LINE) + BEVACIZUMAB	51
7.2.1. INDICATION.....	51
7.2.2. DOSES.....	51
7.2.3. DOSE ADAPTATION RULES.....	52
7.2.4. TREATMENT DISCONTINUATION.....	53
7.3. OXALIPLATIN-BASED CHEMOTHERAPY (1ST LINE) + BEVACIZUMAB	54
7.3.1. INDICATION.....	54
7.3.2. DOSES.....	54
7.3.3. DOSE ADAPTATIONS RULES.....	55
7.3.4. TREATMENT DISCONTINUATION.....	56
7.3.5. DECISION AT FIRST EVALUATION.....	56
7.4. FLUOROPYRIMIDINE + BEVACIZUMAB	57
7.4.1. INDICATION.....	57
7.4.2. DOSES.....	57

7.4.3. DOSE ADAPTATIONS RULES.....	58
7.4.4. TREATMENT DISCONTINUATION.....	59
7.4.5. DURATION OF MAINTENANCE THERAPY	60
7.4.6. MANAGEMENT AT PROGRESSION.....	60
7.5. IRINOTECAN-BASED CHEMOTHERAPY + BEVACIZUMAB.....	61
7.5.1. INDICATION AND REQUIRED CONDITIONS	61
7.5.2. DOSES.....	62
7.5.3. DOSE ADAPTATIONS RULES.....	64
7.5.4. TREATMENT DISCONTINUATION.....	65
7.6. ANTI-EGFR MAB ± IRINOTECAN.....	66
7.6.1. DOSES.....	66
7.6.2. DOSE ADAPTATIONS RULES.....	67
7.6.3. TREATMENT DISCONTINUATION.....	68
7.7. MANAGEMENT OF SPECIFIC TOXICITIES.....	68
7.7.1. MANAGEMENT OF SPECIFIC EVENTS RELATED TO BEVACIZUMAB	68
7.7.2. MANAGEMENT OF SKIN TOXICITY RELATED TO ANTI-EGFR AGENTS	70
7.7.3. MANAGEMENT OF NEUROPATHY AND ACUTE REACTIONS RELATED TO OXALIPLATIN.....	71
8. CONCOMITANT MEDICATION – SUPPORTIVE CARE.....	72
8.1. GENERAL CONSIDERATION.....	72
8.2. PREMEDICATION.....	72
8.2.1. PREMEDICATION FOR BEVACIZUMAB	72
8.2.2. PREMEDICATION FOR CETUXIMAB.....	72
8.2.3. PREMEDICATION FOR CHEMOTHERAPY.....	72
8.3. MANAGEMENT OF ADVERSE EVENTS ACCORDING TO SMPC	73
8.3.1. NAUSEA / VOMITING.....	73
8.3.2. DIARRHEA	73
8.3.3. NEUTROPENIA	73
8.3.4. NEUROPATHY	73
8.3.5. HYPOMAGNESEMIA.....	73

8.3.6. INFUSION RELATED REACTION.....	73
8.3.7. INTERSTITIAL LUNG DISEASE	73
8.3.8. RADIOTHERAPY	73
8.4. EXCLUDED TREATMENTS	74
9. SALVAGE SURGERY OF METASTASIS.....	74
9.1. REQUIRED CONDITIONS.....	74
9.2. MANAGEMENT OF BEVACIZUMAB BEFORE AND AFTER SURGERY	74
9.3. RESULTS OF SURGERY.....	74
9.4. TREATMENT AFTER SALVAGE SURGERY	74
10. STUDY PLAN AND PROCEDURES	74
10.1. VISIT SCHEDULE	75
10.1.1. SCREENING - DAY $\leq$21.....	75
10.1.2. SCREENING - DAY $\leq$14.....	76
10.1.3. STUDY TREATMENT PERIOD	76
10.1.4. END OF TREATMENT STRATEGY VISIT	78
10.1.5. POST-TREATMENT STRATEGY	78
10.2. END OF TREATMENT STRATEGY – END OF STUDY.....	78
10.2.1. END OF TREATMENT STRATEGY	78
10.2.1. 1. END OF TREATMENT STRATEGY IN ARM A	78
10.2.1. 2. END OF TREATMENT STRATEGY IN ARM B.....	79
10.2.2. END OF STUDY	79
10.3. TRANSLATIONAL STUDIES	80
10.3.1. TRANSLATIONAL SUB STUDY #1 (MANDATORY FOR ALL PATIENTS).....	81
10.3.1. 1. MAIN OBJECTIVE.....	81
10.3.1. 2. TUMOR TISSUE	82
10.3.1. 3. BLOOD SAMPLES.....	82
10.3.2. TRANSLATIONAL SUB STUDY #2 (OPTIONAL).....	83
10.3.2. 1. MAIN OBJECTIVE.....	83
10.3.2. 2. BLOOD SAMPLES.....	83



10.4. COMPLIANCE WITH THE STUDY PLAN	86
11. SAFETY	86
11.1. SAFETY REFERENCE DOCUMENT.....	86
11.2. BENEFIT / RISK INFORMATION.....	86
11.3. DEFINITION AND REPORTING OF (SERIOUS) ADVERSE EVENTS	86
11.3.1. DEFINITION OF ADVERSE EVENT AND SERIOUS ADVERSE EVENT	86
11.3.2. CONSIDERATIONS SPECIFIC TO THE STUDY	87
11.3.3. RECORDING OF (SERIOUS) ADVERSE EVENT	87
11.3.4. PROCEDURE FOR REPORTING SUSPECTED UNEXPECTED SERIOUS ADVERSE REACTION (SUSAR).....	87
11.4. PREGNANCY	88
11.5. REGULATORY SAFETY REQUIREMENTS.....	89
12. DATA MANAGEMENT	89
12.1. CRF COMPLETION GUIDELINES.....	89
12.2. CRF AND DATA HANDLING.....	89
13. STATISTICAL CONSIDERATIONS.....	90
13.1. DETERMINATION OF SAMPLE SIZE.....	90
13.2. RANDOMIZATION	90
13.2.1. TECHNIQUE AND STRATIFICATION	90
13.2.2. ALGORITHM OF RANDOMIZATION.....	91
13.3. ANALYSES	91
13.3.1. EFFICACY	91
13.3.1. 1. ENDPOINTS	91
13.3.1. 2. EVALUABLE POPULATION	92
13.3.1. 3. STATISTICAL METHODS.....	93
13.3.2. SAFETY ANALYSIS.....	94
13.3.3. TREATMENT EXPOSURE ANALYSIS	95
13.3.4. PRE-SPECIFIED SUBGROUP ANALYSIS.....	95
13.3.4. 1. GOAL	95



13.3.4. 2. METHODOLOGY	95
13.3.4. 3. ANALYSES	96
14. STUDY REPORT.....	96
15. CONFIDENTIALITY AND PUBLICATION.....	96
15.1. PATIENT CONFIDENTIALITY	96
15.2. USE OF INFORMATION AND PROPERTY RIGHTS.....	97
16. RECORD RETENTION IN STUDY SITE (S).....	98
17. ETHICS AND REGULATORY CONSIDERATIONS	98
18. AUDIT AND INSPECTION	99
19. REFERENCES.....	100
20. APPENDICES	105
20.1. INFORMED CONSENT	105
LETTRE D'INFORMATION AU PATIENT	105
LETTRE D'INFORMATION ET CONSENTEMENT ECLAIRE POUR DES RECHERCHES SUR DES MATERIELS BIOLOGIQUES	118
20.2. COPY OF THE INSURANCE CERTIFICATE	122
20.3. MODIFIED RESPONSE EVALUATION CRITERIA IN SOLID TUMORS.....	123
20.4. ECOG PERFORMANCE STATUS SCALE.....	128
20.5. NATIONAL CANCER INSTITUTE COMMON TERMINOLOGY CRITERIA FOR ADVERSE EVENTS – NCI-CTC FOR AE (VERSION 4.0).....	128
20.6. EORTC QLQ C-30 QUESTIONNAIRE (FRENCH VERSION 3).....	129
20.7. EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES NE NECESSITANT PAS UNE NOTIFICATION IMMEDIATE AU PROMOTEUR PAR FAX PAR L'INVESTIGATEUR	131



ABBREVIATIONS AND DEFINITIONS OF TERMS

AE	adverse event
AEPM	adverse event with pre-specified monitoring
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BRAF	v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1
BSA	body surface area
BSC	best supportive care
CEA	carcinoembryonic antigen
CFI	chemotherapy-free interval
CNS	central nervous system
CR	complete response
CRF	case report form
CSR	clinical study report
CT	computerized tomography
DI	dose-intensity
DDC	duration of disease control
DMC	data monitoring committee
DRF	discrepancy resolution form
EC	executive committee
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eCRF	electronic case report form
EGF	epithelial growth factor
EGFR	epithelial growth factor receptor
EOI	end of infusion
FA	folinic acid
FU	fluorouracil
GCP	good clinical practice
HR	hazard ratio
HRQL	health-related quality of life
IA	interim analysis
IRB	Institutional Review Board
ISC	Independent Study Committee
ITT	intent-to-treat
IV	intra venous
KRAS	Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homolog (c-Ki-ras 2)
L1	first-line therapy

L2	second-line therapy
L3	third-line therapy
LDH	lactate dehydrogenase
LLN	lower limit normal
MCRC	metastatic colorectal cancer
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MRI	magnetic resonance imaging
NCI-CTC	National Cancer Institute Common Terminology Criteria
NRAS	neuroblastoma RAS viral (v-ras) oncogene homolog
ORR	overall response rate
OS	overall survival
PD	disease progression
PFS	progression-free survival
PI	package insert
PK	pharmacokinetics
PlGF	placental growth factor
PR	partial response
q2w	every 2 weeks
RAS	rat sarcoma
RECIST	response evaluation criteria in solid tumors
RPLS	reversible posterior leukoencephalopathy syndrome
RR	response rate
SAE	serious adverse event
SD	stable disease
SFFS	strategy failure-free survival
SmPC	summary of product characteristics
TFI	treatment-free interval
TFS	time to failure of strategy
ULN	upper limit normal
VEGF	vascular endothelial growth factor
WLS	Weighted least square



SYNOPSIS

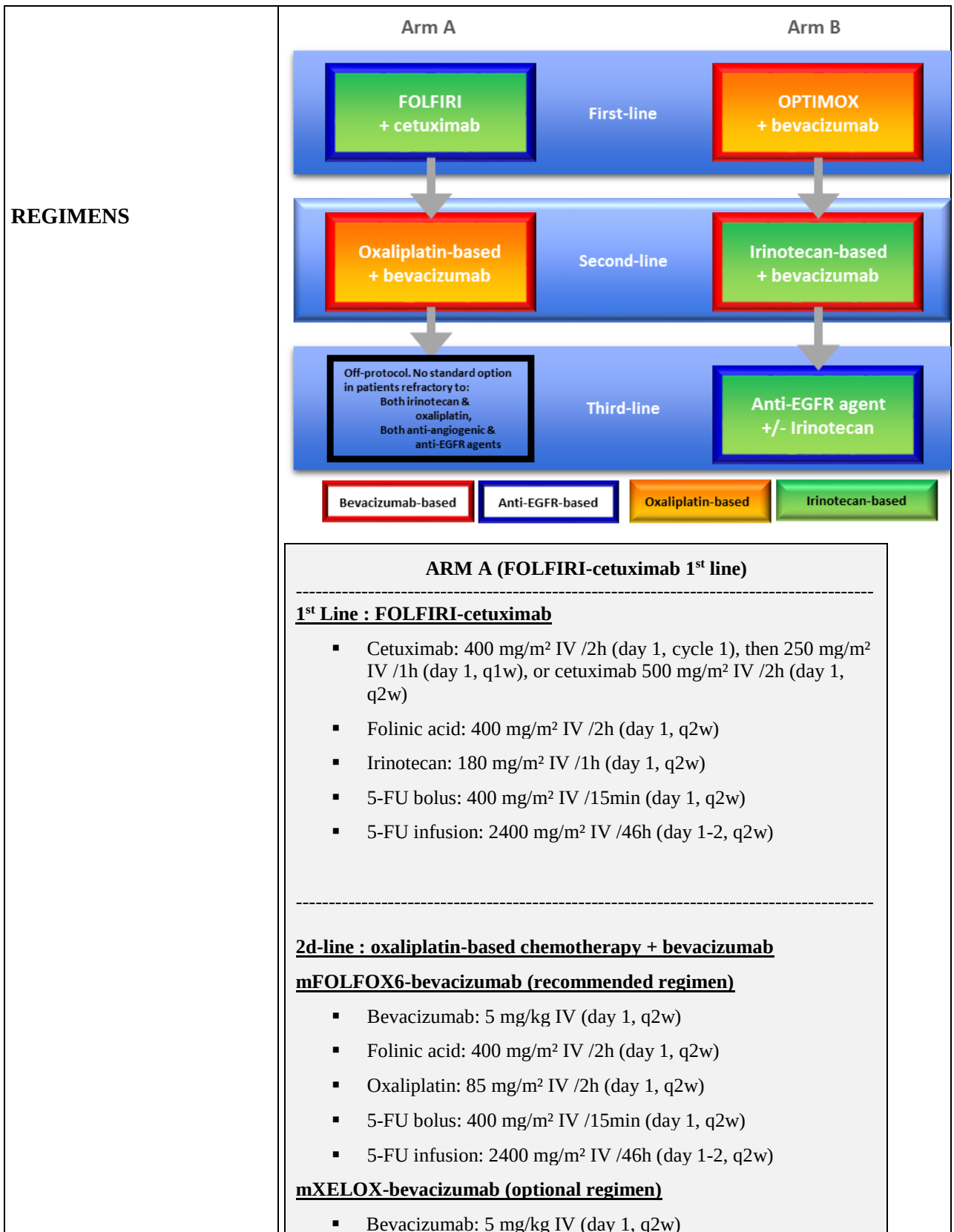
STUDY NAME AND EUDRACT NUMBER	STRATEGIC-1 STUDY - C12-2 2013-001928-19
STUDY TITLE	Multi-line therapy trial in unresectable wild-type RAS/RAF metastatic colorectal cancer. A GERCOR randomized open-label Phase III Study
SPONSOR	GERCOR Groupe coopérateur multidisciplinaire en Oncologie, 151 Rue du Faubourg St Antoine, 75011 Paris-France
COORDINATING INVESTIGATOR CO-COORDINATING INVESTIGATOR	Dr Benoist Chibaudel Medical Oncology Dept, -Franco-British Institute, Levallois , France Pr Aimery de Gramont Medical Oncology Dept, Franco-British Institute, Levallois, France
STUDY RATIONALE	FOLFIRI-cetuximab is a standard first-line regimen in patients with wild-type KRAS tumor based on the results of the CRYSTAL study which was positive in terms of response rate (RR), progression-free survival (PFS, the primary objective) and overall survival. In addition to KRAS testing, the results of the PRIME and FIRE-3 trials highlighted the importance of detecting other RAS mutations to better select the group of patients who might benefit from an anti-EGFR agent. The most active approved second-line regimen in patients who have tumor progression on irinotecan-based chemotherapy is FOLFOX plus bevacizumab, based on the ECOG E3200 trial, which was positive in terms of response rate, PFS and OS (the primary objective). OPTIMOX-bevacizumab is another first-line standard strategy based on the results of the OPTIMOX 1&2 trials and the NO16966 study. After tumor progression, the second-line treatment are irinotecan-based chemotherapy plus bevacizumab, the positive results of the TML study having shown a benefit in PFS and overall survival (the primary objective) of bevacizumab beyond progression or FOLFIRI plus aflibercept based on the VELOUR study. The third-line, irinotecan-cetuximab is also a standard in patients who failed chemotherapy, based on the BOND trial and the third-line studies of cetuximab and panitumumab alone. This STRATEGIC-1 trial is a study designed to determine the best sequence of therapy and to define subset populations that will benefit at most of one sequence. It will follow the successful trials conducted by the GERCOR to find the best use of the available drugs: the C97-1 trial that compared FOLFIRI followed by FOLFOX and the reverse sequence. OPTIMOX1 which demonstrated the reduced toxicity of oxaliplatin stop-and-go, OPTIMOX2 which evaluated the complete stop of chemotherapy and the DREAM trial (OPTIMOX3) which evaluated maintenance therapy with targeted agents (bevacizumab +/- erlotinib). The STRATEGIC-1 trial, giving a global information on the therapeutic sequences should have an important impact on the management of colorectal cancer. Of note, ongoing trials are evaluating chemotherapy with bevacizumab or EGFR inhibition with cetuximab or panitumumab, but the subsequent lines are not fixed and the imbalanced cross-overs will not allow to interpret overall survival.

	Keeping the patients across several lines is a challenge. Thus the STRATEGIC1 trial has a controlled flexibility and some constraints that appear limited and feasible: identical timing for evaluation that forced to choose a 2-month interval between tumor assessment and fortnightly (q2w) regimens. Of note, the DREAM trial which used either q2w mFOLFOX or mXELOX suggested that the two regimens were equivalent, but with a possible reduced toxicity for the q2w XELOX compared to the classical q3w XELOX. The STRATEGIC1 trial also use a composite endpoint, duration of disease control (DDC), as the primary objective of the trial (like in the OPTIMOX 1&2 trials) after validation in a recent paper, since DDC is a strong surrogate for overall survival but faster to obtain and leading to a smaller sample size.
STUDY OBJECTIVES	Primary Objective To evaluate two treatment strategies in wild-type RAS/RAF metastatic colorectal cancer patients: (1) FOLFIRI-cetuximab, followed by oxaliplatin-based chemotherapy with bevacizumab vs. (2) OPTIMOX-bevacizumab, followed by irinotecan-based chemotherapy with bevacizumab, followed by anti-EGFR mab with or without irinotecan. Primary endpoint is Duration of Disease Control (DDC) for the planned strategy. Secondary Objectives ▪ To assess health related Quality of life (EORTC QLQ C-30), ▪ To evaluate Overall Survival (OS), ▪ To evaluate Time to Failure of Strategy (TFS), ▪ To evaluate Progression-free survival (PFS) per sequence of therapy, ▪ To evaluate Duration of disease control (DDC) per drug, ▪ To evaluate tumor Response Rate (RR) per sequence of therapy (RECIST v1.1), ▪ To evaluate curative salvage surgery rate (R0 or R1 resection, global and per sequence of therapy), ▪ To evaluate the safety profile of each treatment sequence (NCI CTCAE v4.0).
STUDY DESIGN	This is a randomized, multicentre, open-label phase III study
NUMBER OF PATIENTS	A total of 423 patients are to be randomized for final analysis
STUDY DURATION DURATION OF PATIENT PARTICIPATION	Expected mean monthly accrual: 6 patients Estimated accrual duration: 48 months Estimated total trial duration: 80 months
PLANNED DATES OF BEGINNING AND END OF STUDY	Date of beginning of study: 30-OCT-2013 (First patient in) 1st interim analysis: 3Q 2016 Last patient in : 2Q 2018 Date of end of study: 1Q 2021 (Last patient out)

STUDY POPULATION	<u>Inclusion Criteria:</u> 1. Signed and dated informed consent, and willing and able to comply with protocol requirements, 2. Histologically proven adenocarcinoma of the colon and/or rectum, 3. Wild-type RAS/RAF tumor, i.e., no mutation in exon 2 [codon 12/13], exon 3 [codon 59/61] and exon 4 [codon 117/146] of both KRAS and NRAS genes and BRAF V600E tumor gene (local assessment, performed either on primary tumor or metastasis). In exceptional circumstances, RAS/RAF mutational status (KRAS, NRAS, BRAF V600E) can be pending at time of randomization, provided it is obtained within the first two cycles of first line therapy 4. Metastatic disease confirmed, 5. No prior therapy for metastatic disease (in case of previous adjuvant therapy, interval from end of chemotherapy and relapse must be >6 months for fluoropyrimidine alone or >12 months for oxaliplatin-based, bevacizumab-based, or cetuximab-based therapy), 6. Duly documented unresectable metastatic disease, ie not suitable for complete carcinological surgical resection at inclusion [NB: patients with unresectable disease at study entry but with any potential of salvage surgery after induction therapy are eligible], 7. At least one measurable or evaluable lesion as assessed by CT-scan or MRI (Magnetic Resonance Imaging) according to RECIST v1.1, 8. Age ≥18 years, 9. ECOG Performance status (PS) 0-2, 10. Hematological status: neutrophils (ANC) ≥1.5x10⁹/L; platelets ≥100x10⁹/L; haemoglobin ≥9g/dL, 11. Adequate renal function: serum creatinine level <150µM, 12. Adequate liver function: serum bilirubin ≤1.5 x upper normal limit (ULN), alkaline phosphatase <5xULN, 13. Proteinuria <2+ (dipstick urinalysis) or ≤1g/24hour, 14. Baseline evaluations performed before randomization when the RAS WT status is known: clinical and blood evaluations no more than 2 weeks (14 days) prior to randomization, tumor assessment (CT-scan or MRI, evaluation of non-measurable lesions) no more than 3 weeks (21 days) prior to randomization, 15. Female patients must commit to using reliable and appropriate methods of contraception during the trial and until at least six months after the end of study treatment (when applicable). Male patients with a partner of childbearing potential must agree to use contraception in addition to having their partner use another contraceptive method during the trial and until at least 6 months after the end of the study treatment, 16. Registration in a national health care system (CMU included for France). <u>Exclusion criteria</u> 1. History or evidence upon physical examination of CNS metastasis (e.g. non irradiated CNS metastasis, seizure not controlled with standard medical therapy), unless adequately treated, 2. Exclusive bone metastasis, 3. Uncontrolled hypercalcemia, 4. Pre-existing permanent neuropathy (NCI grade ≥2), 5. Uncontrolled hypertension (defined as systolic blood pressure >150 mmHg and/or diastolic blood pressure >100 mmHg), or history of hypertensive crisis, or hypertensive encephalopathy, 6. Concomitant unplanned antitumor therapy (e.g. chemotherapy, molecular targeted therapy, immunotherapy),
-------------------------	---

	7. Treatment with any investigational medicinal product within 28 days prior to study entry, 8. Other serious and uncontrolled non-malignant disease (including active infection), 9. Gilbert's syndrome, 10. Other concomitant or previous malignancy, except: i/ adequately treated in-situ carcinoma of the uterine cervix, ii/ basal or squamous cell carcinoma of the skin, iii/ cancer in complete remission for >5 years, 11. Major surgery (open biopsy, surgical resection, wound revision or any other major surgery involving entry into body cavity) or significant traumatic injury within the last 28 days prior to randomization, and/or minor surgical procedure including placement of a vascular device within 2 days of first study treatment, 12. Pregnant or breastfeeding women, 13. Patients with known allergy/hypersensitivity to any component of study drugs, 14. History of arterial thrombo and/or embolic event (e.g. myocardial infarction, stroke,...) within 6 months prior to randomization, 15. Chronic inflammatory bowel disease 16. Total bowel obstruction, 17. History of abdominal fistula, GI perforation, intra-abdominal abscess or active GI bleeding within 6 months prior to randomization, 18. Serious, non-healing wound, active ulcer or untreated bone fracture, 19. History or evidence of inherited bleeding diathesis or significant coagulopathy at risk of bleeding, 20. Current or recent (within 10 days of randomization) use of aspirin (>325 mg/d), clopidogrel (>75 mg/d) or use of oral anticoagulants or thrombolytic agents. 21. Concomitant administration of live, attenuated virus vaccine such as yellow fever vaccine 22. Concomitant administration of prophylactic phenytoin. 23. Treatment with sorivudine or its chemically related analogues, such as brivudine. 24. Patients with known dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency. 25. Concomitant use with St John's Wort 26. Patients with interstitial pneumonitis or pulmonary fibrosis
--	--

STUDY TREATMENT STRATEGIES	Arm A (irinotecan-cetuximab 1st line) - First-line : FOLFIRI-cetuximab until progression or unacceptable toxicity - Second-line : FOLFOX (or XELOX) + bevacizumab until progression or unacceptable toxicity Arm B (OPTIMOX-bevacizumab 1st-line) - First-line: OPTIMOX-bevacizumab - <u>Induction</u>: q2w oxaliplatin-based regimen +bevacizumab for 6 cycles, Recommended regimen : modified FOLFOX7 Optional regimen : modified XELOX - <u>Maintenance</u>: fluoropyrimidine (sLV5FU2 or capecitabine)-bevacizumab until progression or unacceptable toxicity, - <u>Reintroduction</u>: modified FOLFOX7 (or modified XELOX) +bevacizumab (according to required criteria for reintroduction) for 6 cycles, followed by maintenance in case of response or stable disease, until progression or unacceptable toxicity - Second-line: q2w irinotecan-based chemotherapy + bevacizumab (if ECOG PS 0-2 and serum bilirubin level $\leq 3 \times \text{ULN}$), - Recommended regimen : modified FOLFIRI3 until progression or unacceptable toxicity - Optional regimen : FOLFIRI - Third-line: anti-EGFR Mab (cetuximab +/- irinotecan or panitumumab)
--	---



	▪ Oxaliplatin: 85 mg/m² IV /2h (day 1, q2w) ▪ Capecitabine: 1250-1500 mg/m² bid , day 1 (evening) to day 8 (morning), q2w <u>3d-line : at investigator's discretion (off protocol)</u>	
	ARM B (OPTIMOX-bevacizumab 1st-line) <u>1st line : OPTIMOX-bevacizumab</u> <u>mFOLFOX7-bevacizumab (recommended induction regimen)</u> ▪ Bevacizumab: 5 mg/kg IV (day 1, q2w) ▪ Folinic acid: 400 mg/m² IV /2h (day 1, q2w) ▪ Oxaliplatin: 100 mg/m² IV /2h (day 1, q2w) ▪ 5-FU infusion: 3000 mg/m² IV /46h (day 1-2, q2w) <u>mXELOX-bevacizumab (optional induction regimen)</u> ▪ Bevacizumab: 5 mg/kg IV (day 1, q2w) ▪ Oxaliplatin: 100 mg/m² IV /2h (day 1, q2w) ▪ capecitabine: 1250-1500 mg/m² bid , day 1 (evening) to day 8 (morning), q2w <u>sLV5FU2-bevacizumab (maintenance : option #1)</u> ▪ Bevacizumab: 5 mg/kg IV (day 1, q2w) ▪ Folinic acid: 400 mg/m² IV /2h (day 1, q2w) ▪ 5-FU bolus: 400 mg/m² IV /15min (day 1, q2w) ▪ 5-FU infusion: 2400-3000 mg/m² IV /46h (day 1-2, q2w) <u>Capecitabine-bevacizumab (maintenance : option #2)</u> ▪ Bevacizumab: 7.5 mg/kg IV (day 1, q3w) ▪ Capecitabine: 1000 mg/m² x2 /day (day 1 through day 14, q3w) <u>Chemotherapy-free interval</u> Authorised after 3 months of maintenance (at investigator's discretion) for patients fulfilling the following criteria: - 1/ controlled disease, - 2/ duration of chemotherapy from starting induction : 6 months, - 3/ baseline platelet count <400.000/mm³, - 4/ normal CEA level at first or second evaluation from starting induction therapy	

	<u>2d line : irinotecan-based chemo + bevacizumab</u> <u>Recommended regimen : mFOLFIRI3-bevacizumab</u> ▪ Bevacizumab: 5 mg/kg IV (day 1, q2w) ▪ Folinic acid: 400 mg/m² IV /2h (day 1, q2w) ▪ Irinotecan: 90 mg/m² IV /1h (day 1, q2w) ▪ 5-FU infusion: 2400 mg/m² IV /46h (day 1-2, q2w) ▪ Irinotecan: 90 mg/m² IV /1h (day 3, q2w) <u>Optional regimen : FOLFIRI-bevacizumab</u> ▪ Bevacizumab: 5 mg/kg IV (day 1, q2w) ▪ Folinic acid: 400 mg/m² IV /2h (day 1, q2w) ▪ Irinotecan: 180 mg/m² IV /1h (day 1, q2w) ▪ 5-FU bolus: 400 mg/m² IV /15min (day 1, q2w) ▪ 5-FU infusion: 2400 mg/m² IV /46h (day 1-2, q2w) <u>3d line : Anti-EGFR agent (cetuximab or panitumumab) +/- irinotecan</u> ▪ Cetuximab: 400 mg/m² IV /2h (day 1, cycle 1), then 250 mg/m² IV /1h (day 1, q1w), or cetuximab 500 mg/m² IV /2h (day 1, q2w), ▪ +/- irinotecan: 180 mg/m² IV /1h (day 1, q2w) ▪ Panitumumab: 6 mg/kg /1h (day 1, q2w)	
ENDPOINTS	Primary Endpoint: Duration of disease control (DDC) for the planned strategy Secondary Endpoints: ▪ Time to Quality of life score deterioration (EORTC QLQ C-30) for targeted dimensions ▪ Overall Survival (OS) ▪ Time to failure of strategy (TFS) ▪ Progression-free survival (PFS) per sequence of therapy ▪ Duration of disease control (DDC) per drug, ▪ Tumor response rate (RR) per sequence of therapy (RECIST 1.1) ▪ Curative salvage surgery rate (R0R1 global and per sequence of therapy) ▪ Safety (NCI CTCAE v4.0).	
ASSESSMENT SCHEDULE	▪ Screening visit (V1) : not later than day-21 ▪ Eligibility visit (V2): not later than day -14 ▪ Start of study treatment: day 1	

	▪ Tumor evaluations visits (V3): every 2 months (RECIST 1.1) ▪ End of strategy visit (V4) ▪ Follow-up until death
TRANSLATIONAL RESEARCH	Translational sub-study #1 (mandatory for all patients): EGF pathway Tumor tissue: tumor block or metastatic disease (paraffin or frozen tissue) Blood sample : non genetic whole blood Primary objective: to compare DDC between the arms according to EGF pathway mutational status using central assessment: - Group 1 : “all wild-type” population - Group 2 : “mutated-like” population Translational sub-study #2 (optional): angiogenesis Blood sample : platelet poor plasma samples Primary objective: to compare DDC between the arms according to angiogenesis biomarkers.
STATISTICAL ANALYSES	Total number of patients: 423 to be randomized ▪ Two-sided type I error (α): 5%, ▪ Type II error (β): 15% (power 85%), ▪ Null hypothesis (H0): median DDC 16.1 months ▪ Alternative hypothesis (H1): median DDC 24 months (HR=0.67) ▪ Expected drop-out patients including 33% of patients for whom RAS or BRAF V600E is found mutated after randomization or for whom RAS/RAF complete mutational status is still unknown after 2 cycles, and 5% for other reasons <u>Randomization</u> Randomization by minimization technique, ratio 1:1 Stratification criteria: - Centre, - GERCOR prognostic score, using ECOG PS and serum LDH level (low-risk group vs. intermediate-risk group vs. high-risk group), - Prior use of oxaliplatin in adjuvant setting (yes vs. no), - Extension of metastatic disease (liver only vs. other),

STUDY PLAN TABLE

Visit schedule	Before randomization		Study treatment period		End of strategy	Follow-up
	Screening		Treatment (each cycle)	Evaluations (every 2 mth)	Safety FU (28 days +/-3)	
	Day ≤21	Day ≤14				
Consent form	X					
Demographics, height	X					
Cancer and treatment history	X					
RAS/RAF status ¹ (mandatory)	X					
ECG ²	X					
Physical examinations and vital signs ³		X	X	X	X	
Weight		X	X	X	X	
ECOG performance status		X	X	X	X	
Tumor assessment (RECIST v1.1)	X			X		
Blood count ⁴		X	X	X	X	
Bilirubin		X	X (irinotecan)	X	X	
Biology 1: INR, aPTT, D-Dimers,		X				
Biology 2: creatinine, Ca, Mg, AST, ALT, ALP, LDH, CRP		X		X	X	
Biology 3: CEA		X		X		
Biology 4: urinalysis ⁵		X (all patients)	X (bevacizumab)		X (all patients)	
Pregnancy test in women of child-bearing age (urine or serum) ⁶		X ⁶				
Health related quality of life questionnaire (EORTC QLQ C-30)		X		X	X	
Translational sub-study #1 (mandatory)						
✓ Tumor tissue (primitive or metastasis)	X					
✓ Non-genetic whole blood ⁷		X ⁷	X ⁷			
Translational sub-study #2 (optional)						
✓ Platelet poor plasma sample ⁸		X ⁸	X ⁸			
Adverse events			X	X	X	X
Survival and tumor status, other anti-cancer treatment						X

1. RAS/RAF status according to local assessment; In exceptional circumstances, RAS/RAF mutational status can be pending at time of randomization, provided it is obtained within the first two cycles of first line therapy; patients for whom RAS/RAF is found mutated after inclusion or for whom RAS/RAF mutational status is still unknown after having received two cycles will be excluded from the study.
2. ECG: repeat during treatment if clinically relevant
3. Includes neurological examination, blood pressure
4. Blood count: haemoglobin, platelet count, WBC including differential count (neutrophils, lymphocytes, monocytes)
5. When urine dipstick ≥2+ for protein: 24-hour urine must demonstrate ≤1g of protein for eligibility
6. Pregnancy test to be performed within 7 days before randomization
7. Before cycles 1 & 2 of first-line in both arms, and before cycle 1 & 2 of third-line in arm B
8. Before cycles 1,2,3 of each line of treatment in both arms

1. INTRODUCTION AND BACKGROUND INFORMATION

1.1. DISEASE AND CONTEXT

Colorectal cancer is the third most common cancer and the third cause of cancer death in western countries.^{1,2} The main parameter to predict survival or relapse is tumor staging.³ While surgery is the cornerstone treatment in early-stage cancer (stage I to III), chemotherapy is the first treatment option in metastatic disease (stage IV), in which tumor lesions are frequently not fully resectable at presentation. Approximately one third of metastatic colorectal cancer (MCRC) patients have metachronous disease, which is currently defined as a time interval between the occurrence of primitive tumor and metastasis superior to one year. Mortality from colon cancer has decreased over the past 30 years, partly due to better treatment modalities. Heterogeneity in survival rates can be mainly explained by patient and tumor characteristics, host response factors, and treatment strategy (drugs, regimen, and surgery of metastasis).

1.2. STUDY RATIONALE

1.2.1. ANTI-TUMOR DRUGS

Chemotherapy

Three cytotoxic drugs are available in the treatment of MCRC, which are fluoropyrimidines (e.g. 5-fluorouracil, capecitabine), oxaliplatin and irinotecan. These drugs can be administered either in combination (doublets: fluoropyrimidine/oxaliplatin,^{4,5} 5-FU/irinotecan⁶⁻⁹; triplet: 5-FU/oxaliplatin/irinotecan¹⁰) or monotherapy (fluoropyrimidine, irinotecan)^{11,12}.

Molecular targeted agents

Anti-angiogenic agents

Bevacizumab (Avastin[®]) is a recombinant humanized monoclonal IgG1 antibody targeting VEGF. Adding bevacizumab to commonly used chemotherapy regimens improves outcomes in patients with MCRC. Specific bevacizumab-related side effects are: bleeding, hypertension, fistulae, gastrointestinal perforation, arterial thromboembolic event and proteinuria. The occurrence of hypertension and proteinuria are likely to be dose-dependent. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome has been reported in rare cases.

Anti-Epidermal Growth Factor (EGF) agents

Cetuximab (Erbix[®]) is a chimeric human mouse anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) monoclonal antibody. Panitumumab (Vectibix[®]) is a fully human anti-EGFR monoclonal antibody. These two drugs have been studied in monotherapy and in combination with oxaliplatin-based and irinotecan-based therapy in palliative setting. It has been shown that only patients with wild-type exon 2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS) tumors could respond to anti-EGFR agents and can have a prolongation of progression-free survival (PFS).¹³ Thus, the KRAS tumor gene has been validated as a negative predictive marker for anti-EGFR agents' activity. Besides, recent findings confirmed previously reported results that other activating RAS mutations in KRAS exons 3 and 4 and NRAS exons 2, 3 and 4 were also predictive factors of resistance to cetuximab and panitumumab.¹⁴⁻¹⁶ Therefore from now on, the prescription of anti-EGFRs should be restricted to patients with wild type KRAS exons 2/3/4



and wild type NRAS exons 2/3/4 MCRC. Additional testing for serine/threonine-protein kinase B-Raf (BRAF) might be useful to further refine the selection of patients who may benefit from anti-EGFR agents.¹⁷⁻¹⁹ Conversely to anti-angiogenic agents, the benefit of anti-EGFR agents is maintained or even amplified in second- or third-line where a survival benefit is observed suggesting that if the goal is survival, it might be better to use anti-EGFR drugs as salvage therapy.

1.2.2. FIRST-LINE THERAPY

Irinotecan-based or oxaliplatin-based as first-line chemotherapy?

The choice between oxaliplatin-based and irinotecan-based regimens is a matter of debate. The C97-3 study was the first direct comparison between the addition of oxaliplatin or irinotecan with a simplified leucovorin/5-FU (LV5FU2) regimen.⁷ Final results did not show any difference between FOLFIRI and FOLFOX6 in first-line therapy in terms of response rates (RR, 54% and 56%) and PFS (8.4 and 8.0 months). These results were confirmed in another trial.²⁰ The main difference between these two combinations is mainly in the toxicity profile. Grade 3/4 gastrointestinal toxicities (nausea, vomiting, mucositis) and alopecia were significantly more frequent with the FOLFIRI regimen, whereas grade 3/4 neutropenia and neuropathy were significantly more frequent with the FOLFOX regimen.

Arguments favoring FOLFIRI first-line were less grade 3-4 toxicity and better activity of FOLFOX second-line (RR, 15% vs. 4%; PFS second-line, 4.9 vs. 2.3 months) while arguments in favor of FOLFOX first-line were less patients with serious adverse events, more patients amenable to surgery of metastases, and less chemotherapy cycles to achieve the same results. The main reason for stopping oxaliplatin was the cumulative drug neurosensory toxicity in patients free of progression. Thus, the potential of FOLFOX could be improved by the management of oxaliplatin-induced neuropathy. Moreover, the difference in the incidence of grade 3-4 toxicity is due to neutropenia, which is in most cases not clinically relevant.

Anti-angiogenic agent or anti-EGF agent in combination to first-line chemotherapy?

Anti-angiogenic agents as first-line therapy

The addition of bevacizumab to an oxaliplatin-based (N016966, FOLFOX or XELOX) or an irinotecan-based (AVF2107g, IFL) chemotherapy improved survivals.^{21,22} Of note, this improvement was effective in both wild-type and mutated KRAS MCRC.²³ Thus, KRAS testing is not warranted in the selection of patients for bevacizumab-based therapy in MCRC. The magnitude of benefit was higher with irinotecan (hazard ratio (HR)=0.54) than with oxaliplatin (HR=0.83). This might be due either to a better synergy between irinotecan and bevacizumab, or to a more prolonged administration of bevacizumab in the irinotecan trial (AVF 2107g). In the oxaliplatin-based trial (N016966), a large proportion of patients stopped treatment earlier than allowed by the study protocol. Indeed, the treatment was discontinued because of progression in only 29% of patients in the bevacizumab-containing arms and 47% of patients in the placebo-containing arms. The benefit of bevacizumab was larger in the predefined on-treatment PFS analysis (HR=0.63): if events occurred more than 28 days after stopping study medication, the patient was censored back to the date of last known non progression.

Adding bevacizumab to fluoropyrimidine alone also achieved a highly significant improvement in PFS. The AVF2192g study provided further support for combination with 5-FU/LV, although

the patient population was different from the AVF2107g study (only patients who were not candidates for first-line irinotecan treatment were eligible for the trial).²⁴ Median PFS was increased from 5.5 to 9.2 months (HR=0.50), and median overall survival (OS) was increased from 12.9 to 16.6 months (HR=0.79). In the MAX study, bevacizumab was added to capecitabine.²⁵ Median PFS was increased from 5.7 to 8.5 months (HR=0.63), but median OS was similar in the two treatment groups (HR=0.87).

Vatalanib and cediranib, two recent oral VEGF receptor-2 (KDR) tyrosine kinase inhibitors (TKI), have been evaluated in first-line MCRC therapy. In the CONFIRM1 trial, 1168 patients with previously untreated MCRC were randomly assigned to receive FOLFOX4 plus vatalanib or placebo.²⁶ RR, PFS (HR=0.88), and OS (HR=1.08) were not improved with vatalanib in the whole population. Of note, PFS was longer with vatalanib in patients with high serum LDH level at baseline (HR=0.67). In the HORIZON III study (1422 patients), the direct comparison of cediranib and bevacizumab in combination with a modified FOLFOX6 regimen did not show any difference between the 2 regimens in terms of efficacy (RR, Odds Ratio=0.96; HR_{PFS}=1.10; HR_{OS}=0.94).²⁷ Moreover, the bevacizumab-based therapy had a more favorable toxicity profile with less severe diarrhea and neutropenia.

Anti-EGF agents as first-line therapy

In patients with KRAS wild-type tumors, the addition of cetuximab to either FOLFIRI (CRYSTAL) or FOLFOX (OPUS) showed an improvement in median PFS (HR=0.68 and HR=0.54).^{28,29} Similarly, the addition of panitumumab with FOLFOX (PRIME) was superior to FOLFOX alone in terms of PFS (HR=0.83).³⁰ In this study, the improvement of OS was not statistically significant (HR=0.83; P=.07). Among those studies, the CRYSTAL trial was the only one to report a significant improvement in OS (median increased by 3.5 months). Unfortunately, the positive results came from a retrospective analysis and the proportion of patients having received cetuximab after the first-line in the control arm has not been reported. A limited number of cross-over patients (cetuximab in second or third line) in the control arm may explain this survival advantage for cetuximab in first-line therapy.

Moreover, two first-line phase III trials contrasted with these results. In the COIN trial, 1630 patients were randomized to receive either an oxaliplatin-based chemotherapy (FOLFOX or XELOX) alone or in combination with cetuximab.³¹ A third arm received an intermittent chemotherapy. In the NORDIC VII trial, 571 patients were randomized to receive either continuous FLOX until progression or limiting toxicity or the same chemotherapy in combination with cetuximab.³² A third arm received an intermittent FLOX chemotherapy with continuous cetuximab. In those two trials, neither PFS nor OS differed between treatment groups in patients with wild-type KRAS tumors (COIN: HR_{PFS}=0.96, HR_{OS}=1.04; NORDIC VII: HR_{PFS}=1.07; HR_{OS}=1.14). Unexpectedly, the KRAS mutational status did not affect the efficacy of cetuximab in this trial.

Anti-angiogenic or anti-EGF agents as first-line therapy ?

In the AIO FIRE-3 trial, 592 patients with KRAS exon 2 wild-type tumours were randomly assigned and received treatment (297 in the FOLFIRI plus cetuximab group and 295 in the FOLFIRI plus bevacizumab group).³³ The primary endpoint was the objective response rate). Both objective response rate (primary endpoint ; odds ratio 1.18, 95% CI 0.85-1.64; p=0.18) and progression-free survival (HR 1.06, 95% CI 0.88-1.26; p=0.55) were similar between the arms. Median overall survival was 28.7 months (95% CI 24.0-36.6) in the cetuximab group compared with 25.0 months (22.7-27.6) in the bevacizumab group (HR 0.77, 95% CI 0.62-0.96; p=0.017).



In the CALGB/SWOG 80405 study, 1140 patients with KRAS exon 2 wild-type tumours were randomly assigned and received treatment (578 in the chemotherapy plus cetuximab group and 559 in the chemotherapy plus bevacizumab group).³⁴ Median PFS (HR 1.04 95% CI 0.91-1.17; $p=0.55$) and median OS (HR 0.92, 95% CI 0.78-1.09; $p=0.34$) were similar between the arms. In the all RAS wild-type population, median PFS (HR 1.10 95% CI 0.90-1.30; $p=0.31$) and median OS (HR 0.90 95% CI 0.70-1.10 ; $p=0.40$) were similar between the two arms.

Based on these data, both anti-angiogenic agents and anti-EGFRi mabs can be used in patients with previously untreated wild-type RAS metastatic colorectal cancer.

The addition of both anti-angiogenic agent and anti-EGFR agent to chemotherapy had a negative impact on survival in comparison to chemotherapy with bevacizumab.^{35,36}

1.2.3. SECOND-LINE THERAPY

Most patients should be offered second-line therapy when tumor progression or unacceptable toxicity end the first-line therapy. Effective second-line therapies are available. The knowledge of the most active second-line regimens must not lead to using a suboptimal first-line regimen. It has been reported that exposure to all available agents could be more important than the number of lines.³⁷ However, based on the correlation between the percentage of patients who received all the available drugs and the median survival, if all eligible patients receive all the drugs, the median survival would still be limited to 22 months. New strategies using targeted agents or the oxaliplatin stop-and-go strategy have already achieved median survival well over 22 months and argue against this basic approach. In the C97-3 study, the FOLFIRI regimen was less active in second-line therapy in patients failing FOLFOX6 than FOLFOX6 after progression on FOLFIRI.⁷ Of note, more than 70% of the patients did receive the second-line therapy and 13% of the patients had R0 surgery of metastases on FOLFOX, 7% on FOLFIRI.

Second-line after an oxaliplatin-based first-line chemotherapy

Chemotherapy regimen

An irinotecan-based chemotherapy is the treatment of choice after oxaliplatin-based therapy failure. The expected overall response rate and median PFS of the standard FOLFIRI regimen are 4-12% and 2.5-4.7 months, respectively.^{7,38,39} This regimen was enhanced based on a positive interaction between irinotecan given after 5-FU infusion.⁴⁰ Indeed, the FOLFIRI3 regimen has shown a RR of 20-25% and a median PFS of 3.7-4.7 months without any targeted agents in several studies.^{41,42} But, these results have not been evaluated in randomized trials.

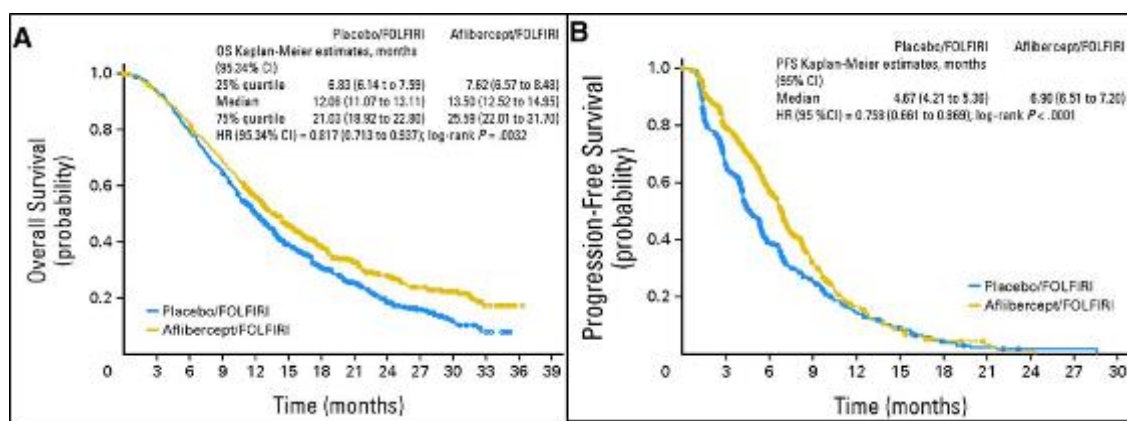
Anti-angiogenic agents

Aflibercept (ZaltrapTM) is a recombinant fusion protein for the treatment of cancer and wet macular degeneration. It is designed to bind to circulating VEGF-A, VEGF-B, and placental growth factor (PIGF) in the bloodstream and in the extravascular space with higher affinity than their native receptors.

In the EFC10262-VELOUR trial, the addition of aflibercept (4mg/kg) to the standard FOLFIRI regimen was evaluated in 1226 patients with MCRC, after failure of an oxaliplatin-based chemotherapy.³⁸ The randomization procedure stratified patients on ECOG PS (0 vs. 1 vs. 2) and the prior use of bevacizumab. The primary endpoint was OS, with an expected HR of 0.80.

At the cut-off date for final analysis (February 7, 2011), the median follow-up for OS was 22.3 months. The new combination significantly improved both PFS (4.7 to 6.9 months, HR=0.76; P=.00007) and OS (12.1 to 13.5 months, HR=0.82; P=.0032). This effect was seen whether (30.4%) or not (69.6%) patients had received prior bevacizumab therapy. In patients having received a bevacizumab containing first-line therapy, median second-line PFS were 6.7 months and 3.9 months in the investigational and in the control arm, respectively (HR 0.66 [0.51-0.85]). Of note, the interaction between “treatment arm” and “prior bevacizumab” factor were neither significant for OS (P=.72) nor PFS (P=.69). In the evaluable population (86.5%), the tumor response rate was also improved when adding aflibercept (ORR=19.8% [16.4-23.2]) to the FOLFIRI regimen (ORR=11.1% [8.5-13.8]).

Figure1. Progression-free survival and overall survival (VELOUR phase III trial)



Van Cutsem E et al, JCO 2012

Anti-EGF agents

In the EPIC trial, cetuximab added to irinotecan after 5FU/oxaliplatin failure significantly improved PFS (4.0 vs. 2.6 months; HR, 0.70) and RR (16.4% v 4.2%).⁴³ The absence of survival advantage can be partly due to cross-over: half of the control patients received cetuximab as post-trial therapy.

KRAS mutation status was retrospectively obtained for only 23% of randomized patients.⁴⁴ In the small subset of patients with wild-type KRAS tumor (15% of the whole population), PFS was longer when cetuximab was added to irinotecan, but RR and OS were similar.

The combination of panitumumab with FOLFIRI (181 study) was superior to the same chemotherapy in terms of RR and PFS, but not OS.³⁹ The magnitude of the PFS benefit remains modest and consistently below 3 months. One acceptable hypothesis to explain the discrepancy between PFS and OS is cross-over in the chemotherapy-alone arms.

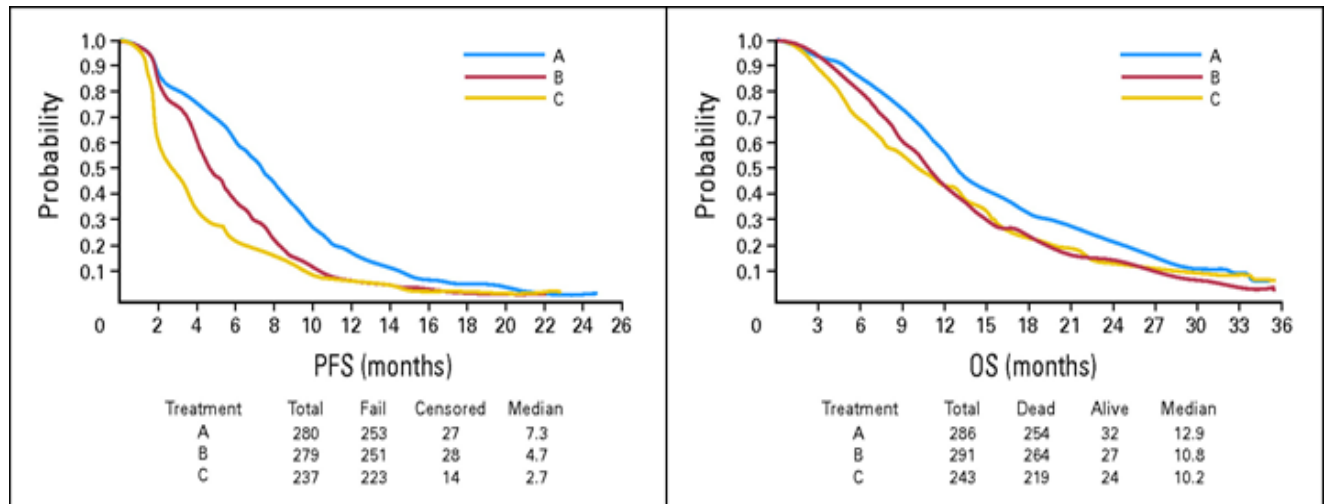
Second-line after an irinotecan-based first-line chemotherapy

Chemotherapy regimen

An oxaliplatin-based chemotherapy is the cornerstone treatment after failure of an irinotecan-based therapy. The expected overall response rate and median PFS with FOLFOX as second-line therapy are 9-15% and 4.2-4.7 months, respectively.

Anti-angiogenic agents

The addition of bevacizumab to FOLFOX (E3200) after 5-FU/irinotecan failure lead to an improvement of RR, PFS (4.7 to 7.3 months, HR=0.61) and OS (10.8 to 12.9 months; HR=0.75).⁴⁵



Giantonio BJ et al, JCO 2007

Continuing bevacizumab after progression on first-line therapy may also prolong survival and is being evaluated in prospective trials.⁴⁶

In the CONFIRM2 trial (855 patients), vatalanib in combination with FOLFOX after 5FU/irinotecan failure has demonstrated significant prolongation of PFS (4.1 to 5.5 months, HR=0.83) but not OS (HR=0.94).⁴⁷

Anti-EGF agents

No data from phase III trial are available with anti-EGF agents in this setting.

Finally, a benefit in OS in second-line therapy was observed only in trials using an anti-angiogenic agent in combination with FOLFIRI (VELOUR trial) or FOLFOX (E3200 trial).

Second-line after a bevacizumab-based first-line therapy

The results of the TML study have been presented at the 2012 Annual ASCO Meeting and the 2012 ESMO WCGIC. The aim of this study was to answer the question of maintaining bevacizumab after progression during a bevacizumab first-line therapy.⁴⁸ A total of 820 patients with unresectable metastatic colorectal cancer who progressed within 3 months after discontinuation of first-line therapy were randomized between fluoropyrimidine-based CT alone and fluoropyrimidine-based CT + bevacizumab (2.5 mg/kg/wk equivalent): 409 to BEV + CT and 411 to CT alone. Choice of oxaliplatin- or irinotecan-based second-line chemotherapy

regimen was dependent on the regimen used in first-line. The median OS (primary endpoint) was 11.2 months for BEV + CT and 9.8 months for CT alone (HR=0.81; 95% CI 0.69–0.94; $p=.006$). Median PFS was 5.7 months for BEV + CT and 4.1 months for CT (HR=0.68; 95% CI 0.59–0.78; $p<.0001$). The response rate was 5.4% for BEV + CT and 3.9% for CT ($p=.311$). The adverse event profile was consistent with previously reported data for BEV + CT. Compared with historical data from BEV treatment in 1L or 2L mCRC, BEV-related adverse events were not increased when continuing BEV beyond progression. BEV + CT (crossed over from 1L regimen) continued beyond progression significantly prolongs OS and PFS in 2L MCRC.

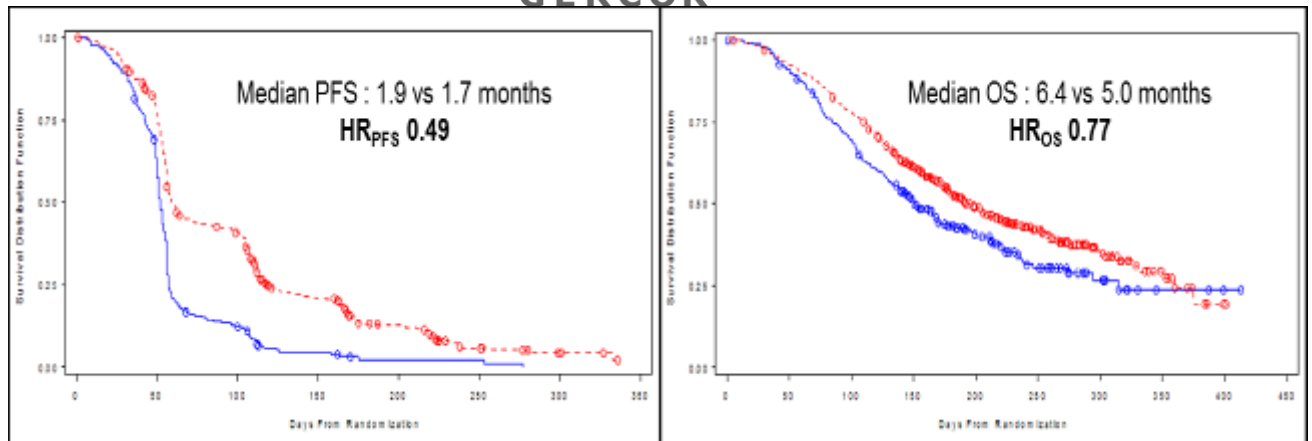
1.2.4. THIRD-LINE THERAPY

After the exposure to both oxaliplatin-based and irinotecan-based treatment, a significant number of patients are still able and willing to receive therapy.

The BOND trial, in which a significant proportion of patients were not only refractory to irinotecan-based chemotherapy but also to oxaliplatin-based chemotherapy, has demonstrated a synergy between irinotecan and cetuximab.⁴⁹ The response rate for irinotecan plus cetuximab was superior to the response rate of the monoclonal antibody alone (23% vs. 11%), and the hazard ratio for disease progression in the combination-therapy group as compared with the monotherapy group was 0.54 (median PFS 4.1 vs. 1.5 months). The combination of panitumumab with irinotecan was evaluated in patients with wild-type KRAS MCRC after failure of standard treatment (oxaliplatin-based and irinotecan-based, with or without bevacizumab).^{50,51} In the GERCOR PIMABI study, the response rate was 33%, and the median PFS and OS were 6.0 and 14.5 months respectively. In patients with all wild-type tumors for KRAS, BRAF and NRAS genes, the response rate was increased to 42%.⁵⁰ It was also demonstrated that the anti-EGFR monoclonal antibodies cetuximab and panitumumab were also active alone in third-line versus best supportive care, results amplified in the wild-type KRAS population.^{52,53} Thus, there is an unquestionable survival advantage for anti-EGFR monoclonal antibodies in third-line therapy in the WT-KRAS population.

Knowing that bevacizumab has never been proven to be active in third-line therapy,⁵⁴ the only active available third-line therapies are based on anti-EGFR monoclonal antibodies, which are only active in wild-type RAS tumors. Consequently, there is no third-line therapy for patients with mutated RAS tumors and for patients with wild-type RAS tumors who received anti-EGFR treatment in first- or second-line therapy.

However, regorafenib has been evaluated in this setting after failure of all drugs and could be a new therapeutic option. Regorafenib (BAY 73-4506) is an investigational oral multi-kinase inhibitor of angiogenic (VEGF), stromal (KIT, PDGFR) and oncogenic (RAF, RET) receptor tyrosine kinases. In the CORRECT phase III trial, 760 patients with heavily pretreated MCRC were randomized to receive either regorafenib plus best supportive care (BSC) or placebo plus BSC. Treatment cycles consisted of 160 mg of regorafenib (or matching placebo) once daily for three weeks on / one week off plus BSC. The primary endpoint was overall survival. Both PFS and OS were significantly improved in the Regorafenib arm, with hazard ratios for progression (HR PFS) and death (HR OS) of 0.49 and 0.77, respectively.⁵⁵



Grothey et al, Lancet 2012

1.2.5. STRATEGIES

Up to now, treatment until progression or unacceptable toxicity, allowing the administration of all available drugs sequentially or in combination, has been the standard practice for advanced CRC.

Stop-and-go strategy

Stop-and-go strategies especially fit with therapies inducing cumulative toxicity, such as oxaliplatin, which must be stopped before disease progression.⁵⁶ In case of reversible toxicity (eg. sensory neuropathy) reintroduction of the same therapy can be proposed at progression.

The concept of maintenance therapy with fluoropyrimidine alone named oxaliplatin stop-and-go strategy was evaluated in the OPTIMOX1 study, in which 620 patients with unresectable MCRC were randomized to either FOLFOX4 until progression or the oxaliplatin stop-and-go strategy.⁵⁷ This strategy consisted in 6 cycles of FOLFOX7 chemotherapy followed by maintenance therapy with the simplified LV5FU2 regimen without oxaliplatin.⁵⁸ After 12 cycles of LV5FU2 chemotherapy, FOLFOX7 was reintroduced in patients with controlled disease. This study demonstrated that a short induction with oxaliplatin followed by maintenance therapy with 5-FU alone was better tolerated and achieved a similar efficacy than continuous administration of the drug until progression or the occurrence of the cumulative neurotoxicity.

Maintenance therapy with fluoropyrimidine and bevacizumab was evaluated in the Combined Oxaliplatin Neuropathy Prevention Trial (CONcePT), which compared continuous administration of FOLFOX to intermittent administration of 8 cycles of FOLFOX plus bevacizumab followed by 8 cycles of maintenance LV/5FU plus bevacizumab and FOLFOX reintroduction plus bevacizumab for 8 cycles.⁵⁹ Median PFS with continuous administration was 7.3 months compared to 12.0 months with the stop-and-go strategy.

Maintenance therapy with targeted agents

Recent studies have evaluated maintenance therapy without chemotherapy. Targeted therapies blocking a critical pathway for tumor growth can delay tumor progression with fewer side effects than chemotherapy.

Maintenance therapy with cetuximab alone

Maintenance therapy with cetuximab alone was evaluated in the NORDIC VII study.³² OS for patients treated by continuous cetuximab and chemotherapy-free interval (FLOX) was similar to that of patients with continuous chemotherapy (FLOX) with or without cetuximab.

Maintenance therapy with bevacizumab alone

Maintenance with bevacizumab alone was compared in the Spanish MACRO trial to a continuous XELOX-bevacizumab therapy.⁶⁰ The primary endpoint was median PFS, with a non-inferiority limit of 7.6 months (i.e. HR 1.32) assuming 10 months as median PFS in the control arm. Median PFS was 10.4 months in the continuous arm (control) and 9.7 months in the maintenance arm (investigational), with a HR of 1.11 [0.89-1.37]. The authors concluded that non-inferiority was not strictly statistically demonstrated, but a detriment in PFS of larger than 3 weeks could be excluded. Moreover, there was not any statistically significant difference in OS (22.4 vs. 21.7 months) between the two groups (HR 1.04). A cross trial comparison between MACRO (bevacizumab alone maintenance) and OPTIMOX2 (no bevacizumab) suggests a benefit for bevacizumab in case of tumor control when chemotherapy is stopped.

Maintenance therapy with double pathway inhibition

Therapy targeting VEGF or EGFR demonstrated clinical activity in combination with chemotherapy (CT) in mCRC but monoclonal antibodies cannot be associated.³⁵ The DREAM trial (NCT00265824) compared a maintenance therapy (MT) with bev +/- EGFR tyrosine kinase inhibitor erlotinib (E) after a first-line Bev-based induction therapy (IT) in patients with mCRC.⁶¹ A total of 700 patients with previously untreated and unresectable mCRC were included. After a Bev-based induction therapy with FOLFOX or XELOX or FOLFIRI, 446 (63.7%) patients without disease progression were randomized to maintenance therapy between Bev alone (Bev 7.5 mg/kg q3w; arm A, N=224) or Bev+erlotinib (Bev 7.5 mg/kg q3w, Erlotinib 150 mg/day continuously; arm B, N=22) until progression or unacceptable toxicity. With a median follow-up of 31.0 months, 327 events were observed for PFS. Median maintenance PFS (primary endpoint) were 4.6 months in arm A vs. 5.8 months in arm B (HR 0.73 [95%CI: 0.59-0.91], P=.005). Median PFS from inclusion were 9.2 months vs. 10.2 months. During maintenance therapy, grade 3-4 diarrhea (<1% vs. 9%) and grade 3 skin toxicity (0% vs. 19%) were the main differences in toxicity in arm A and B, respectively. Thus, the addition of erlotinib to bevacizumab after a bevacizumab-based induction therapy significantly improved the duration of maintenance PFS in patients with unresectable metastatic colorectal cancer.

Treatment-free interval

The evolution of treatment for colorectal carcinoma has resulted in approximately 12 months median OS with 5-FU alone, to 20 months in the oxaliplatin and irinotecan era, to more than 20 months when patients were exposed to all available drugs. Chemotherapy-free intervals (CFI) are frequently employed in patients with advanced colorectal cancer, for several reasons, including lengthy sustained responses or stabilization, toxicity, and the patient's decision to discontinue treatment. The gradual prolongation of median survival in patients with metastatic



disease and the difficulty to keep patients on therapy for a long time led to the evaluation of chemotherapy discontinuation in prospective trials.

Two recent studies evaluated the complete stop of therapy in patients receiving combination chemotherapy. The OPTIMOX2 study compared the oxaliplatin stop-and-go strategy to a complete stop of chemotherapy after 3 months of induction FOLFOX7 chemotherapy in the first-line treatment of MCRC.⁶² Results were in favor of maintenance therapy. The median duration of disease control (DDC), the primary endpoint, was significantly longer in the maintenance arm than in the CFI arm (13.1 versus 9.2 months, HR=0.71). Median PFS and median OS were also longer in the maintenance arm. The MRC COIN study (815 patients per arm) compared a continuous oxaliplatin-based chemotherapy until disease progression to a complete stop-and-go strategy after 3 months of an oxaliplatin-based treatment, followed by reintroduction on progression of the disease.⁶³ Intermittent chemotherapy was associated with improved quality of life, shortened time on chemotherapy, reduced number of visits to hospital. The small difference in OS in favor of continuous therapy should be weighed against the significantly reduced toxicity associated with intermittent treatment.

An important methodology limitation of these two studies (OPTIMOX2, COIN) was the randomization of patients before induction therapy, including patients in the intermittent arm who were not eligible for this strategy. Patients with progressive disease on induction therapy or amenable to salvage surgery biased the results. We now believe that chemotherapy holidays cannot be decided before starting therapy. Despite these results, a significant number of patients can benefit from chemotherapy discontinuation. New criteria for chemotherapy discontinuation were defined from patients in the OPTIMOX1 and 2 studies who had a successful CFI and a prolonged survival: a normal CEA level after 3 months of chemotherapy and chemotherapy lasting 6 months before CFI.⁶⁴ In the COIN trial, patients with normal platelet counts at baseline could get important benefit of CFI.⁶³

Reintroduction and the concept of residual sensitivity

In the investigational arm of the OPTIMOX1 study, oxaliplatin reintroduction was done in only 40% and achieved a disease control rate of 69%.⁶⁵ Despite that a large number of patients did not receive the planned oxaliplatin reintroduction or received oxaliplatin after second-line therapy, both oxaliplatin reintroduction and the percentage of patients with oxaliplatin reintroduction per center had an independent and significant impact on OS. Centers in which more than 40% of the patients were reintroduced had an adjusted HR for OS of 0.59 compared with centers in which no patient was reintroduced.

Defining oxaliplatin sensitivity is of importance for the therapeutical strategy when oxaliplatin reintroduction is feasible. Duration of interval between two periods of FOLFOX therapy and efficacy of first-line FOLFOX both predicted efficacy of oxaliplatin reintroduction.⁶⁶ However, even in case of only 3 to 6 months interval between two FOLFOX therapies, patients can still be sensitive to FOLFOX with a RR of 15% and a median PFS of 3 months, which is comparable or better than FOLFIRI in this setting with a RR of 4% and a median PFS of 2.5 months.⁷ Thus, reintroduction of oxaliplatin should be considered in those patients who had an initial benefit from FOLFOX and who can tolerate it.

Intermittent chemotherapy

In the GISCAD study, 337 patients with previously untreated MCRC were randomized to receive an irinotecan-based chemotherapy, either continuously until progression or intermittently (2



months on treatment, 2 months off).⁶⁷ There were no difference in terms of PFS (HR=0.88) and OS (HR=1.03).

1.2.6. ENDPOINTS

The increasing number of active compounds available in MCRC therapy dictates the conduct of strategy trials to evaluate these treatments either in combination or sequentially.

Overall survival

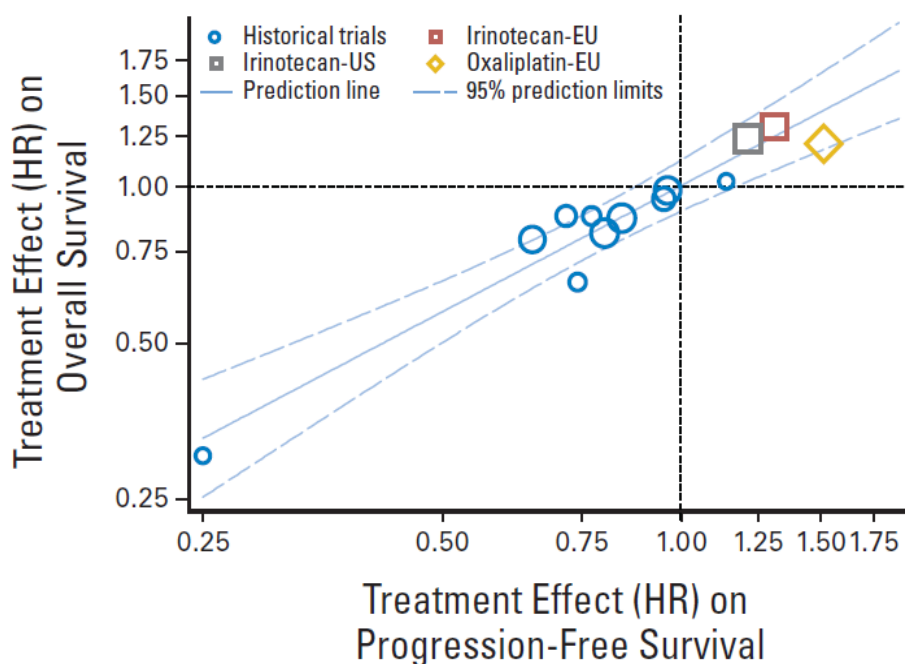
OS is the final accepted « true » clinical outcome in cancer trials. OS is simple to measure and measured without bias. But, OS has several drawbacks. First, death occurs after a relatively long time for most patients. Second, clinical trials using OS as primary endpoint require a large number of patients and several years of follow-up to demonstrate a statistically significant difference between the new treatment and the standard treatment, increasing the cost and duration of those trials. Finally, the effects of a drug on OS are diluted by the effects of cross-over and subsequent therapies. Of note, OS represents the overall effect of several treatment lines. Therefore, OS may not be a suitable endpoint to evaluate the effect of a new first-line therapy (lack of sensitivity), or a new therapeutic strategy (extension of trial duration).

Alternatives endpoints

Alternative outcomes that can be measured earlier are needed, in order to shorten the duration and reduce the size and cost of clinical trials.

Progression-free survival (PFS) evaluates the time to first progression or death of any cause if disease progression did not occur. This definition limits PFS to the direct measure of a single sequence of treatment until the occurrence of the first event. PFS is unconfounded by cross-over, but cannot evaluate a treatment strategy beyond first progression. In MCRC, it has been shown that treatment effects on OS, based on the effects on PFS, is predicted extremely well when patients receive no effective second-line therapy. However the prediction may not be as good when patients receive subsequent active lines of treatment.⁶⁸

Figure 2. Correlation between treatment effects on progression-free and on overall survival in historical trials (circles), in irinotecan trials (squares), and in oxaliplatin trial (diamond).

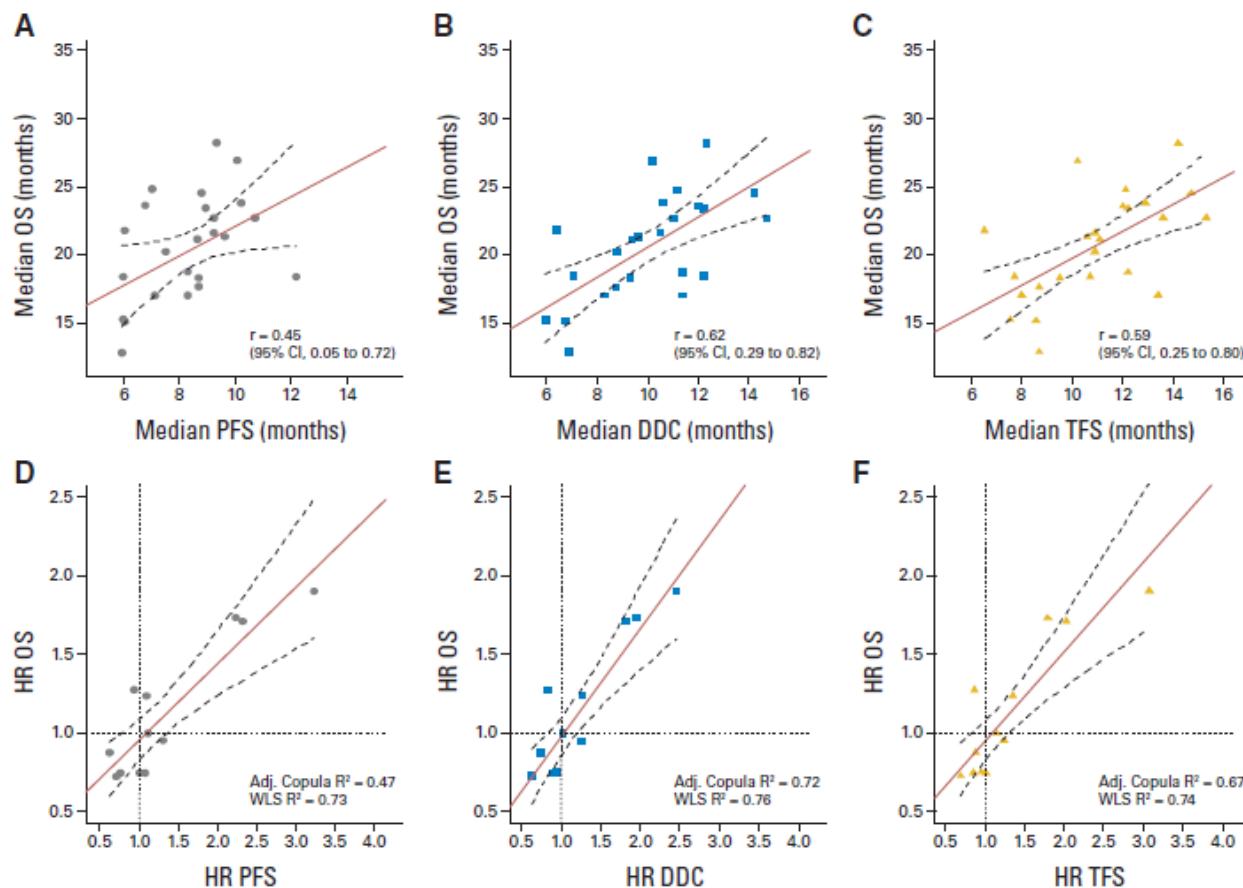


Buyse et al, J Clin Oncol 2007

Indeed, the benefit in PFS will be lost in OS when the median survival post-progression (SSP) is large. This is particularly the case in MCRC where subsequent therapies are available after the first sequence of therapy (reintroduction, second and third-line therapy).

Thus, considering that PFS and OS are not reliable endpoints to evaluate therapeutic strategies, new composite endpoints have been proposed to evaluate a chemotherapy strategy in MCRC: duration of disease control (DDC), time to failure of strategy (TFS), and strategy failure-free survival (SFFS). DDC may be seen as a direct measure of the treatment effect of a therapeutic strategy, by excluding uncontrolled disease intervals (time from disease progression to re-initiation of chemotherapy) and inactive second course of treatment, defined as a documented disease progression at the first tumor evaluation after re-initiation of full therapy. TFS, on the other hand, aims at evaluating a global treatment strategy. DDC and TFS were strongly correlated with OS.⁶⁹

Figure 3: Association between PFS, DDC and TFS and OS in terms of (A, B, C) median time and (D, E, F) hazard ratio (HR)



Chibaudel et al, J Clin Oncol 2011

SFFS, which looks like TFS, was recently evaluated in the MRC COIN trial.⁶³ In the intermittent treatment group, a SFFS event occurred when a patient had progressive disease during a planned treatment period or within 8 weeks of starting a chemotherapy-free interval. In the continuous treatment group, SFFS was similar to PFS.

Contrary to PFS, these endpoints enable to assess the duration of the therapeutic effect before and after the first disease progression.

Duration of disease control

To capture the effect of second-line chemotherapy, the C97-3 trial used a global multiline PFS as primary end point (ie, time from random assignment to progression or death while receiving second-line therapy), which looks like TFS. But this definition did not provide a good evaluation of two lines of treatment. Indeed, the effect of chemotherapy could not be properly evaluated in patients undergoing surgery, a therapeutic break, or delayed second-line therapy. Stop-and-go strategies especially fit with therapies inducing cumulative toxicity, like oxaliplatin, which have to be stopped before disease progression. In case of reversible toxicity, such as sensory neuropathy, reintroduction of the same therapy can be proposed at progression. The global effect of this treatment would be underestimated if the end point ends with the first event (eg, stopping for toxicity, occurrence of disease progression during partial or complete break of treatment). DDC is defined as the sum of PFS of each active sequence of treatment (ie, no disease progression at first evaluation since the beginning of the sequence). Inactive sequences (ie, disease progression at first tumor evaluation) are excluded from the calculation of DDC.

$$DDC = PFS_1 + PFS_2 + \dots + PFS_n$$

$$DDC = \sum_{i=1}^n PFS_{i \text{ active sequence}}$$

This endpoint allows evaluation of part of a planned strategy by splitting the different courses of treatment.

The required items to calculate DDC are presented in table 5, and some examples of DDC calculation are illustrated in figure 4.

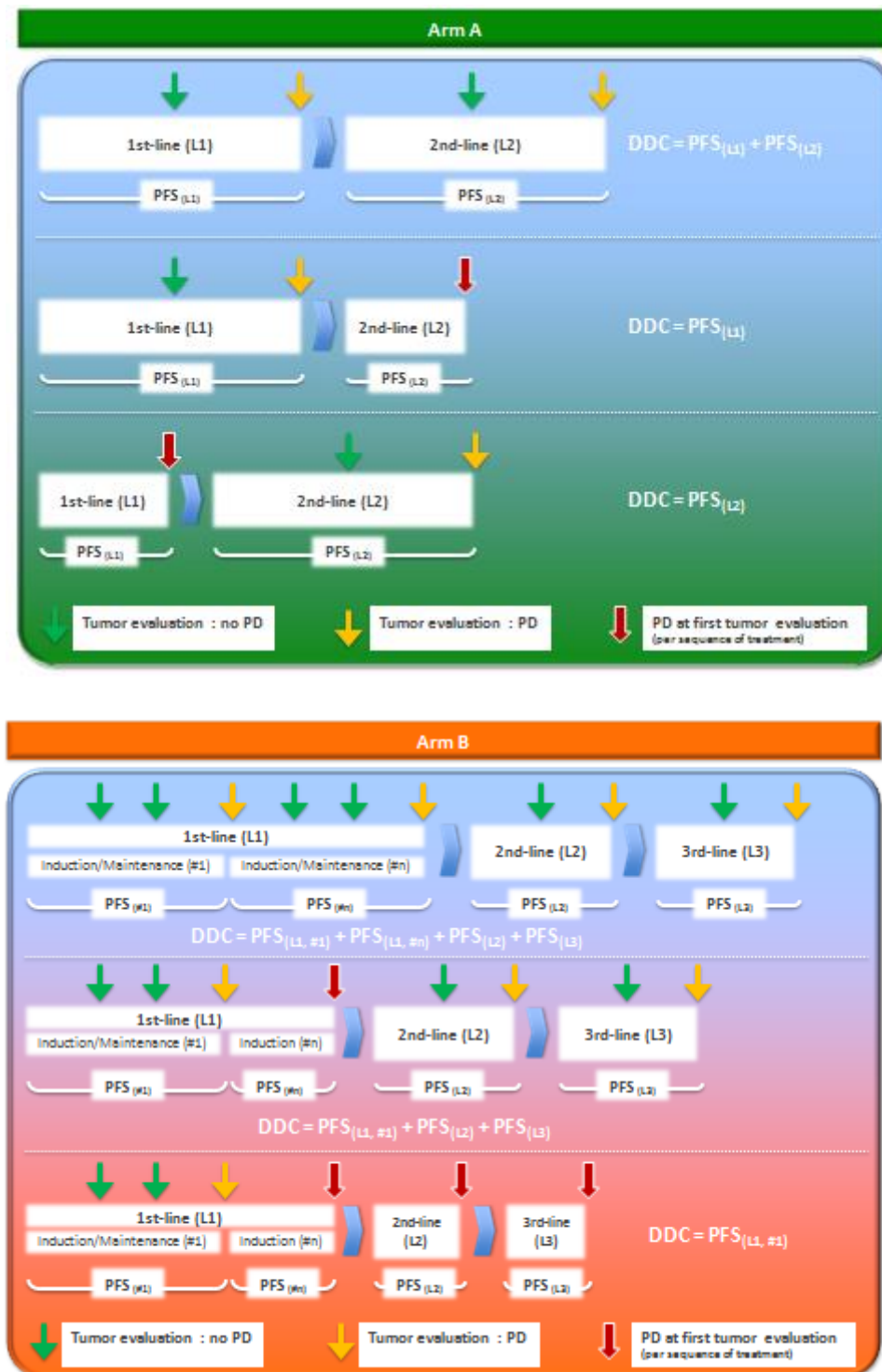


Table 5: Common required items to calculate DDC

	Item	Definition
Original strategy (data per sequence of treatment)	First cycle of the course	Date
	Last cycle of the course	Date
	Reason for cessation	Progression or cancer death Toxicity Maintenance or break Salvage surgery Other reason
Progression disease (PD) (data per sequence of treatment)	PD status	No PD / PD
	Progression	Date
New Therapy (NT) (therapy not included in the original strategy)	NT status	No / Yes
	First cycle	Date
Follow-up	Survival status	Alive / Dead
	Last news / Death	Date

Chibaudel et al, J Clin Oncol 2011

Figure 4: Duration of disease control (DDC): definition and examples



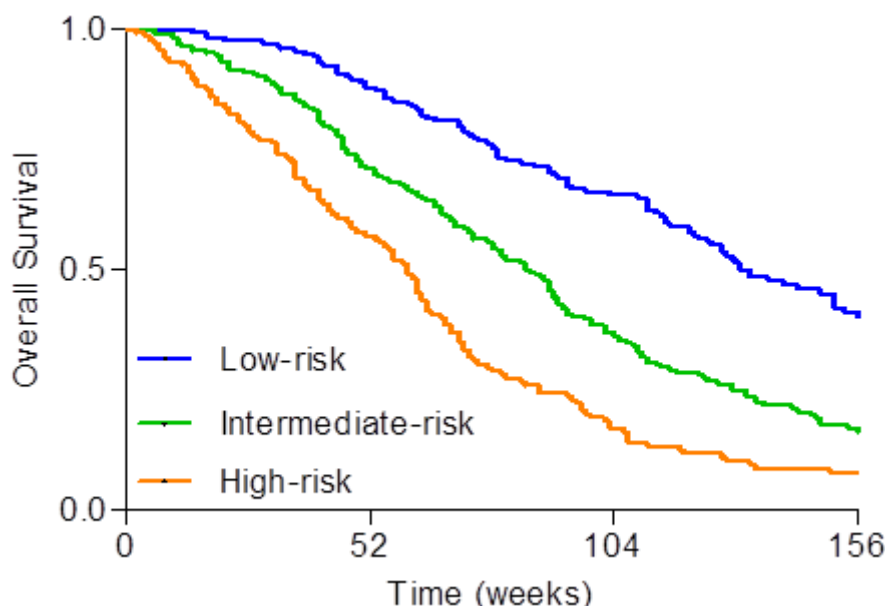
1.2.7. PROGNOSTIC FACTORS

Several parameters have been found to be independent prognostic factors in MCRC. These were patient characteristics such as World Health Organization (WHO) performance status (PS), age, sex, weight loss, biological variables such as white blood cell count (WBC), serum alkaline phosphatase (ALP) level, serum lactate dehydrogenase (LDH) level, serum carcino-embryonic antigen (CEA) level, or tumor characteristics like the number of metastatic sites, or liver involvement.

Three risk groups for death were recognized in patients receiving 5-fluorouracil- (5-FU) based chemotherapy for metastatic colorectal cancer, depending on four baseline prognostic parameters: PS, WBC count, ALP and number of metastatic sites (Köhne model).⁷⁰

The GERCOR prognostic score was developed and validated in patients treated with an oxaliplatin-based or irinotecan-based chemotherapy. This model was based on the two most important prognostic factors which were LDH level and WHO PS before starting first-line chemotherapy. The median survival in patients having PS 0 and normal LDH value was two-fold higher than patients with poor prognosis (PS1 and LDH>1N, or PS2) as shown in figure 5.⁷¹

Figure 5: Overall survival according to GERCOR prognostic score in patients with metastatic colorectal cancer (learning sample)



Chibaudel et al, The Oncologist 2011

1.2.8. TRANSLATIONAL SUBSTUDIES

EGF pathway

Anti-EGFR agents (cetuximab, panitumumab) have been studied in monotherapy and in combination with oxalipatin-based and irinotecan-based therapy in palliative setting. It has been shown that only patients with wild RAS tumors could respond to anti-EGFR agents and can have a prolongation of progression-free survival (PFS).¹³⁻¹⁶ Thus, the KRAS and NRAS tumor genes have been validated as negative predictive markers for anti-EGFR agents' activity, but additional testing for tumor genes such as serine/threonine-protein kinase B-Raf (BRAF) could be useful to identify those patients who might benefit the most from anti-EGFR agents.¹⁷⁻¹⁹

Plasma can contain a small quantity of free (non-cell bound) circulating DNA. Concentrations of this free circulating DNA increase significantly in patients with cancer compared with healthy subjects.^{72,73} In cancer patients, circulating free DNA carries tumour-related genetic and epigenetic alterations that are relevant to cancer development, progression and resistance to therapy. This circulating free tumor DNA has been observed for a wide range of malignancies, including colon cancer.⁷⁴

Until now, the main limitation to the non invasive detection of tumor DNA is the lack of sensitivity of mutation detection methods currently used in clinical practices. Indeed, when conventional methods have sensitivity thresholds in the range of 0.1-1%, mutant tumor DNA represents a very small fraction of total circulating DNA (often less than 0.01% in the case of early cancers).

An original procedure to achieve a highly sensitive and quantitative detection of rare DNA sequences in biological samples has been developed, with a new approach to screen specific genetic alterations and to detect the presence of circulating free tumor DNA in plasma of patients. This procedure is based on the segregation of individual target DNA molecules into millions of independent microdroplets with volumes of the order of picoliters to reveal the presence of a molecule of interest. This technique was validated by demonstrating the ability to quantitatively and accurately detect up to 1/200,000 mutant KRAS in wild-type KRAS (0.0005%) in biological samples of patients with colorectal cancer. For example, a dual-probe fluorogenic TaqMan® assay validated clinically was usually used to detect mutations within tumors. However, the sensitivity of these probes on DNA is only 10% (1 mutant gene in 10 wild type genes) and they are not sufficiently sensitive to allow analysis of biological samples like plasma where circulating free tumor DNA represent only a small fraction of the total DNA.⁷⁵ In addition, the ability to detect multiple biomarkers in parallel has also been demonstrated.^{76,77} Moreover in colorectal cancer, the prognostic value of circulating free DNA has been demonstrated.^{73,78} The sequencing of each tumor allows the identification of a specific marker of each patient leading to the measurement of circulating tumor DNA by setting up a fluorescent probe dedicated to the identification of the tumor's mutation.

2. STUDY OBJECTIVES

2.1. PRIMARY OBJECTIVE

The primary objective of this study is to demonstrate a difference between two treatment strategies in terms of duration of disease control (DDC):

- on the one hand, FOLFIRI-cetuximab followed by an oxaliplatin-based + bevacizumab,
- on the other hand, OPTIMOX-bevacizumab followed by an irinotecan-based + bevacizumab followed by an anti-EGFR agent +/- irinotecan over the treatment strategy.

2.2. SECONDARY OBJECTIVES

Efficacy

- To evaluate health related quality of life using EORTC QLQ C-30 (targeted dimension: Global Health, physical and Emotional Dimension, Fatigue and pain). QoL will be considered as primary secondary endpoint in order to confirm clinical benefit for the patient since we need more follow up to observe an impact on OS than to confirm clinical benefit.
- To evaluate Overall Survival (OS),
- To evaluate Time to failure of strategy (TFS),
- To evaluate Progression-free survival (PFS) per sequence of therapy,
- To evaluation Duration of Disease Control (DDC) per drug,
- To evaluate Tumor response rate (RR) per sequence of therapy (RECIST v1.1),
- To evaluate Curative salvage surgery rate (R0 or R1 resection rate global and per sequence of therapy),

Safety

- To evaluate the safety profile of each treatment sequence using NCI CTCAE version 4.0

3. DESCRIPTION OF THE STUDY

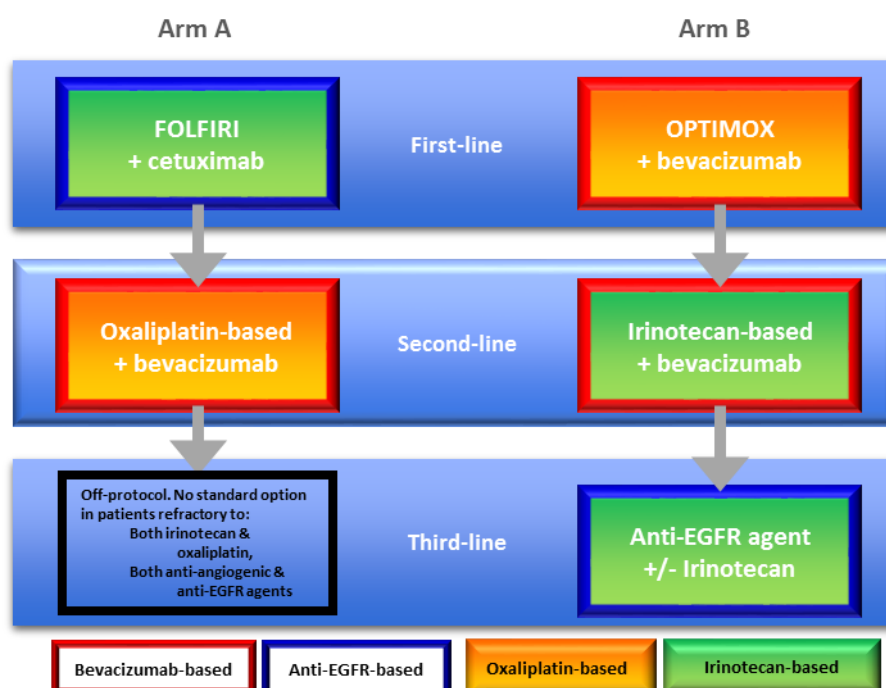
3.1. DESIGN

The study is an open-label, randomized, multicentric, phase III trial.

Patients will be randomized to each treatment strategy in a 1:1 ratio. Randomization will be performed using a minimization technique.

Stratification criteria are:

- center,
- GERCOR prognostic score, using ECOG PS and serum LDH level (low-risk group vs. intermediate-risk group vs. high-risk group),
- prior use of oxaliplatin in adjuvant setting (yes vs. no),
- extension of metastatic disease (liver only vs. other),



3.2. DATA AND SAFETY MONITORING BOARD

A data and safety monitoring (DSMB) will review the most recent data and therapeutic knowledge that may become available.

According to the newly published data and the therapeutic strategies that could be presented as new international standards, the DSMB members will assess whether it could have an impact on the design or conduct of the STRATEGIC-1 trial. Such an assessment will occur when needed and on an annual basis at the minimum.

The DSMB could recommend:

- amendment to the study protocol if there is strong evidence that such change would substantially contribute to the well being of patients,
- or early discontinuation of the trial if there is strong evidence that the study is harming patients.

3.3. DURATION AND PLANNED DATES OF THE STUDY

The total duration of the study is expected to be 80 months, beginning with the first patient's first visit on October 30th, 2013, last patient's first visit by 2Q 2018 (with a mean accrual of 6 patients per month), and ending with the last patient's visit by 1Q 2021 (with a mean duration of 32 months per patient).

4. STUDY POPULATION

Before any study-related procedure is undertaken, written informed consent must be obtained (see sample of information to patient and consent form in Appendix 20.1).

To be eligible, all of the inclusion criteria and none of the exclusion criteria must be met.

4.1. INCLUSION CRITERIA

A patient may be included if the answer to all of the following statements is "yes".

1. Signed and dated informed consent, and willing and able to comply with protocol requirements,
2. Histologically proven adenocarcinoma of the colon and/or rectum,
3. Wild-type RAS/RAF tumor, i.e., no mutation in exon 2 [codon 12/13], exon 3 [codon 59/61] and exon 4 [codon 117/146] of both KRAS and NRAS genes or BRAF V600E tumor gene (local assessment, performed either on primary tumor or metastasis). In exceptional circumstances, RAS/RAF mutational status (KRAS, NRAS and BRAF V600E) can be pending at time of randomization, provided it is obtained within the first two cycles of first line therapy,
4. Metastatic disease confirmed,
5. No prior therapy for metastatic disease (in case of previous adjuvant therapy, interval between end of chemotherapy and relapse must be >6 months for fluoropyrimidine alone or >12 months for oxaliplatin-based, bevacizumab-based or cetuximab -based therapy),
6. Duly documented non resectable metastatic disease, ie not suitable for complete carcinological surgical resection at inclusion [NB: patients with unresectable disease at study entry but with any potential of salvage surgery after induction therapy are eligible],
7. At least one measurable or evaluable lesion as assessed by CT-scan or MRI (Magnetic Resonance Imaging) according to RECIST v1.1,
8. Age ≥ 18 years,
9. World Health Organization (WHO) Performance status (PS) 0-2,
10. Hematological status: neutrophils (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$; platelets $\geq 100 \times 10^9/L$; haemoglobin $\geq 9g/dL$,
11. Adequate renal function: serum creatinine level $< 150\mu M$,
12. Adequate liver function: serum total bilirubin level $\leq 1.5 \times$ upper normal limit (ULN), serum alkaline phosphatase level $< 5 \times$ ULN,



13. Proteinuria $<2+$ (dipstick urinalysis) or $\leq 1\text{g}/24\text{hours}$,
14. Baseline evaluations performed before randomization when the RAS WT status is known: clinical and blood evaluations no more than 2 weeks (14 days) prior to randomization, tumor assessment (CT-scan or MRI) no more than 3 weeks (21 days) prior to randomization,
15. Female patients must commit to using reliable and appropriate methods of contraception during the trial and until at least six months after the end of study treatment (when applicable). Male patients with a partner of childbearing potential must agree to use contraception in addition to having their partner use another contraceptive method during the trial and until at least 6 months after the end of the study treatment,
16. Registration in a national health care system (CMU included for France).

4.2. EXCLUSION CRITERIA

A patient will not be eligible to enter the study if the answer to any of the following statement is “yes”.

1. History or evidence upon physical examination of CNS metastasis (e.g. non irradiated CNS metastasis, seizure not controlled with standard medical therapy), unless adequately treated,
2. Exclusive bone metastasis,
3. Uncontrolled hypercalcemia,
4. Pre-existing permanent neuropathy (NCI grade ≥ 2)
5. Uncontrolled hypertension (defined as systolic blood pressure $>150\text{ mmHg}$ and/or diastolic blood pressure $>100\text{ mmHg}$), or history of hypertensive crisis, or hypertensive encephalopathy,
6. Concomitant unplanned antitumor therapy (e.g. chemotherapy, molecular targeted therapy, immunotherapy),
7. Treatment with any investigational medicinal product within 28 days prior to study entry,
8. Other serious and uncontrolled non-malignant disease (including active infection),
9. Gilbert’s syndrome,
10. Other concomitant or previous malignancy, except: i/ adequately treated in-situ carcinoma of the uterine cervix, ii/ basal or squamous cell carcinoma of the skin, iii/ cancer in complete remission for >5 years,
11. Major surgery (open biopsy, surgical resection, wound revision or any other major surgery involving entry into body cavity) or significant traumatic injury within the last 28 days prior to randomization, and/or minor surgical procedure including placement of a vascular device within 2 days of first study treatment,
12. Pregnant or breastfeeding women,
13. Patients with known allergy/hypersensitivity to any component of study drugs,

14. History of arterial thrombo and/or embolic event (e.g. myocardial infarction, stroke, ...) within 6 months prior to randomization,
15. Chronic inflammatory bowel disease
16. Total bowel obstruction,
17. History of abdominal fistula, GI perforation, intra-abdominal abscess, or active GI bleeding within 6 months prior to first study treatment
18. Serious, non-healing wound, active ulcer or untreated bone fracture,
19. History or evidence of inherited bleeding diathesis or significant coagulopathy at risk of bleeding.
20. Current or recent (within 10 days of randomization) use of aspirin (>325mg/d), clopidogrel (>75mg/d) or use of oral anticoagulants or thrombolytic agents
21. Concomitant administration of live, attenuated virus vaccine such as yellow fever vaccine
22. Concomitant administration of prophylactic phenytoin.
23. Treatment with sorivudine or its chemically related analogues, such as brivudine.
24. Patients with known dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency.
25. Concomitant use with St John's Wort
26. Patients with interstitial pneumonitis or pulmonary fibrosis

4.3. DURATION OF PATIENT PARTICIPATION

For each patient, the participation will last approximately 32 months, i.e. a 1 to 3-week screening period, a 25-month treatment period, then a 6-month follow-up period.
Survival status will be collected until patient's death.

5. GENERAL CONSIDERATIONS

5.1. CONCEPT OF LINES OF THERAPY

A line of therapy:

- **Starts with full therapy (see Table 6),**
- **Planned or unplanned partial treatment breaks are allowed as shown in table 6,**
- **Unplanned treatment-free interval (ie, complete stop of therapy) is allowed,**
- **Ends with one of the following events (whichever occurs first):**
 - **disease progression occurring on full therapy,**

- or disease progression occurring during a partial or complete stop of therapy without any possibility to resume full therapy,
- After progression when patients are not on full therapy, full therapy should be resumed in the arm B (oxaliplatin first-line) if tolerable and is authorized in the arm A (irinotecan first-line).

Moving on second- or third-line therapy

The subsequent line starts:

- when a tumor progression occurs on full therapy at first-line or second-line therapy,
- or when tumor progression occurs during a partial or complete stop, and full therapy cannot be resumed (eg, residual neurological toxicity grade ≥ 2).

Table 6: Treatment regimens and lines of therapy according to treatment arm

Line number	Arm A	Arm B
First-line		
Full therapy	FOLFIRI-cetuximab	mFOLFOX7*-bevacizumab
Planned partial stop	None	fluoropyrimidine-bevacizumab bevacizumab alone
Unplanned partial stop (allowed)	FOLFIRI alone fluoropyrimidine alone irinotecan-cetuximab sLV5FU2-cetuximab cetuximab alone	FOLFOX* alone fluoropyrimidine alone bevacizumab alone
Treatment-free interval (ie complete stop of therapy)	Allowed	Allowed
Second-line		
Full therapy	mFOLFOX6*-bev	mFOLFIRI3-bev (recommended) FOLFIRI1-bev (option)
Planned partial stop	None	None
Unplanned partial stop (allowed)	FOLFOX* alone fluoropyrimidine-bevacizumab fluoropyrimidine alone bevacizumab alone	FOLFIRI alone fluoropyrimidine alone fluoropyrimidine-bevacizumab bevacizumab alone
Treatment-free interval (ie complete stop of therapy)	Allowed	Allowed
Third-line		
Full therapy	Authorized as off study treatment	Anti-EGFR Mab +/- irinotecan
Planned partial stop	-	None
Unplanned partial stop (allowed)	-	Anti-EGFR Mab alone
Treatment-free interval (ie complete stop of therapy)	-	Allowed

* modified XELOX (q2w) is allowed

5.2. RAS STATUS PENDING AT TIME OF RANDOMIZATION

In exceptional circumstances, RAS/RAF mutational status (KRAS, NRAS, and BRAF) can be pending at time of randomization, provided it is obtained within the first two cycles of first line therapy.

During the period in which the complete RAS/RAF status is not determined, patients will be treated without targeted therapy, whatever treatment arm, i.e. without cetuximab in arm A (FOLFIRI alone) and without bevacizumab in arm B (mFOLFOX7 or mXELOX alone).

Patients for whom RAS/RAF is found mutated after randomization or for whom RAS/RAF mutational status is still unknown after having received a maximum of two cycles will be excluded from the study.

5.3. ARM A

The therapeutic strategy used in arm A is based on two successive lines of therapy.

Treatment is given until disease progression or limiting toxicity in both lines. However, in case of partial or complete treatment discontinuation (allowed, even unplanned), the patient remains in the study protocol.

Before switching on the planned second-line therapy, the following criteria must be fulfilled:

- At least one reason for ending first-line therapy,
- Patient's general conditions compatible with treatment continuation (at investigator's discretion),
- Acceptable residual toxicities from previous line of therapy (eg, diarrhea, mucositis/stomatitis, neutropenia, thrombocytopenia...).

The occurrence of disease progression during second-line therapy defines the end of treatment strategy in arm A.

Third-line therapy is authorized outside the protocol.

5.4. ARM B

The therapeutic strategy used in arm B is based on three successive lines of therapy.

Treatment is given until disease progression on full therapy or limiting toxicity in the three lines. However, in case of partial or complete treatment discontinuation (allowed, even unplanned), the patient remains in the study protocol.

It is recommended to limit the number of reintroduction to one (see reintroduction criteria in section 7.4.6.).

Before switching on the planned subsequent line of therapy, the following criteria must be fulfilled:

- At least one reason for ending previous line of therapy,
- Patient's general conditions compatible with treatment continuation (at investigator's discretion),



- Acceptable residual toxicities from previous line of therapy

The occurrence of disease progression during third-line therapy defines the end of treatment strategy in arm B. However, if the patient remains eligible to the reintroduction of an oxaliplatin-based chemotherapy (i.e. no prior progression during FOLFOX and residual neuropathy grade ≤ 2), the end of treatment strategy will be the date of progression after this reintroduction.

6. STUDY DRUGS

The purpose of this STRATEGIC-1 clinical study is not to investigate any drug specifically but to compare two standard therapeutic strategies including successive treatment lines that are administered in routine basis when managing patients suffering from MCRC.

Consequently the drugs composing the therapeutic lines will not be supplied in the scope of this clinical trial.

6.1. IRINOTECAN

Irinotecan is available as a sterile aqueous solution. Each milliliter of solution contains 20 mg of irinotecan hydrochloride (on the basis of the trihydrate salt), 45 mg of sorbitol NF powder, and 0.9 of lactic acid, USP. The pH of the solution has been adjusted to 3.5. It is intended to be diluted with 5% Dextrose Injection, USP (D5W), or 0.9% sodium chloride injection, USP, prior to intravenous infusion. The preferred diluent is 5% dextrose injection in 250 to 500 ml solution. Vials are to be protected from light and stored at + 15° à + 30° C. Diluted solution can be stored at 2° to 8°C up to 24h or at 15°C to 30°C up to 6h. Irinotecan should be administered as an intravenous infusion over 60 minutes (30-90min). Other drugs should not be added to the infusion solution.

6.2. OXALIPLATIN

Two commercially available forms of oxaliplatin preparations can be used: a lyophilised form which has to be reconstituted in solution immediately before being parenterally administered, and a "ready-to-use" liquid form containing an aqueous solution of oxaliplatin without added excipient.

The lyophilised oxaliplatin form has to be reconstituted with a dextrose solution or water for injection to obtain a solution of oxaliplatin. The concentration of oxaliplatin pharmaceutical composition, after the reconstitution of the lyophilisate or the "ready-to-use" liquid form is comprised between 2.5 mg/ml and 5 mg/ml. Each vial will contain 50 or 100 mg oxaliplatin as a white crystalline powder (freeze-dried), which when reconstituted with sterile water for injection (10 to 20 ml), has a pH between 4.8 and 5.7. The total dose of oxaliplatin for each subject should be transferred from the supplied vials into a chemotherapy bag / bottle with 250 ml 5% dextrose in water and must be administered via infusion pump over two hours prior to 5-FU. Incompatibilities: oxaliplatin must not be combined with alkaline media (such as basic solutions of 5-FU, trometamol) and not be put in contact with needles or IV infusion sets containing aluminium items which cause oxaliplatin to degrade. Reconstitution or final dilution must never be performed with a sodium chloride solution. Freeze-dried powder: the compound must be protected from light and may be stored for three years at room temperature. Reconstituted solution: in 5% dextrose solution or with sterile water for injection and in the



original vial, the solution may be stored for 24 to 48 hours at 2 to 8°C. Infusion solution: after dilution in 5% dextrose solution, the shelf-life is 24 hours at room temperature.

6.3. FLUOROPYRIMIDINES

6.3.1. 5-FLUOROURACIL AND FOLINIC ACID

5-FU and leucovorin are well known products which are commercialized and used in this indication. LV and 5-FU will be administered in accordance with the standard procedures for these cytotoxic agents at the institution. LV may be administered simultaneously with oxaliplatin but must be infused via the distal part of the oxaliplatin line or through an independent IV line. For storage conditions one should follow the standard procedures for these commercialized compounds.

6.3.2. CAPECITABINE

Capecitabine is available as film-coated tablets of 500 mg or 150 mg, packed in polyethylene bottles. The tablets are not scored and should not be split. Tablets may be stored at room temperature 15 to 30 °C (i.e. 59 to 86 °F). Capecitabine is to be administered orally within 30 minutes within the end of a meal (breakfast, dinner). Tablets should be swallowed with approximately 200 ml water (not fruit juices).

6.4. ANTI-EGFR AGENTS: CETUXIMAB AND PANITUMUMAB

6.4.1. CETUXIMAB

Cetuximab is a sterile, clear, colorless liquid of pH 7.0 to 7.4, which may contain a small amount of easily visible, white, amorphous cetuximab particulates. Cetuximab is available at a concentration of 2 mg/mL in either 100 mg (50 mL) or 200 mg (100 mL), single-use vials. Cetuximab is formulated in a preservative-free solution containing 8.48 mg/mL sodium chloride, 1.88 mg/mL sodium phosphate dibasic heptahydrate, 0.41 mg/mL sodium phosphate monobasic monohydrate, and Water for Injection, USP. **Cetuximab must not be administered as an intravenous push or bolus**, but via infusion pump or syringe pump (not exceed an infusion rate of 10 mg/min) through a low protein binding 0.22-micrometer in-line filter. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. The solution should be clear and colorless and may contain small amount of easily visible, white, amorphous, cetuximab particulates. Do not shake or dilute.

6.4.2. PANITUMUMAB

Panitumumab is a fully human monoclonal antibody directed against human epidermal growth factor receptor (EGFR), and is available at a concentration of 20 mg/mL in 10 mL vials. The product will be diluted in a minimum volume of 100 mL pyrogen-free 0.9% sodium chloride (saline) solution, and infused by an infusion pump using an in-line filter (0.22 micron) set up.



6.5. ANTI-ANGIOGENIC AGENT: BEVACIZUMAB

Bevacizumab (Avastin®) is available in 6-cc (100-mg) and 20-cc (400-mg) glass vials containing 4 mL or 16 mL of bevacizumab, respectively (all at 25 mg/mL).. Vials contain no preservative and are for single use only. Vials are to be stored in a locked, refrigerated storage facility at 2° to 8°C (36° to 46°F). The vials should not be frozen or shaken and should be removed from refrigeration just before use. Vials are for single use only and once added to a bag of sterile saline, must be used within 8 hours.

For administration, bevacizumab will be diluted in 0.9% Sodium Chloride Injection, USP to a total volume of 100 mL.

Vials used for one patient may not be used for any other patient.

All patients will receive an infusion of study drug in a total volume of 100 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection, USP. For example, a 50-kg subject receiving 5.0 mg/kg should receive 10.0 mL of bevacizumab solution; this is added to 90.0 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection, USP, resulting in an end volume of 100 mL.

The initial study drug dose will be delivered over 60 minutes as a continuous IV infusion. If the first infusion is tolerated without infusion-associated adverse events the second infusion may be delivered over 30 minutes. If a subject experiences infusion-associated adverse events with the 30-minute infusion, all subsequent doses will be given over 60 minutes.

A rate-regulating device will be used for all study drug infusions. When the study drug IV bag is empty, 50 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection, USP, will be added to the IV bag or an additional bag will be hung, and the infusion will be continued for a volume equal to that of the tubing to ensure complete delivery of the study drug.

The total infusion time, therefore, should always be either 60 or 30 minutes. If more saline is infused, the extent of saline infusion does not factor into the study drug infusion time.

7. STUDY REGIMENS: DOSAGE AND SCHEDULE

For each sequence of treatment, the following variables are required:

- Date of first and last cycles of each drug,
- Reason for cessation (e.g. progression, toxicity, treatment-free interval, surgery, patient's choice),
- Date of progression.

General considerations for dose modifications

Toxicity will be graded according to NCI CTCAE version 4.0.

Description of the expected toxicities and dose reduction tables are contained in each section by treatment regimen.



For toxicities which are considered by the investigator unlikely to develop into serious or life-threatening events (e.g. alopecia, altered taste, etc.) treatment will be continued at the same dose without reduction or interruption.

No dose reductions or interruptions will be required for anemia (non-hemolytic) as it can be satisfactorily managed by transfusions and/or erythropoiesis-stimulating agent (ESA).

When several toxicities with different grade or severity occur at the same time, the dose modifications applied should be the greatest reduction applicable.

If a toxicity is considered to be due solely to one drug (e.g. hand-foot syndrome secondary to fluoropyrimidines, neurotoxicity due to oxaliplatin, hypertension and proteinuria due to bevacizumab, acne-like syndrome due to cetuximab or panitumumab), the dose of the other drugs does not require modification.

Dose modifications for isolated abnormal lab values will be based on hematological parameters at start of a treatment cycle (or 1 working day before).

Based on the most severe toxicity experienced since the last treatment, the rest period should be extended until all toxicities have subsided to grade 1 or less. After grade 3/4 toxicities, the patient must have recovered to grade 1 or less before treatment can be re-initiated.

7.1. FOLFIRI-CETUXIMAB

7.1.1. INDICATION

ARM A first-line therapy

7.1.2. DOSE

Day 1

H0	Cetuximab , 400 mg/m ² /2-h IV infusion (first dose), then 250 mg/m ² /1-h at subsequent IV infusions, every week or cetuximab 500mg/m ² /2-h IV infusion, every two weeks
H+1	Irinotecan 180 mg/m ² , in 500 ml NaCl 0.9% solution, 1-h IV infusion Folinic acid 400 mg/m ² (leucovorin, <i>l</i> + <i>d</i> racemic form, or <i>l</i> form 200mg/m ²) in 250 ml glucose 5% solution, 2-h IV infusion
H + 3	5-FU bolus 400 mg/m ² in 100 ml glucose 5% solution, 15 min IV infusion
H+3.5	5-FU continuous infusion 2400 mg/m ² , 46-h IV infusion

Cycles every 2 weeks until disease progression, unacceptable toxicity, or withdrawal of consent.

7.1.3. DOSE ADAPTATIONS RULES

Table 7: Dose reductions for FOLFIRI + cetuximab regimen

Toxicity	Grade	5-FU bolus	5-FU infusion	irinotecan	cetuximab
----------	-------	------------	---------------	------------	-----------

Neutropenia	1/2	No change	No change	No change	No change
	3/4 (1 st event)	Stop	No change	150 mg/m ²	No change
	3/4 (2 nd event)	Stop	No change	120 mg/m ²	No change
Thrombocytopenia	1	Stop	No change	No change	No change
	2/3/4 (1 st event)	Stop	No change	150 mg/m ²	No change
	2/3/4 (2 nd event)	Stop	No change	120 mg/m ²	No change
Nausea-Vomiting	1/2	No change	No change	No change	No change
	3/4 (1 st event)	Stop	No change	150 mg/m ²	No change
	3/4 (2 nd event)	Stop	No change	120 mg/m ²	No change
Diarrhea	1/2	No change	No change	No change	No change
	3/4 (1 st event)	Stop	No change	150 mg/m ²	No change
	3/4 (2 nd event)	Stop	2000mg/m ²	120 mg/m ²	No change
Mucositis Stomatitis	1/2	No change	No change	No change	No change
	3/4 (1 st event)	Stop	No change	150 mg/m ²	No change
	3/4 (2 nd event)	Stop	No change	120 mg/m ²	No change
Hand-foot syndrome	1/2	No change	No change	No change	No change
	3/4 (1 st event)	No change	2000 mg/m ²	No change	No change
	3/4 (2 nd event)	No change	1800 mg/m ²	No change	No change
Acnea-like syndrome	1	No change	No change	No change	No change
	2/3/4	No change	No change	No change	See section 7.7.2
Other non-hematologic toxicities	1/2	No change	No change	No change	No change
	3/4 (1 st event)	Stop	No change	150 mg/m ²	No change
	3/4 (2 nd event)	Stop	No change	120 mg/m ²	No change
Serum bilirubin level	≤1.5xULN	No change	No change	No change	No change
	]1.5-3xULN]	No change	No change	100 mg/m ²	No change
	>3xULN	No change	No change	Stop	No change

After grade 3/4 toxicities, the patient must have recovered to grade 1 or less before treatment can be re-initiated. In case of persistent grade 3 or 4 toxicity despite dose modifications, irinotecan should be discontinued (please refer to section 7.1.4).

7.1.4. TREATMENT DISCONTINUATION

If irinotecan has to be discontinued, the patient will be allowed to continue with simplified LV5FU2-cetuximab (the combination of cetuximab with capecitabine is not recommended). If irinotecan has to be discontinued due to patient's desire without tumor progression, the patient will be allowed to resume FOLFIRI before switching to second-line therapy.

If fluoropyrimidines must be discontinued permanently due to toxicity, the patient will be allowed to continue with irinotecan- cetuximab.

If all drugs (irinotecan, fluoropyrimidines and cetuximab) have to be discontinued, the patient will be allowed to have a treatment-free interval.

7.2. OXALIPLATIN-BASED CHEMOTHERAPY(2ND LINE) + BEVACIZUMAB

7.2.1. INDICATION

ARM A second-line therapy

Recommended regimen: modified FOLFOX6

Optional regimen: modified XELOX (q2w)

7.2.2. DOSES

Modified FOLFOX6+bevacizumab (recommended regimen)

Day 1

H0	Bevacizumab 5 mg/kg, 30-60 min IV infusion
H+1	Oxaliplatin 85 mg/m ² in 250 ml glucose 5%, 2-h infusion Folinic acid 400 mg/m ² (l + d racemic form, or l form 200mg/m ²) in 250 ml glucose 5% solution, 2-h IV infusion
H + 3	5-FU bolus 400 mg/m ² in 100 ml glucose 5% solution, 15 min IV infusion
H+3.5	5-FU continuous infusion 2400 mg/m ² , 46-h IV infusion

Cycles every 2 weeks, until disease progression, unacceptable toxicity or withdrawal of consent

Modified XELOX+bevacizumab (optional regimen)

Day 1

H0	Bevacizumab 5 mg/kg, 30-60 min IV infusion
H+1	Oxaliplatin 85 mg/m ² in 250 ml glucose 5%, 2-h infusion
Day 1 to 8	Capecitabine , 1250-1500 mg/m ² bid, day 1 (evening) to day 8 (morning)

Cycles every 2 weeks, until disease progression, unacceptable toxicity or withdrawal of consent

7.2.3. DOSE ADAPTATION RULES

Table 8: Dose reductions for mFOLFOX6 + bevacizumab regimen

Toxicity	Grade	5-FU bolus	5-FU infusion	oxaliplatin	bevacizumab
Neutropenia	1/2	No change	No change	No change	No change
	3/4 (1 st event)	Stop	No change	No change	No change
	3/4 (2 nd event)	Stop	No change	75 mg/m ²	No change
Thrombocytopenia	1	Stop	No change	No change	No change
	2/3/4 (1 st event)	Stop	No change	75 mg/m ²	No change
	2/3/4 (2 nd event)	Stop	No change	65 mg/m ²	No change
Nausea-Vomiting	1/2	No change	No change	No change	No change
	3/4 (1 st event)	Stop	No change	75 mg/m ²	No change
	3/4 (2 nd event)	Stop	No change	65 mg/m ²	No change
Diarrhea	1/2	No change	No change	No change	No change
	3/4 (1 st event)	Stop	No change	75 mg/m ²	No change
	3/4 (2 nd event)	Stop	2000 mg/m ²	65 mg/m ²	No change
Mucositis Stomatitis	1/2	No change	No change	No change	No change
	3/4 (1 st event)	Stop	No change	75 mg/m ²	No change
	3/4 (2 nd event)	Stop	No change	65 mg/m ²	No change
Hand-foot syndrome	1/2	No change	No change	No change	No change
	3/4	No change	2000 mg/m ²	No change	No change
Neurologic	1	No change	No change	No change	No change
	>1	No change	No change	See section 7.7.3	No change
Other non-hematologic toxicities	1/2	No change	No change	No change	No change
	3/4 (1 st event)	Stop	No change	75 mg/m ²	No change
	3/4 (2 nd event)	Stop	No change	65 mg/m ²	No change
Anti-VEGF associated events				See 7.7.1	

After grade 3/4 toxicities, the patient must have recovered to grade 1 or less before treatment can be re-initiated.

In case of persistent grade 3 or 4 toxicity despite dose modifications, oxaliplatin should be discontinued (please refer to section 7.2.4).

Table 8 Bis. Dose reductions for modified XELOX- bevacizumab regimen

Toxicity	Grade	oxaliplatin	capecitabine
Neutropenia	1/2	No change	No change
	3/4 (1 st event)	70 mg/m ²	No change
	3/4 (2 nd event)	60 mg/m ²	850mg/m ² bid
Thrombocytopenia	1	No change	No change
	2/3/4 (1 st event)	70 mg/m ²	No change
	2/3/4 (2 nd event)	60 mg/m ²	850mg/m ² bid
Nausea-Vomiting	1/2	No change	No change
	3/4 (1 st event)	70 mg/m ²	No change
	3/4 (2 nd event)	60 mg/m ²	No change
Diarrhea	1/2	No change	No change
	3/4 (1 st event)	70 mg/m ²	850mg/m ² bid
	3/4 (2 nd event)	60 mg/m ²	600mg/m ² bid
Mucositis Stomatitis	1/2	No change	No change
	3/4 (1 st event)	70 mg/m ²	No change
	3/4 (2 nd event)	60 mg/m ²	850mg/m ² bid
Hand-foot syndrome	1/2	No change	No change
	3/4 (1 st event)	No change	850mg/m ² bid
	3/4 (2 nd event)	No change	600mg/m ² bid
Neurologic	Any grade	No change See section	No change
Other non-hematologic toxicities	1/2	No change	No change
	3/4 (1 st event)	70 mg/m ²	850mg/m ² bid
	3/4 (2 nd event)	60 mg/m ²	600mg/m ² bid
Anti-VEGF associated events	See section 7.7.1		

After grade 3/4 toxicities, the patient must have recovered to grade 1 or less before treatment can be re-initiated.

7.2.4. TREATMENT DISCONTINUATION

If oxaliplatin has to be discontinued, the patient will be allowed to continue with simplified LV5FU2-bevacizumab or capecitabine-bevacizumab.

If bevacizumab has to be discontinued, the patient will be allowed to continue with modified FOLFOX6 or modified XELOX or with fluoropyrimidine alone.

If fluoropyrimidines have to be discontinued, the patient will be allowed to continue with bevacizumab monotherapy.

If all drugs (oxaliplatin, fluoropyrimidine and bevacizumab) have to be discontinued, the patient will be allowed to have a treatment-free interval.

The occurrence of disease progression during second-line therapy defines the end of treatment strategy in arm A.



7.3. OXALIPLATIN-BASED CHEMOTHERAPY (1ST LINE) + BEVACIZUMAB

7.3.1. INDICATION

ARM B, induction first-line therapy.

Recommended chemo regimen: modified FOLFOX7

Optional chemo regimen: modifiedXELOX (q2w)

7.3.2. DOSES

Modified FOLFOX7 + Bevacizumab (recommended regimen)

Day 1

H0	Bevacizumab 5 mg/kg, 30-60 min IV infusion
H+1	Oxaliplatin 100 mg/m ² in 250 ml glucose 5%, 2-h infusion Folinic Acid 400 mg/m ² (leucovorin, l + d racemic form, or l form 200mg/m ²) in 250 ml glucose 5% solution, 2-h IV infusion
H + 3	5-FU continuous infusion 3000 mg/m ² , 46-h IV infusion

Cycles every 2 weeks, 6 cycles (3 months)

Modified XELOX + Bevacizumab (optional regimen)

Day 1

H0	Bevacizumab 5 mg/kg, 30-60 min IV infusion
H+1	Oxaliplatin 100 mg/m ² in 250 ml glucose 5%, 2-h infusion
Day 1 to 8	Capecitabine , 1250-1500 mg/m ² bid, day 1 (evening) to day 8 (morning)

Cycles every 2 weeks, 6 cycles (3 months)

7.3.3. DOSE ADAPTATIONS RULES

Table 9: Dose reductions for mFOLFOX7 + bevacizumab regimen

Toxicity	Grade	5-FU infusion	oxaliplatin	bevacizumab
Neutropenia	1/2	No change	No change	No change
	3/4 (1 st event)	No change	85 mg/m ²	No change
	3/4 (2 nd event)	No change	65 mg/m ²	No change
Thrombocytopenia	1	No change	No change	No change
	2/3/4 (1 st event)	No change	85 mg/m ²	No change
	2/3/4 (2 nd event)	No change	65 mg/m ²	No change
Nausea-Vomiting	1/2	No change	No change	No change
	3/4 (1 st event)	No change	85 mg/m ²	No change
	3/4 (2 nd event)	No change	65 mg/m ²	No change
Diarrhea	1/2	No change	No change	No change
	3/4 (1 st event)	2400 mg/m ²	85 mg/m ²	No change
	3/4 (2 nd event)	2000 mg/m ²	65 mg/m ²	No change
Mucositis Stomatitis	1/2	No change	No change	No change
	3/4 (1 st event)	No change	85 mg/m ²	No change
	3/4 (2 nd event)	No change	65 mg/m ²	No change
Hand-foot syndrome	1/2	No change	No change	No change
	3/4	2000 mg/m ²	No change	No change
Neurologic	1	No change	No change	No change
	>1	No change	See section	No change
Other non-hematologic toxicities	1/2	No change	No change	No change
	3/4 (1 st event)	No change	85 mg/m ²	No change
	3/4 (2 nd event)	No change	65 mg/m ²	No change
Anti-VEGF associated events		See section 7.7.1		

After grade 3/4 toxicities, the patient must have recovered to grade 1 or less before treatment can be re-initiated.

In case of persistent grade 3 or 4 toxicity despite dose modifications, oxaliplatin should be discontinued (please refer to section 7.3.4).

Table 9 Bis. Dose reductions for modified XELOX + bevacizumab regimen

Toxicity	Grade	oxaliplatin	capecitabine
Neutropenia	1/2	No change	No change
	3/4 (1 st event)	85 mg/m ²	No change
	3/4 (2 nd event)	65 mg/m ²	850mg/m ² bid
Thrombocytopenia	1	No change	No change
	2/3/4 (1 st event)	85 mg/m ²	No change
	2/3/4 (2 nd event)	65 mg/m ²	850mg/m ² bid
Nausea-Vomiting	1/2	No change	No change
	3/4 (1 st event)	85 mg/m ²	No change
	3/4 (2 nd event)	65 mg/m ²	No change
Diarrhea	1/2	No change	No change
	3/4 (1 st event)	85 mg/m ²	850mg/m ² bid
	3/4 (2 nd event)	65 mg/m ²	600mg/m ² bid
Mucositis	1/2	No change	No change
Stomatitis	3/4 (1 st event)	85 mg/m ²	No change
	3/4 (2 nd event)	65 mg/m ²	850mg/m ² bid
Hand-foot syndrome	1/2	No change	No change
	3/4 (1 st event)	No change	850mg/m ² bid
	3/4 (2 nd event)	No change	600mg/m ² bid
Neurologic	Any grade	No change See section	No change
Other non-hematologic toxicities	1/2	No change	No change
	3/4 (1 st event)	85 mg/m ²	850mg/m ² bid
	3/4 (2 nd event)	65 mg/m ²	600mg/m ² bid
Anti-VEGF associated events	See section 7.7.1		

After grade 3/4 toxicities, the patient must have recovered to grade 1 or less before treatment can be re-initiated.

7.3.4. TREATMENT DISCONTINUATION

Stop of oxaliplatin is planned after 6 cycles (3 months) of fortnightly modified FOLFOX7-bevacizumab regimen (or modified XELOX + bevacizumab).

If oxaliplatin has to be prematurely discontinued, the patient will be allowed to continue with fluoropyrimidine (sLV5FU2 or capecitabine) with or without bevacizumab.

If bevacizumab has to be discontinued, the patient will be allowed to continue with modified FOLFOX7 (or modified XELOX), or with fluoropyrimidine alone (simplified LV5FU2 or capecitabine).

7.3.5. DECISION AT FIRST EVALUATION

In case of disease progression at first evaluation (2 months), patients should receive second-line therapy (e.g. mFOLFIRI3-bevacizumab).



In case of controlled disease (i.e. absence of progression) at first evaluation (2 months), induction therapy (6 cycles) should be followed by maintenance therapy with fluoropyrimidine-bevacizumab.

7.4. FLUOROPYRIMIDINE + BEVACIZUMAB

7.4.1. INDICATION

ARM B maintenance first-line therapy

- Simplified LV5FU2 + bevacizumab (option #1),
- Capecitabine + bevacizumab (option #2)

7.4.2. DOSES

sLV5FU2+bevacizumab

Day 1

H0	Bevacizumab 5 mg/kg, 30 min IV infusion
H+1	Folinic acid 400 mg/m ² (leucovorin, <i>l</i> + <i>d</i> racemic form, or <i>l</i> form 200mg/m ²) in 250 ml glucose 5% solution, 2-h IV infusion
H + 3	5-FU bolus 400 mg/m ² in 100 ml glucose 5% solution, 15 min IV infusion
H+3.5	5-FU continuous infusion 2400 mg/m ² , 46-h IV infusion

Cycle every 2 weeks, until disease progression or CFI, unacceptable toxicity or withdrawal of consent.

Capecitabine+bevacizumab

Day 1

H0	Bevacizumab 7.5 mg/kg, 30 min IV infusion
	Capecitabine 1000 mg/m ² x2/d (day 1 through day 14 (28 doses))

Cycle every 3 weeks, until disease progression or CFI, unacceptable toxicity or withdrawal of consent.

7.4.3. DOSE ADAPTATIONS RULES

Table 10. Dose reductions for simplified LV5FU2 + bevacizumab regimen

Toxicity	Grade	5-FU bolus	5-FU infusion
Neutropenia	1/2	No change	No change
	3/4 (1 st event)	Stop	No change
	3/4 (2 nd event)	Stop	No change
Thrombocytopenia	1	Stop	No change
	2/3/4 (1 st event)	Stop	No change
	2/3/4 (2 nd event)	Stop	No change
Nausea-Vomiting	1/2	No change	No change
	3/4 (1 st event)	Stop	No change
	3/4 (2 nd event)	Stop	No change
Diarrhea	1/2	No change	No change
	3/4 (1 st event)	Stop	No change
	3/4 (2 nd event)	Stop	2000mg ²
Mucositis Stomatitis	1/2	No change	No change
	3/4 (1 st event)	Stop	No change
	3/4 (2 nd event)	Stop	No change
Hand-foot syndrome	1/2	No change	No change
	3/4	No change	2000 mg/m ²
Neurologic	Any grade	No change	No change
Other non-hematologic toxicities	1/2	No change	No change
	3/4 (1 st event)	Stop	No change
	3/4 (2 nd event)	Stop	No change
Anti-VEGF associated events	See section 7.7.1		

Table 10 Bis. Dose reductions for capecitabine + bevacizumab regimen

Toxicity	Grade	capecitabine
Neutropenia	1/2	No change
	3/4 (1 st event)	No change
	3/4 (2 nd event)	850mg/m ² bid
Thrombocytopenia	1	No change
	2/3/4 (1 st event)	No change
	2/3/4 (2 nd event)	850mg/m ² bid
Nausea-Vomiting	1/2	No change
	3/4 (1 st event)	No change
	3/4 (2 nd event)	No change
Diarrhea	1/2	No change
	3/4 (1 st event)	850mg/m ² bid
	3/4 (2 nd event)	600mg/m ² bid
Mucositis Stomatitis	1/2	No change
	3/4 (1 st event)	No change
	3/4 (2 nd event)	850mg/m ² bid
Hand-foot syndrome	1/2	No change
	3/4 (1 st event)	850mg/m ² bid
	3/4 (2 nd event)	600mg/m ² bid
Neurologic	Any grade	No change
Other non-hematologic toxicities	1/2	No change
	3/4 (1 st event)	850mg/m ² bid
	3/4 (2 nd event)	600mg/m ² bid
Anti-VEGF associated events		See section 7.7.1

After grade 3/4 toxicities, the patient must have recovered to grade 1 or less before treatment can be re-initiated. In case of persistent grade 3 or 4 toxicity despite dose modifications, 5-fluorouracile or capecitabine should be discontinued (please refer to section 7.4.4).

7.4.4. TREATMENT DISCONTINUATION

If bevacizumab has to be discontinued, the patient will be allowed to continue with fluoropyrimidine alone (sLV5FU2 or capecitabine).

If fluoropyrimidine (sLV5FU2 or capecitabine) has to be discontinued, the patient will be allowed to continue with bevacizumab monotherapy. In those patients, bevacizumab monotherapy will be administered every 3 weeks at 7.5 mg/kg for 30 minutes on day 1 as an IV infusion, until disease progression, unacceptable toxicity or withdrawal of consent.

If all drugs (fluoropyrimidine and bevacizumab) have to be discontinued, the patient will be allowed to have a treatment-free interval.



7.4.5. DURATION OF MAINTENANCE THERAPY

Maintenance therapy with fluoropyrimidine-bevacizumab will be continued until disease progression.

A chemotherapy-free interval (CFI) may be proposed, at the investigator's discretion to patients fulfilling all the following criteria:

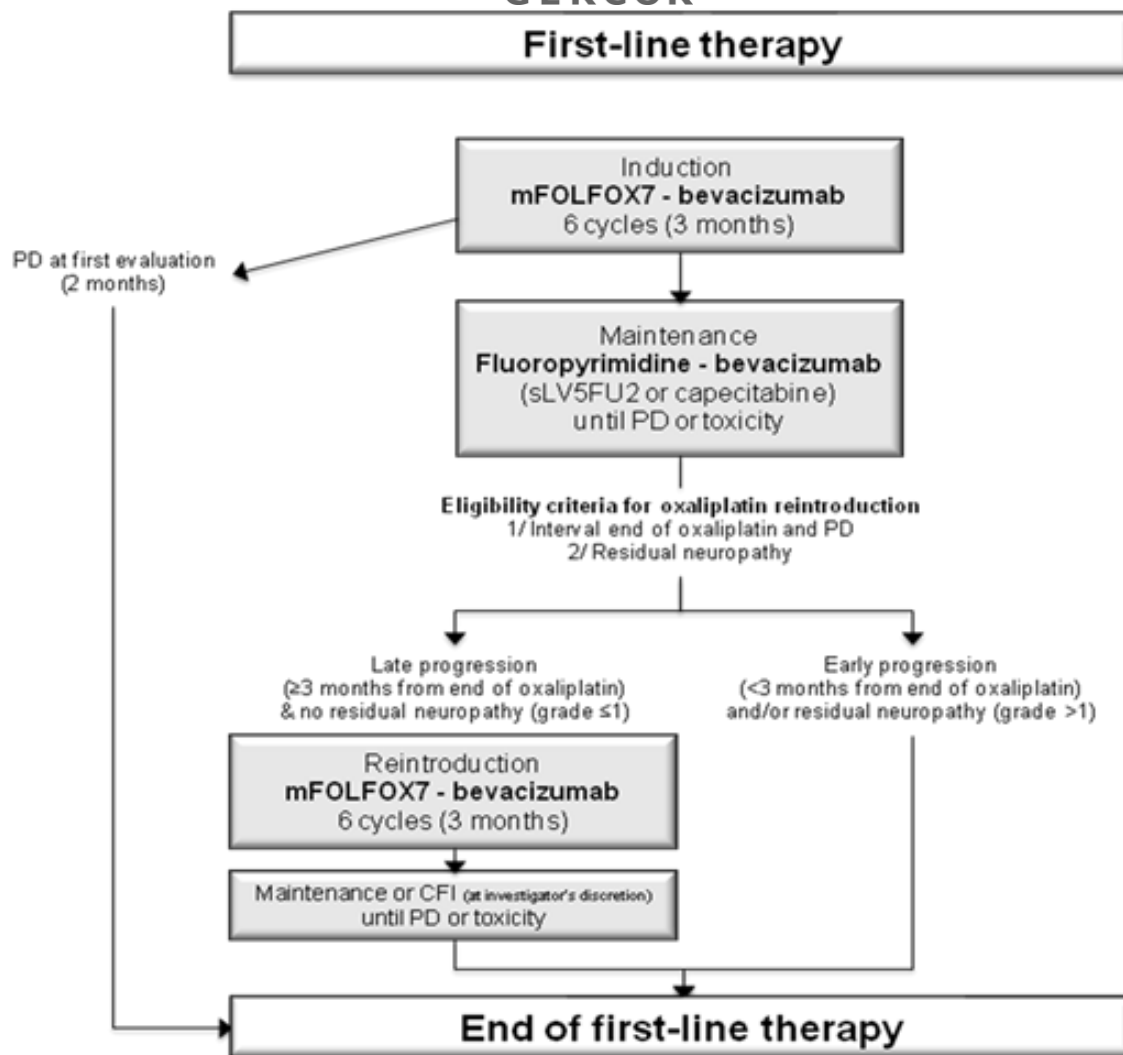
- controlled disease (no prior disease progression in the same sequence of therapy),
- duration of chemotherapy from starting induction: 6 months,
- baseline platelet count $<400.000/\text{mm}^3$,
- normal CEA level at first or second evaluation from starting induction therapy.

7.4.6. MANAGEMENT AT PROGRESSION

In case of early progression (i.e. occurring less than 3 months since the last administration of oxaliplatin), maintenance therapy should be followed by second-line therapy (e.g. mFOLFIRI3-bevacizumab).

In case of late progression (i.e. occurring 3 months or later since the last administration of oxaliplatin) without residual neuropathy, maintenance therapy should be followed by reintroduction of mFOLFOX7-bevacizumab (or mXELOX-bevacizumab). **It is recommended to limit the number of reintroduction to only one.**

In case of late progression (i.e. occurring 3 months or later since the last administration of oxaliplatin) and residual neuropathy contra-indicating oxaliplatin reintroduction, maintenance therapy should be followed by second-line therapy (e.g. mFOLFIRI3-bevacizumab).



7.5. IRINOTECAN-BASED CHEMOTHERAPY + BEVACIZUMAB

7.5.1. INDICATION AND REQUIRED CONDITIONS

Indication: Arm B, second-line therapy

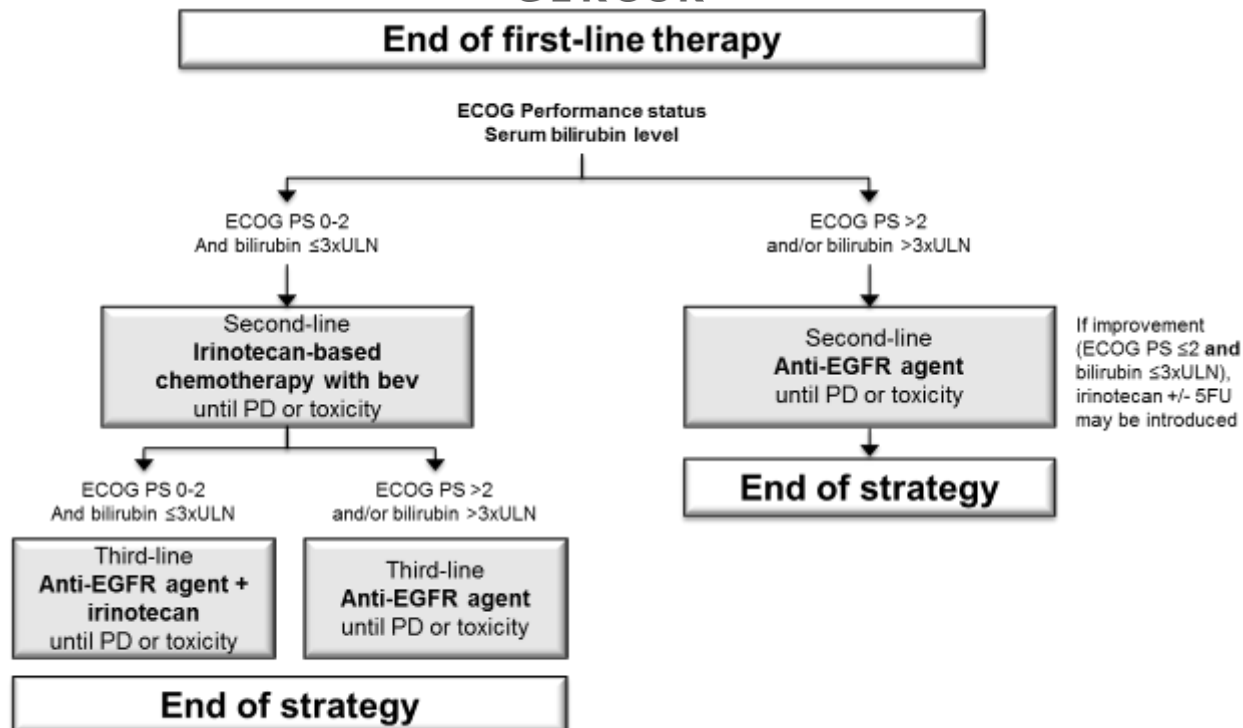
- Modified FOLFIRI3 regimen + bevacizumab (recommended regimen)
- FOLFIRI1 + bevacizumab (optional regimen)

Required conditions:

- ECOG PS 0-2
- Serum bilirubin level ≤3xULN
- Patients with ECOG PS >2 and/or serum bilirubin level >3xULN will be allowed to receive anti-EGFR agent alone (cetuximab or panitumumab) as second-line therapy. In case of clinical (PS≤2) and biological (bilirubin level ≤3xULN) improvement, it will be allowed to introduce irinotecan +/- 5-fluorouracil in combination with anti-EGFR agent.



GERCOR



7.5.2. DOSES

Modified FOLFIRI3+bevacizumab regimen

Day 1

H0	Bevacizumab 5 mg/kg, 30 min IV infusion
H+1	Irinotecan 90 mg/m ² in 250 ml glucose 5%, 1-h IV infusion Folinic Acid 400 mg/m ² (leucovorin, l + d racemic form, or l form 200mg/m ²) in 250 ml glucose 5% solution, 2-h IV infusion
H + 3	5-FU continuous infusion 2400 mg/m ² , 46-h IV infusion

Day 3

H+46	Irinotecan 90mg/m ² , 1-h IV infusion
------	---

Cycles every 2 weeks, until disease progression, unacceptable toxicity or withdrawal of consent.

FOLFIRI1 + bevacizumab regimen

Day 1

H0	Bevacizumab 5 mg/kg, 30 min IV infusion
H+1	Irinotecan 180 mg/m ² in 250 ml glucose 5%, 1-h IV infusion Folinic acid 400 mg/m ² (leucovorin, <i>l</i> + <i>d</i> racemic form, or <i>l</i> form 200mg/m ²) in 250 ml glucose 5% solution, 2-h IV infusion
H + 3	5-FU bolus 400 mg/m ² in 100 ml glucose 5% solution, 15 min IV infusion
H+3.5	5-FU continuous infusion 2400 mg/m ² , 46-h IV infusion

Cycles every 2 weeks, until disease progression, unacceptable toxicity or withdrawal of consent

7.5.3. DOSE ADAPTATIONS RULES

Table 11: Dose reductions for mFOLFIRI3 + bevacizumab regimen

Toxicity	Grade	5-FU infusion	Irinotecan d1&d3	bevacizumab
Neutropenia	1/2	No change	No change	No change
	3/4 (1st event)	No change	75 mg/m ²	No change
	3/4 (2nd event)	No change	60 mg/m ²	No change
Thrombocytopenia	1	No change	No change	No change
	2/3/4 (1st event)	No change	75 mg/m ²	No change
	2/3/4 (2nd event)	No change	60 mg/m ²	No change
Nausea-Vomiting	1/2	No change	No change	No change
	3/4 (1st event)	No change	75 mg/m ²	No change
	3/4 (2nd event)	No change	60 mg/m ²	No change
Diarrhea	1/2	No change	No change	No change
	3/4 (1st event)	No change	75 mg/m ²	No change
	3/4 (2nd event)	2000 mg/m ²	60 mg/m ²	No change
Mucositis	1/2	No change	No change	No change
Stomatitis	3/4 (1st event)	No change	75 mg/m ²	No change
	3/4 (2nd event)	No change	60 mg/m ²	No change
Hand-foot syndrome	1/2	No change	No change	No change
	3/4 (1st event)	2000 mg/m ²	No change	No change
	3/4 (2nd event)	1800 mg/m ²	No change	No change
Other non-hematologic toxicities	1/2	No change	No change	No change
	3/4 (1st event)	No change	75 mg/m ²	No change
	3/4 (2nd event)	No change	60 mg/m ²	No change
Serum bilirubin level	≤1.5xULN	No change	No change	No change
	]1.5-3xULN]	No change	50 mg/m ²	No change
	>3xULN	No change	Stop	No change
Anti-VEGF associated events		See section 7.7.1.		

Table 11 Bis: Dose reductions for FOLFIRI1 + bevacizumab regimen

Toxicity	Grade	5-FU Bolus	5-FU infusion	Irinotecan	bevacizumab
Neutropenia	1/2	No change	No change	No change	No change
	3/4 (1 st event)	Stop	No change	150 mg/m ²	No change
	3/4 (2 nd event)	-	No change	120 mg/m ²	No change
Thrombocytopenia	1	Stop	No change	No change	No change
	2/3/4 (1 st event)	Stop	No change	150 mg/m ²	No change
	2/3/4 (2 nd event)	-	No change	120 mg/m ²	No change
Nausea-Vomiting	1/2	No change	No change	No change	No change
	3/4 (1 st event)	Stop	No change	150 mg/m ²	No change
	3/4 (2 nd event)	-	No change	120 mg/m ²	No change
Diarrhea	1/2	No change	No change	No change	No change
	3/4 (1 st event)	Stop	No change	150 mg/m ²	No change
	3/4 (2 nd event)	-	2000 mg/m ²	120 mg/m ²	No change
Mucositis	1/2	No change	No change	No change	No change
Stomatitis	3/4 (1 st event)	Stop	No change	150 mg/m ²	No change
	3/4 (2 nd event)	-	No change	120 mg/m ²	No change
Hand-foot syndrome	1/2	No change	No change	No change	No change
	3/4 (1 st event)	No change	2000 mg/m ²	No change	No change
	3/4 (2 nd event)	No change	1800 mg/m ²	No change	No change
Other non- hematologic toxicities	1/2	No change	No change	No change	No change
	3/4 (1 st event)	Stop	No change	150 mg/m ²	No change
	3/4 (2 nd event)	-	No change	120 mg/m ²	No change
Serum bilirubin level	≤1.5xULN	No change	No change	No change	No change
	]1.5-3xULN]	No change	No change	100 mg/m ²	No change
	>3xULN	No change	No change	Stop	No change
Anti-VEGF associated events				See section 7.7.1.	

After grade 3/4 toxicities, the patient must have recovered to grade 1 or less before treatment can be re-initiated.

In case of persistent grade 3 or 4 toxicity despite dose modifications, irinotecan should be discontinued (please refer to section 7.5.4.).

7.5.4. TREATMENT DISCONTINUATION

- If irinotecan has to be discontinued, the patient will be allowed to continue with fluoropyrimidine-bevacizumab.
- If bevacizumab has to be discontinued, the patient will be allowed to continue with mFOLFIRI3 or FOLFIRI1.
- If 5-fluorouracil (bolus and continuous infusions) has to be discontinued, the patient will be allowed to continue with bevacizumab monotherapy.

- If all drugs (irinotecan, 5-FU and bevacizumab) have to be discontinued, the patient will be allowed to have a treatment-free interval.

7.6. ANTI-EGFR MAB ± IRINOTECAN

The allowed anti-EGFR agents are cetuximab and panitumumab. Cetuximab can be given in combination with irinotecan in patients having a bilirubin level $\leq 3 \times \text{ULN}$, or as monotherapy in patients having a serum bilirubin level $> 3 \times \text{ULN}$. Panitumumab should be given as monotherapy.

7.6.1. DOSES

Cetuximab +/- irinotecan

Day 1

H0	Cetuximab , 400 mg/m ² /2-h IV infusion (first dose), then 250 mg/m ² /1-h at subsequent IV infusions, every week or Cetuximab 500mg/m ² /2-h IV infusion, every two weeks
H+1	Irinotecan 180 mg/m ² in 250 ml glucose 5%, 1-h IV infusion (optional)

Cycles every 2 weeks until disease progression, unacceptable toxicity or withdrawal of consent.

Panitumumab monotherapy

Day 1

H0	Panitumumab , 6mg/kg, 1-h IV infusion, every two weeks
----	---

Cycles every 2 weeks until disease progression, unacceptable toxicity or withdrawal of consent.

7.6.2. DOSE ADAPTATIONS RULES

Table 12. Dose reductions for irinotecan + anti-EGFR Mab regimen

Toxicity	Grade	irinotecan	antiEGFRi Mab
Neutropenia	1/2	No change	No change
	3/4 (1 st event)	150 mg/m ²	No change
	3/4 (2 nd event)	120 mg/m ²	No change
Thrombocytopenia	1	No change	No change
	2/3/4 (1 st event)	150 mg/m ²	No change
	2/3/4 (2 nd event)	120 mg/m ²	No change
Nausea-Vomiting	1/2	No change	No change
	3/4 (1 st event)	150 mg/m ²	No change
	3/4 (2 nd event)	120 mg/m ²	No change
Diarrhea	1/2	No change	No change
	3/4 (1 st event)	150 mg/m ²	No change
	3/4 (2 nd event)	120 mg/m ²	No change
Mucositis Stomatitis	1/2	No change	No change
	3/4 (1 st event)	150 mg/m ²	No change
	3/4 (2 nd event)	120 mg/m ²	No change
Hand-foot syndrome	1/2	No change	No change
	3/4	No change	No change
Acnea-like syndrome	1	No change	No change
	2/3/4	No change	See section 7.7.2.
Other non-hematologic toxicities	1/2	No change	No change
	3/4 (1 st event)	150 mg/m ²	No change
	3/4 (2 nd event)	120 mg/m ²	No change
Serum bilirubin level	≤1.5xULN	No change	No change
	]1.5-3xULN]	100 mg/m ²	No change
	>3xULN	Stop	No change

After grade 3/4 toxicities, the patient must have recovered to grade 1 or less before treatment can be re-initiated.

In case of persistent grade 3 or 4 toxicity despite dose modifications, irinotecan should be discontinued (please refer to section 7.6.3.).

Irinotecan will be administered after cetuximab according to serum bilirubin level:

- When bilirubin ≤1.5xULN, irinotecan will be administered at 180 mg/m² over 60-minute IV infusion (+/- 30 minutes and/or according to local institutional guidelines) on day 1,
- When bilirubin]1.5-3xULN], irinotecan will be administered at 100 mg/m² over 60-minute IV infusion (+/- 30 minutes and/or according to local institutional guidelines) on day 1,
- When bilirubin >3xULN, irinotecan will not be administered.

7.6.3. TREATMENT DISCONTINUATION

- If irinotecan has to be discontinued, the patient will be allowed to continue with cetuximab or panitumumab monotherapy,
- If both irinotecan and anti-EGFR agent have to be discontinued, the patient will be allowed to have a treatment-free interval.

The occurrence of disease progression during third-line therapy defines the end of treatment strategy in arm B. However, if the patient remains eligible for the reintroduction of an oxaliplatin-based chemotherapy (i.e. no prior progression during FOLFOX and residual neuropathy grade ≤ 2), the end of treatment strategy will be the date of progression after this reintroduction.

7.7. MANAGEMENT OF SPECIFIC TOXICITIES

7.7.1. MANAGEMENT OF SPECIFIC EVENTS RELATED TO BEVACIZUMAB

The schedule of study drug administration will be modified/interrupted in the event of certain grades of adverse events, as summarized in the following table.

Table 13. Actions to be taken in case of bevacizumab induced toxicity

Event	Action to Be Taken
Arterial thromboembolic event	Bevacizumab should be permanently discontinued in patients who develop any grade of arterial thromboembolic event.
Venous thrombosis/embolism	Patients who develop Grade 3 or 4 thrombosis/embolism must discontinue bevacizumab and the following action is recommended: ▪ Grade 3: Hold bevacizumab treatment for 2 weeks and then may be resumed during the period of therapeutic-dose anticoagulant therapy as soon as all of the following criteria are met: ○ The patient must be on a stable dose of anticoagulant and, if on warfarin, have an INR within the target range (usually between 2 and 3) prior to restarting study drug treatment, ○ The patient must not have had a grade 3 or 4 haemorrhagic event since entering the study, ○ The patient must not have had any evidence of tumour invading or abutting major blood vessels on any prior CT scan. ▪ Grade 4 (first occurrence): permanent discontinuation of bevacizumab.
Hemorrhage	Grade 1-2: No dose modification. Grade 3-4: Discontinuation of bevacizumab. CNS hemorrhage any grade, hemoptysis grade ≥ 2: Discontinuation of bevacizumab

Event	Action to Be Taken
Proteinuria	First occurrence: Adjustment of bevacizumab administration for proteinuria will occur according to the following guidelines: ▪ <2+ (dipstick): administer bevacizumab as scheduled, NO additional evaluation is required. ▪ 2+ , 3+ and 4+ proteinuria (dipstick): administer bevacizumab as scheduled and collect 24-hour urine to determine the total protein within 3 days prior to the next scheduled dose: ○ 24-hour proteinuria $\leq 2\text{g}$: administer bevacizumab as scheduled. Repeated dipstick is required before each scheduled administration of bevacizumab. ○ 24-hour proteinuria $>2\text{g}$: bevacizumab treatment should be withheld pending next 24-hour total protein. ○ Repeated 24-hour urine protein $\leq 2\text{g}$: administer bevacizumab as scheduled. 24-hour protein should be further monitored prior to each administration of bevacizumab until it has decreased to $\leq 1\text{g}/24\text{-hour}$. ○ Repeated 24-hour urine protein $>2\text{g}$: bevacizumab dose should be withheld until 24-hour protein has decreased to $\leq 2\text{g}$. 24-hour protein should be further monitored prior to each administration of bevacizumab until it has decreased to $\leq 1\text{g}/24\text{-hour}$. Nephrotic syndrome: Permanent discontinuation of bevacizumab.
Hypersensitivity reaction	Treat subject (antihistaminics, corticosteroids) Permanent discontinuation of bevacizumab
Gastrointestinal perforation	Permanent discontinuation of bevacizumab
Hypertension	Grade 1 or 2: once controlled to 150/100 mmHg, patients may continue bevacizumab without any dose reduction. Grade 3: bevacizumab should be withheld for persistent or symptomatic hypertension and should be permanently discontinued if BP is not controlled. Grade 4 (including hypertensive crisis or hypertensive encephalopathy): permanent discontinuation of bevacizumab.
Wound Healing Complications	Bevacizumab therapy should not be initiated <u>earlier than 28 days</u> following major surgery or until the surgical wound is fully healed. In patients who experience wound healing complications during bevacizumab treatment, bevacizumab should be withheld until the wound is fully healed. Bevacizumab therapy should be withheld for elective surgery.
Fistula or intra-abdominal abscess	Bevacizumab should be discontinued. However, it's at investigator's discretion to resume bevacizumab after resolution of the findings in selected patients.

7.7.2. MANAGEMENT OF SKIN TOXICITY RELATED TO ANTI-EGFR AGENTS

Interruption of anti-EGFR Mab (cetuximab or panitumumab) treatment should be the first measure to manage skin adverse reactions of CTC grade 2 or more.

The following table outlines anti-EGFR Mabs dosage modification criteria, following experience of severe acneiform rash.

Table 14. Actions to be taken in case of severe (grade ≥ 2) anti-EGFR Mabs related skin toxicities

Severe acneiform rash	Delay	Outcome	Dose modification
First occurrence	Delay anti-EGFR Mab infusion 1 to 2 weeks	Improvement	Continue at the same dose
		No improvement	Discontinue anti-EGFR Mab
Second occurrence	Delay anti-EGFR Mab infusion 1 to 2 weeks	Improvement	Continue at 80% of original dose
		No improvement	Discontinue anti-EGFR Mab
Third occurrence	Delay anti-EGFR Mab infusion 1 to 2 weeks	Improvement	Continue at 60% of original dose
		No improvement	Discontinue anti-EGFR Mab
Fourth occurrence			Discontinue anti-EGFR Mab

Add any of the following: cycline, topical tetracycline, topical clindamycin, topical silver sulfadiazine, diphenhydramine, oral prednisone (short course) at discretion of the investigator.

7.7.3. MANAGEMENT OF NEUROPATHY AND ACUTE REACTIONS RELATED TO OXALIPLATIN

Table 15. Dose modifications of oxaliplatin for the next course in case of neurosensory toxicity

Duration Type of toxicity	Dose modification of oxaliplatin		
	≤ 7 days	Non persistent > 7 and < 14 days	Persistent between courses
Cold-related dysesthesia	none	none	none
Mild paresthesia	none	none	none
Paresthesia associated with pain or complaint	none	- normal examination: ↓ 1 dose level - abnormal examination: omit oxaliplatin one cycle, then ↓ 1 dose level	stop until improvement if improvement, restart at ↓ 1 dose level
Paresthesia with functional impairment	none	- normal examination and not interfering with activities of daily living: ↓ 1 dose level - abnormal examination or interfering with activities of daily living: omit oxaliplatin one cycle, then ↓ 1 dose level	stop until improvement if improvement, restart at ↓ 1 dose level

It is not permitted that doses which have been reduced because of toxicity would be re-escalated to the starting level.

Table 16. Oxaliplatin dose levels according to chemotherapy regimen

	Initial dose	Dose level -1	Dose level -2
mFOLFOX6	85 mg/m ²	75 mg/m ²	65 mg/m ²
mFOLFOX7	100 mg/m ²	85 mg/m ²	65 mg/m ²
XELOX	100 mg/m ²	85 mg/m ²	65 mg/m ²

Suspected allergy NCI ≤ Grade 2 or “laryngeal spasm” syndrome: increase oxaliplatin infusion time from 2 to 6 hours.

Acute dysesthesia or sensory neuropathy: calcium and magnesium or non-investigational symptomatic treatment.



8. CONCOMITANT MEDICATION – SUPPORTIVE CARE

8.1. GENERAL CONSIDERATION

Concomitant medication should be kept to a minimum during the study. However, if it is considered to be necessary for the patient's welfare or well-being and is unlikely to interfere with the study assessments, it may be given at the discretion of the Investigator.

The decision to withdraw a patient on the basis of concomitant medication should preferably be made jointly by the Sponsor GERCOR and the Investigator.

Supportive care and effective symptomatic treatment for treatment-related symptoms will be proposed as needed by the investigator to all patients.

8.2. PREMEDICATION

The investigator must ensure that the intended pre-medication is suitable for patients according to national prescribing information.

8.2.1. *PREMEDICATION FOR BEVACIZUMAB*

None

8.2.2. *PREMEDICATION FOR CETUXIMAB*

Premedicate with an H1 antagonist (eg, 50 mg of diphenhydramine) intravenously 30–60 minutes prior to the first dose; premedication should be administered for subsequent cetuximab doses based upon clinical judgment and presence/severity of prior infusion reactions.

Patients should be advised of the following prophylactic measures (starting at day 1) relative to cetuximab inhibition-associated skin toxicity:

- Use of skin moisturizer twice a day for face, upper back and chest. For this purpose, a thick alcohol-free emollient is recommended,
- Light exposure should be minimized as skin toxicity may be more severe in areas of skin that are exposed to sunlight (face and upper chest),
- Broad-spectrum sunscreens with a sun protection factor (SPF, UVA, and UVB protection) of 15 or higher should be used. Physical sunscreen containing zinc oxide or titanium dioxide are preferred over chemical sunscreen and should be applied 1-2 hours prior to sun exposure and repeated if exposure is prolonged

Topical hydrocortisone (e.g. 1%) and/or topical antibiotics applied to face, scalp, neck, upper back and chest as per institutional guidelines.

8.2.3. *PREMEDICATION FOR CHEMOTHERAPY*

Premedication for chemotherapy should be administered according to local/institutional guidance.

Use of steroids as premedication or as treatment for AEs is allowed. Steroids as premedication for chemotherapy should not be administered during infusion of bevacizumab or anti-EGFR agents (cetuximab or panitumumab).

8.3. MANAGEMENT OF ADVERSE EVENTS ACCORDING TO SMPC

8.3.1. NAUSEA / VOMITING

Premedication for acute nausea and vomiting including NK1 inhibitors, 5-HT3 inhibitors and/or steroids are allowed, during chemotherapy and at home.

8.3.2. DIARRHEA

To avoid complications of diarrhea such as electrolyte imbalance, dehydration and renal dysfunction, early intervention with loperamide should be started for diarrhea grade ≥ 1 . Treatment of diarrhea should follow local guidance, however the maximum daily dose of loperamide should not exceed 16mg.

8.3.3. NEUTROPENIA

Hematopoietic growth factors (i.e. G- or GM-CSF) may be used according to institutional or other specific guidelines to treat neutropenia, but should not be used as primary prophylaxis in first-line treatment. Use of any growth factors must be documented in the patient record.

8.3.4. NEUROPATHY

Calcium and magnesium or non-investigational symptomatic treatment for acute dysesthesia or sensory neuropathy is allowed. For more details please refer to Section 7.7.3.

8.3.5. HYPOMAGNESEMIA

Periodically monitor patients for hypomagnesemia, hypocalcemia, and hypokaliemia, during and for at least 8 weeks following the completion of anti-EGFR agents (cetuximab or panitumumab). Replete electrolytes as necessary. Repletion of magnesium (oral or IV) should be strongly considered for grade ≥ 2 hypomagnesemia.

8.3.6. INFUSION RELATED REACTION

If an infusion related reaction develops, the infusion should be temporarily slowed down or interrupted. The patient should be monitored until complete resolution of the symptoms and treated as clinically indicated. Treatment may include acetaminophen/paracetamol, antihistamine, IV saline, oxygen, bronchodilators, corticosteroids and vasopressors depending on the symptoms.

8.3.7. INTERSTITIAL LUNG DISEASE

Unexplained pulmonary symptoms such as dry cough, dyspnea with hypoxia and cough associated with fever should trigger prompt diagnostic investigations. Chemotherapy or molecular targeted therapy has to be interrupted until a diagnosis is reached. Permanently discontinue the suspected drug(s) for confirmed interstitial lung disease.

8.3.8. RADIOTHERAPY

Use of limited field palliative radiotherapy for bone pain relief is allowed at any time during the study.

8.4. EXCLUDED TREATMENTS

The following treatments are excluded during the study treatment period:

- Investigational or unlicensed/unapproved agents,
- Immunotherapy/radio-immunotherapy,
- Chemotherapy drug not planned in the original treatment strategy,
- Molecular targeted therapy not planned in the original treatment strategy.

If any of these therapies are needed, the subject will be discontinued from the study.

9. SALVAGE SURGERY OF METASTASIS

9.1. REQUIRED CONDITIONS

Secondary surgery of metastasis from CRC requires the following conditions:

- Previous assessment of tumor response,
- Intent to achieve a complete surgical resection (R0).

9.2. MANAGEMENT OF BEVACIZUMAB BEFORE AND AFTER SURGERY

Management of chemotherapy and bevacizumab before and after surgery: irrespectively of chemotherapy administration, a delay of 7 and 4 weeks without bevacizumab must be respected before and after surgery, respectively. Therefore it is recommended to treat patients for whom radical surgery is planned with one or two chemotherapy cycles without bevacizumab before surgery.

9.3. RESULTS OF SURGERY

In any case (R0 or R1 or R2), the patient remains in the study.

9.4. TREATMENT AFTER SALVAGE SURGERY

In case of R0 or R1 surgery, the use of an adjuvant treatment and the choice of the therapeutic regimen will be left to the investigator's discretion. FOLFOX is recommended in both arms. In case of R2 surgery, the patient remains in the therapeutic strategy according to the allocated arm.

10. STUDY PLAN AND PROCEDURES

A table summarizing the procedures per visit along the study period is available at the end of this section.

10.1. VISIT SCHEDULE

10.1.1. SCREENING - DAY $\leq$ 21

Patient's informed consent:

The Investigator or a formal designee should provide each patient, and/or a legal representative, with relevant, comprehensive, verbal and written information regarding the objectives and procedures of the study as well as the possible risks involved.

If possible, the patient should have enough time and opportunity to inquire about study details. All his/her questions should be answered in a satisfying manner.

Signed informed consent must be obtained from the patient, and/or a legal representative, prior to undertaking any study-related procedure.

A copy of the fully signed and dated consent form should be given to the patient (or the designated person as described above). The process for obtaining consent will be documented in the patient's file.

All subjects entered into the study will receive a unique subject identification number: allocation by electronic CRF (e-CRF™). This number will be used to identify the subject throughout the clinical study and must be used on all study-related documents. The subject identification number must remain constant throughout the clinical study.

The following procedure must be performed within 21 days prior to randomization unless otherwise stated:

- Informed consent,
- Demographics, height,
- Cancer and treatment history (primitive tumor localization (colon and/or rectum) and date of diagnosis/surgery, date of diagnosis of metastasis, sites of metastasis),
- Wild-type RAS/RAF status: i.e., no mutation in exon 2 [codon 12/13], exon 3 [codon 59/61] and exon 4 [codon 117/146] of both KRAS and NRAS genes and no V600E mutation on tumor BRAF gene (local assessment performed either on primary tumor or on metastasis);
In exceptional circumstances, RAS/RAF mutational status can be pending at time of randomization, provided it is obtained within the first two cycles of first line therapy; patients for whom RAS/RAF is found mutated after randomization or for whom RAS/RAF mutational status is still unknown after having received two cycles will be excluded from the study,
- Standard resting supine 12-lead ECG,
- Radiological tumor assessment according to RECIST version 1.1(Appendix 20.3) evaluated by thoraco-abdomino-pelvic CT-scan (or MRI). The same radiographic procedure used to define measurable and/or evaluable disease at study entry must be used throughout the study,
- Availability of either primitive or metastatic tumor tissue (paraffin-embedded or frozen) for central analysis.

10.1.2. SCREENING - DAY ≤ 14

Results of the following assessments must be available:

- Complete physical examination including: weight, blood pressure, ECOG performance status (Appendix 20.4), neurological examination,
- Hematology: hemoglobin, platelets, white blood cells including differential count (including neutrophils, lymphocytes and monocytes),
- Coagulation: INR, aPTT, D-dimers,
- Biochemistry: creatinine, calcium, magnesium, total bilirubin, aspartate amino transferase, alanine aminotransferase, alkaline phosphatase, lactic-dehydrogenase, C-reactive protein,
- Carcino-embryonic antigen (CEA),
- Blood sample(s) for translational research,
- Urinalysis (dipstick): protein. A microscopic exam should be performed if clinically relevant (when urine dipstick $\geq 2+$ for protein, 24-h urine must demonstrate ≤ 1 g of protein for eligibility),
- Health-related quality of life questionnaire EORTC QLQ C-30 (Appendix 20.6),
- Serum or urine pregnancy test in women of childbearing potential within 7 days before randomization,
- Inclusion and exclusion criteria.

All eligible patients must commence study treatment within 7 days from randomization; otherwise screening has to be repeated.

10.1.3. STUDY TREATMENT PERIOD

Prior to the scheduled dosing (<48 h):

- Complete physical examination including: weight, blood pressure, ECOG performance status (Appendix 20.4),
- Hematology: hemoglobin, platelets, white blood cells including differential count (including neutrophils, lymphocytes and monocytes),
- Serum bilirubin for patients receiving an irinotecan-based therapy,
- Urinalysis (dipstick) for patients receiving a bevacizumab-based therapy: protein. A microscopic exam should be performed if clinically relevant,
- Blood sample for translational research when applicable,
- Adverse events (Appendix 20.5).

Tumor evaluation, every two months (± 7 days):

- Complete physical examination including: weight, blood pressure, ECOG performance status (Appendix 20.4),

- Radiological tumor assessment according to RECIST version 1.1 (Appendix 20.3) evaluated by thoraco-abdomino-pelvic CT-scan (or MRI),
- Hematology: hemoglobin, platelets, white blood cells including differential count (including neutrophils, lymphocytes and monocytes),
- Biochemistry: creatinine, calcium, magnesium, total bilirubin, aspartate amino transferase, alanine aminotransferase, alkaline phosphatase, lactico-dehydrogenase, C-reactive protein,
- Carcino-embryonic antigen (CEA),
- Health-related quality of life questionnaire EORTC QLQ C-30 (Appendix 20.6).

Patients randomized to ARM A

The therapeutic strategy used in arm A is based on two successive lines of therapy.

Treatment is given until disease progression in both lines. However, in case of partial or complete treatment discontinuation (allowed, even unplanned), the patient remains in the study protocol.

Before switching on the planned second-line therapy, the following criteria must be fulfilled:

- At least one reason for ending first-line therapy,
- Patient's general conditions compatible with treatment continuation (at investigator's discretion),
- Acceptable residual toxicities from previous line of therapy (eg, diarrhea, mucositis/stomatitis, neutropenia, thrombocytopenia...).

The occurrence of disease progression during second-line therapy defines the end of treatment strategy in arm A. However, if the patient remains eligible to the reintroduction of a cetuximab-based therapy (i.e. prior complete or partial response to cetuximab-based first-line therapy), the end of treatment strategy will be the date of progression after this reintroduction.

Patients randomized to ARM B

The therapeutic strategy used in arm B is based on three successive lines of therapy.

It is recommended to limit the number of reintroduction to only one (see reintroduction criteria in section 7.4.6.).

Before switching on the planned subsequent line of therapy, the following criteria must be fulfilled:

- At least one reason for ending previous line of therapy,
- Patient's general conditions compatible with treatment continuation (at investigator's discretion),
- Acceptable residual toxicities from previous line of therapy.

The occurrence of disease progression during third-line therapy defines the end of treatment strategy in arm B. However, if the patient remains eligible to the reintroduction of an oxaliplatin-based chemotherapy (i.e. no prior progression during FOLFOX and residual neuropathy grade ≤ 2), the end of treatment strategy will be the date of progression after this reintroduction.

10.1.4. END OF TREATMENT STRATEGY VISIT

The end of strategy visit should be performed 28 days (+/- 7) after the last dose of any study drug.

- Date and reason for end of treatment strategy,
- Complete physical examination including: weight, blood pressure, ECOG performance status (Appendix 20.4),
- Hematology: hemoglobin, platelets, white blood cells including differential count (including neutrophils, lymphocytes and monocytes),
- Biochemistry: creatinine, calcium, magnesium, total bilirubin, aspartate amino transferase, alanine aminotransferase, alkaline phosphatase, lactico-dehydrogenase, C-reactive protein,
- Urinalysis (dipstick): protein. A microscopic exam should be performed if clinically relevant,
- Health-related quality of life questionnaire EORTC QLQ C-30 (Appendix 20.6),
- Adverse events (Appendix 20.5).

This visit and procedures also apply to patients who are prematurely withdrawn from treatment strategy.

10.1.5. POST-TREATMENT STRATEGY

Survival status and tumor response informations will be collected for each subsequent lines of therapy after end of strategy. Follow-up visits after end of strategy will occur at investigator's discretion.

10.2. END OF TREATMENT STRATEGY – END OF STUDY

10.2.1. END OF TREATMENT STRATEGY

If a patient is prematurely withdrawn from the treatment strategy, the investigator should document the date and reason by means of a narrative description. An attempt to obtain all end-of-study evaluations is expected. Patients still on study treatment at the cut-off date can continue treatment strategy until at least one treatment discontinuation criterion as defined below is met.

10.2.1. 1. End of treatment strategy in Arm A

- First progression during second-line oxaliplatin-based chemotherapy (FOLFOX or XELOX) with bevacizumab,
- Use of excluded treatment(s) as defined in section 8.4.

Treatment-free interval is allowed, even unplanned, in this strategy. The reason for treatment cessation must be specified in the eCRF.

The occurrence of disease progression during second-line therapy defines the end of treatment strategy in arm A.



10.2.1. 2. End of treatment strategy in Arm B

- First progression during third-line anti-EGFR agent +/- irinotecan,
- Use of excluded treatment(s) as defined in section 8.4.

Treatment-free interval is allowed, even unplanned, in this strategy. The reason for treatment cessation must be specified in the eCRF.

The occurrence of disease progression during third-line therapy defines the end of treatment strategy in arm B. However, if the patient remains eligible for the reintroduction of an oxaliplatin-based chemotherapy (i.e. prior progression during FOLFOX and residual neuropathy grade ≤ 2), the end of treatment strategy will be the date of progression after this reintroduction.

10.2.2. END OF STUDY

A patient may be discontinued from the study at any time for one or more of the following reasons:

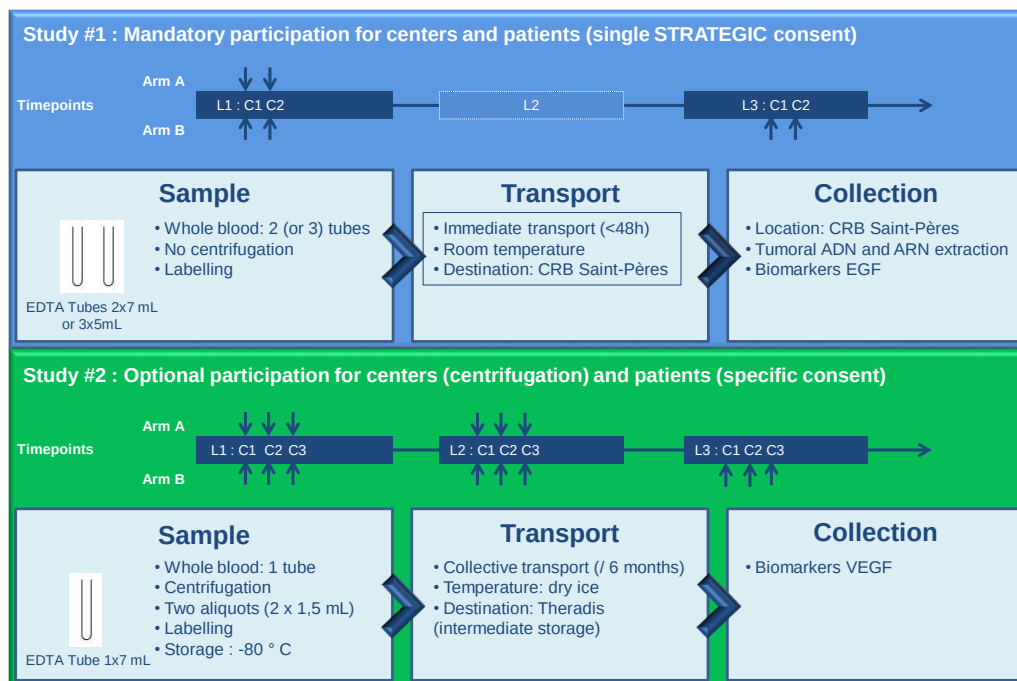
- RAS/RAF is found mutated after randomization or RAS/RAF mutational status is still unknown after two cycles,
- Protocol deviation that could invalidate the interpretation of the results,
- Withdrawal of consent for any reason, at any time,
- Lost to follow-up,
- Pregnancy.

Investigators should make every effort to minimise the number of patients lost to follow-up and to obtain a maximum of information on patients lost to follow-up. All attempts will be documented in the patient's medical records.

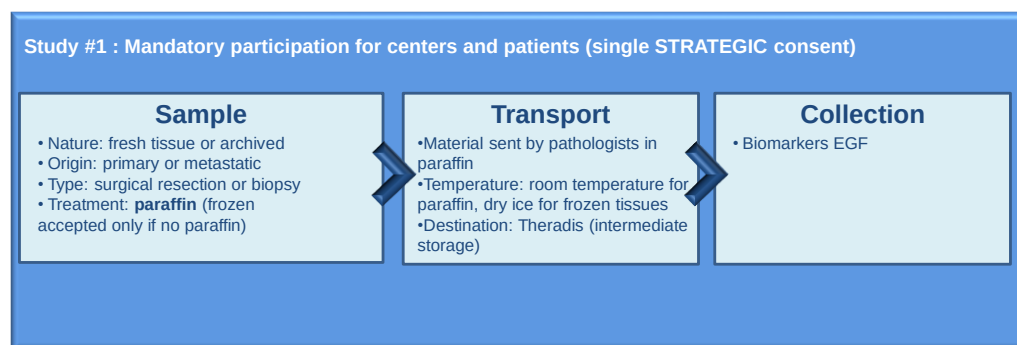
10.3. TRANSLATIONAL STUDIES

- France :

STRATEGIC-1 : Translational studies on blood

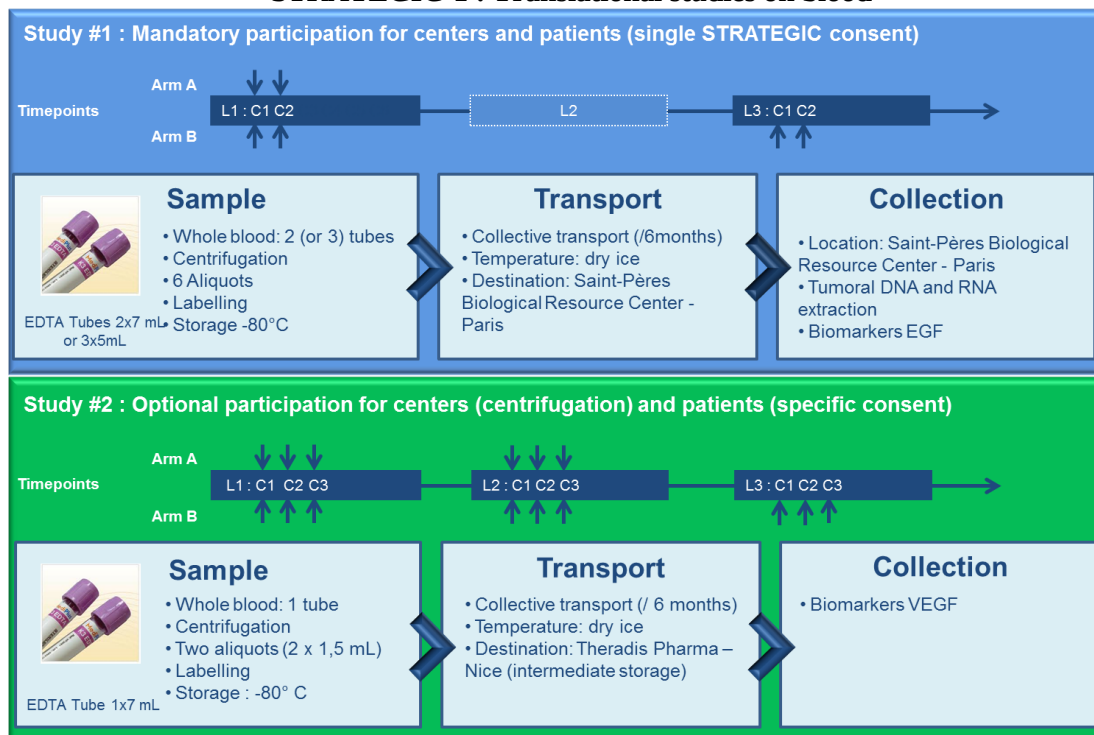


STRATEGIC-1 : Translational studies on tumor

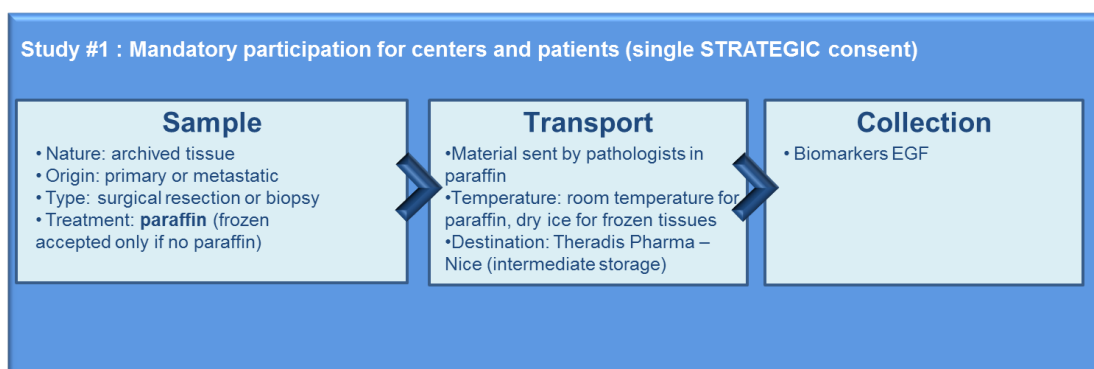


- Others countries:

STRATEGIC-1 : Translational studies on blood



STRATEGIC-1 : Translational studies on tumor



10.3.1. TRANSLATIONAL SUB STUDY #1 (MANDATORY FOR ALL PATIENTS)

10.3.1. 1. Main Objective

To discover and validate prognostic and predictive markers of response to anti-EGFR agents (relationship between key upstream and downstream EGFR markers and clinical outcomes parameters).



The material collected (tumor tissue and blood samples) will be used only for research in the field of characterization of colorectal cancer (prognosis or theranostic). This sub-study should be performed in all participating patients.

10.3.1. 2. Tumor tissue

Collection

It is planned to collect prospectively biological materials from primitive tumor or metastatic disease that will be stored until the end of patient accrual. Paraffin embedded tumor blocks are strongly preferred. Alternatively, if no tumor blocks are available, frozen tissues will be collected. Biopsies are accepted only if no primitive tumor sample is available. If tumor samples on paraffin embedded are not available, 10 slides must be sent (of 5µ with at least 1 slide HES and 4 slides non superfrost).

Time-points

The collection will be done from primitive site (tumor block or biopsy) or metastatic site depending on what type of tumor tissue is available. Concerning this point no additional biopsy will be performed.

Parameters

The tumors will be characterized by the most frequent tumor gene alterations by deep sequencing (including KRAS, BRAF, NRAS, PIK3CA, APC, SMAD4, FBXW7, and all relevant tumor genes that will be demonstrated important in the prognosis of the patients at the end of enrollment). DNA extracted from lymphocytes will be used as reference markers to demonstrate the somatic nature of the genetic alterations found in the DNA extracted from the tumors.

10.3.1. 3. Blood samples

Collection

Whole blood samples will be drawn for subsequent DNA and RNA extraction from lymphocytes and plasma (14mL (2x7mL) or 15mL (3x5mL) of blood samples in EDTA tubes).

Time-points

In both arms, samples will be collected before the cycles 1 and 2 of the first-line treatment.

In arm B, samples will also be collected before the cycles 1 and 2 of the third-line treatment.

Parameters

The DNA extracted from buffy-coat (lymphocytes) will be all used to characterize germ-line polymorphisms in genes that could play a role in predicting efficacy or side effects of the drugs used in the study.

The plasma collection will be used to extract DNA or RNA in order to characterize circulating tumor DNA or RNA.

Project 1: miRNA

The first project concerns the validation of the micro RNA hsa-mir-31-3p as a marker of efficacy of EGFRi. (Imbeaud et al. miRNA expression as a predictor of survival in patients with



metastatic colorectal cancer treated with EGFR inhibitors. J Clin Oncol 30, 2012 abstr e14059). We aim to determine if miRNA could be a predictive marker when measured in blood.

Project 2: circulating tumor DNA

The second project will be to estimate the prognosis and the predictive role of the presence of circulating tumor DNA at the time of inclusion and to evaluate the decrease of tumor circulating DNA between the first and the second cycle of treatment. The most frequent mutations will be characterized in the DNA extracted from the tumors. One of these mutations will be identified in the plasma by a quantitative measurement based on a droplet digital PCR technique allowing an absolute quantification of the circulating tumor DNA⁴. Two data will be registered:

- the quantification of circulating tumor DNA at the time of inclusion,
- the variation of circulating tumor DNA between the inclusion and before the second cycle of chemotherapy.

These 2 points will be correlated to the duration of disease control (DDC), first-line progression-free survival (PFS L1) and overall survival (OS).

The biological collection could be used for other purposes than that described above, always in the framework of a research conducted on the colorectal cancer and in order to improve the definition of the prognosis and the prediction of the response to the different treatments used in the protocol. The materials collected will be used for the purposes defined above.

10.3.2. TRANSLATIONAL SUB STUDY #2 (OPTIONAL)

This sub-study will be proposed to selected centers. A specific informed consent will be signed by the patient.

10.3.2. 1. Main objective

To evaluate the relationship between key angiogenic markers and clinical outcome parameters.

It is planned to collect prospectively additional biological materials that will be stored until the end of patient accrual. Blood samples will be collected.

10.3.2. 2. Blood samples

Collection

Platelet-poor plasma is produced by separating plasma from red blood cells using a high spin to pellet platelets with the red cells.

- Blood collection should be performed using EDTA tube (1 tube of 7 mL),
- Separate plasma from blood cells : centrifugate during 20 minutes at room temperature, 3000g,
- Extract plasma,
- If possible (this step is optional), centrifugate again during 10 minutes at 4°C, 10.000 g, and extract supernatant,
- Aliquote (2 aliquots of 1,5mL each) and store at - 80°C max.



Time points

Blood samples will be collected before the administration of the first 3 cycles of each line of treatment in both arms:

- At L1C1, L1C2, L1C3 and L2C1, L2C2, L2C3 for Arm A
- At L1C1, L1C2, L1C3 and L2C1, L2C2, L2C3 and L3C1, L3C2, L3C3 for Arm B.

Parameters

Analyses will be performed according to the knowledge on potential markers at that time.

REFERENCES FOR TRANSLATIONAL SUB-STUDIES

STUDY PLAN TABLE

Visit schedule	Before randomization		Study treatment period		End of strategy	Follow-up
	Screening		Treatment (each cycle)	Evaluations (every 2 mth)	Safety FU (28 days +/-3)	
	Day ≤21	Day ≤14				
Consent form	X					
Demographics, height	X					
Cancer and treatment history	X					
RAS/RAF status ¹ (mandatory)	X					
ECG ²	X					
Physical examinations and vital signs ³		X	X	X	X	
Weight		X	X	X	X	
ECOG performance status		X	X	X	X	
Tumor assessment (RECIST v1.1)	X			X		
Blood count ⁴		X	X	X	X	
Bilirubin		X	X (irinotecan)	X	X	
Biology 1: INR, aPTT, D-Dimers,		X				
Biology 2: creatinine, Ca, Mg, AST, ALT, ALP, LDH, CRP		X		X	X	
Biology 3: CEA		X		X		
Biology 4: urinalysis ⁵		X (all patients)	X (bevacizumab)		X (all patients)	
Pregnancy test in women of child-bearing age (urine or serum) ⁶		X ⁶				
Health related quality of life questionnaire (EORTC QLQ C-30)		X		X	X	
Translational sub-study #1 (mandatory)						
✓ Tumor tissue (primitive or metastasis)	X					
✓ Non-genetic whole blood ⁷		X ⁷	X ⁷			
Translational sub-study #2 (optional)						
✓ Platelet poor plasma sample ⁸		X ⁸	X ⁸			
Adverse events			X	X	X	X
Survival and tumor status, other anti-cancer treatment						X

1. RAS/RAF status according to local assessment; In exceptional circumstances, RAS/RAF mutational status can be pending at time of randomization, provided it is obtained within the first two cycles of first line therapy; patients for whom RAS/RAF is found mutated after randomization or for whom RAS/RAF mutational status is still unknown after having received two cycles will be excluded from the study
2. ECG: repeat during treatment if clinically relevant
3. Includes neurological examination, blood pressure
4. Blood count: haemoglobin, platelet count, WBC including differential count (neutrophils, lymphocytes, monocytes)
5. When urine dipstick ≥2+ for protein: 24-hour urine must demonstrate ≤1g of protein for eligibility
6. Pregnancy test to be performed within 7 days before randomization
7. Before cycles 1 & 2 of first-line in both arms, and before cycle 1 & 2 of third-line in arm B
8. Before cycles 1,2,3 of each line of treatment in both arms

10.4. COMPLIANCE WITH THE STUDY PLAN

The Investigator should make every effort to comply with the study plan. If the Investigator encounters difficulties in complying with the study plan, e.g. with regard to the schedule of visits or the required procedures, he/she must alert the Sponsor GERCOR. The Sponsor may consider it relevant to generate an amendment.

The Investigator should make every effort to avoid the occurrence of deviations from the study plan. If deviations occur or if the Investigator knows that a deviation will occur, he/she must promptly inform the Sponsor GERCOR to determine how to manage the deviation.

The Investigator can delegate tasks to the research team but he/she remains responsible for coordinating and informing his/her staff about the protocol and the possible changes in the study. The Investigator should maintain a list of appropriately qualified persons to whom significant study-related duties will be delegated.

11. SAFETY

11.1. SAFETY REFERENCE DOCUMENT

The purpose of this STRATEGIC-1 clinical study is not to investigate any drug specifically but to compare two standard therapeutic strategies including successive treatment lines that are administered in routine basis when managing patients suffering from MCRC. Consequently, drugs used in the standard therapeutic strategies are not supplied, and the SmPC of each administered drug will be considered as the Safety Reference Document, based on which evaluation of adverse events will be performed, in particular regarding their expectedness, severity and outcome.

The NCI CTC-AE version 4.0 will be used to evaluate the clinical safety of the treatment investigated in this study. (Appendix 20.5). Patients will be assessed for adverse events at each clinical visit and as necessary throughout the study.

11.2. BENEFIT / RISK INFORMATION

The study investigate two standard therapeutic strategy. It is not anticipated that the study will modify the benefit risk ratio for the patient.

11.3. DEFINITION AND REPORTING OF (SERIOUS) ADVERSE EVENTS

11.3.1. DEFINITION OF ADVERSE EVENT AND SERIOUS ADVERSE EVENT

An adverse event (AE) is any untoward medical occurrence in a patient or clinical investigation subject administered a medicinal product and that does not necessarily have a causal relationship with this treatment.

An adverse event can therefore be any unfavourable and unintended sign, including an abnormal clinically significant laboratory finding or ECG, any symptom, syndrome or disease temporally associated with the use of a medicinal product, whether or not related to the study drug, that can be new or exacerbated by the deterioration of a pre-existing condition. It can also be any unfavourable and unintended sign, symptom, or disease related to a protocol-mandated intervention, including those that occur prior to assignment of study treatment (e.g. screening invasive procedures such as biopsies).

A Serious Adverse Event (SAE) is an AE that, at any time, fulfils one or more of the following criteria:

- **results in death,**
- **is life threatening**, i.e. the patient was at immediate risk of death at the time of the event; it does not refer to an event which might have caused death if it were more severe,
- **requires in-patient hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation**, i.e. hospitalisation signifies that the patient has been detained, usually involving at least an overnight stay,
- **results in persistent or significant disability/incapacity**, i.e. substantial disruption of a person's ability to carry out normal life functions,
- **is a congenital anomaly/birth defect,**
- **is any important medical event** that may not be immediately life threatening or result in death or hospitalisation but, based upon appropriate medical judgment, may endanger the patient or may require intervention to prevent one of the other outcomes listed in the definition above.

11.3.2. CONSIDERATIONS SPECIFIC TO THE STUDY

The following situations are excluded from expedited notification on an SAE form and should be reported in the e-CRF:

- Any serious event will be reported immediately in the e-CRF by the investigator. Are excluded from expedited notification by fax the adverse events mentioned in the appendix 20.7 of the protocol. For AE that are not in appendix 20.7, a CIOMS form should be sent immediately to GERCOR by fax (see section 11.3.4).
- Elective hospitalisation and surgery for treatment of MCRC or its complications.
- Elective hospitalisation to simplify treatment or procedures
- Elective hospitalization for pre-existing conditions that have not been exacerbated by study drugs.
- Disease progression or death as a result of disease progression will not be considered to be SAEs.

11.3.3. RECORDING OF (SERIOUS) ADVERSE EVENT

Apart from adverse events clinically observed by the Investigator, the patient will be given the opportunity to report adverse events spontaneously. A general prompt will also be given to detect adverse events, e.g. "Did you notice anything unusual about your health since your last visit?" It is the responsibility of the Investigator to record all the relevant information regarding the event.

The Investigator is requested to assess the relationship between the investigational product and the occurrence of each (S)AE. The Investigator will use clinical judgment to determine the relationship. Alternative causes, such as natural history of the underlying diseases, concomitant therapy, other risk factors and the temporal relationship of the event to the investigational product will be considered and investigated.

11.3.4. PROCEDURE FOR REPORTING SUSPECTED UNEXPECTED SERIOUS ADVERSE REACTION (SUSAR)

In case of suspected unexpected serious adverse reaction, the Investigator must forward to the Sponsor **within 24 hours** a duly completed CIOMS form provided by the Sponsor. The SUSAR is to be reported even if the data are incomplete or if it is obvious that more data will be needed in order to draw any conclusion:

- identification of the notifying person,

- identification of the clinical study (that identifies the product),
- identification of a patient (patient number and/or initials),
- description of the SAE and causality.

When applicable the Investigator will ensure a follow-up of the initial SUSAR with further investigations as may be indicated to elucidate the nature, the outcome or the causality of the SUSAR. This may include additional lab tests, histo-pathological examinations, and consultations with other healthcare professionals or any post mortem findings. These follow-up information should be provided to the Sponsor within 24 hours as of their availability.

In case of a follow-up of a SUSAR, for which additional information/modification are provided, the follow-up will be reported on a new CIOMS form, with the box "follow-up" being ticked.

The SUSAR report should be sent by fax:

TO: GERCOR within 24 hours
FAX NUMBER: +33 (0)1.40.29.85.08

In rare circumstances, when fax transmission is not possible, notification by telephone is acceptable. But this should be followed with a completed CIOMS form signed and faxed by the investigator as soon as possible.

Please make an immediate call to +33 (0)1.40.29.85.00 in case of death or a life threatening reaction.

11.4. PREGNANCY

A pregnancy report form provided by the Sponsor should be used to report details of any pregnancy from the time of informed consent experienced by trial participant or by partner of trial participant.

For all initial reporting of pregnancy this form must be completed fully or with as much information as possible and sent to the Sponsor within 24 hours of the incident occurring or being known:

TO: GERCOR within 24 hours
FAX NUMBER: +33 (0)1.40.29.85.08

For subsequent follow-up reporting of a pregnancy, a new pregnancy reporting form should be completed with all new or missing information only filled in and forwarded to the sponsor as soon as possible. All pregnancies should be followed up until delivery.

In coordination with the investigator and the Sponsor, it could be decided to withdraw a patient becoming pregnant from the therapeutic strategy.

In any case, the investigator should :

- collect the name and the contact of the physician/obstetrician following-up the patient's pregnancy.
- inform the Sponsor about such event.
- and keep the Sponsor informed about any development.

11.5. REGULATORY SAFETY REQUIREMENTS

The Sponsor GERCOR will report to Health Authorities, i.e. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) and to Ethics Committee, new events, i.e. any serious unexpected related event that is not mentioned or that is of a different nature, intensity or frequency than that found in the summary of the characteristics of the drugs with marketing approval. “Unexpected” refers to an adverse drug experience that has not been previously observed.

The Sponsor will ensure that the Investigators, and all other appropriate persons, are informed in a timely manner of findings that could adversely affect the safety of patients.

During the course of the study, the Sponsor GERCOR will submit to the Health Authorities once a year or upon request a Safety report describing concisely all relevant new findings related to the safety of the subjects throughout the reporting period.

12. DATA MANAGEMENT

12.1. CRF COMPLETION GUIDELINES

For each study patient, the data to be reported to the Sponsor will be entered in English in the electronic Case Report Forms (CRFs) via Internet. The CRFs must be completed by the Investigator or any study centre staff designated by the Investigator.

The Investigator is responsible for ensuring that data recorded in the CRFs are complete, accurate and legible. The CRFs should be completed before review by the Monitor.

All data in the CRFs must come from and be consistent with the source documents, i.e. patient’s file or medical records.

Any discrepancy between the data in the CRF and those in the source documents should be documented by the Investigator.

No data field will be left blank. The Investigator should make every effort to provide the information required. Abbreviations will be avoided since they are often ambiguous.

Patient names must be kept confidential and should not appear on any CRF page or study-specific documents.

12.2. CRF AND DATA HANDLING

The Monitor, who is mandated by the Sponsor, must ensure that the study is conducted in accordance with Good Clinical Practice guidelines and all applicable local laws, and that the rights, the security and the well-being of the patients are respected.

The Monitor will perform source document verification and validation and request clarification to ensure the accuracy, completeness and reliability of data.

The Investigator and the relevant personnel should be available during monitoring visits and ensure that sufficient time is devoted to the process.

The Investigator guarantees the Sponsor or its representative direct access to source documents.

Throughout the study, data electronically captured via e-CRF will be regularly checked for consistency, and queries on data clarification will be generated through e-CRF. Queries must be answered by the investigator (or an authorized staff member) and could be resolved by phone if needed. The database will then be updated accordingly.

At the end of the data handling process, a data review meeting will be held in order to prepare the database lock. After database lock, data will be transferred into SAS format for the production of statistical analyses.

13. STATISTICAL CONSIDERATIONS

13.1. DETERMINATION OF SAMPLE SIZE

The following hypotheses were considered for primary analyses with 2-sided type I error of 5%:

H₀: DDC of the two treatment arms is equal ($HR_{Arm A / Arm B} = 1$)

H₁: DDC of the two treatment arms is different ($HR_{Arm A / Arm B} \neq 1$)

The sample size was planned for testing the primary variable DDC with a 2-sided 5% α type one error and a 15% β type two error (Software: EAST 5.3) and planned interim analyses (to reject H₀ or H₁, Alpha Spending Function and O'Brien Fleming Boundaries).

A 33 percent reduction in the risk of event (Hazard Ratio (HR) = 0.67) was assumed under H₁ in the arm B. This reduction was estimated based on an absolute gain of 8 months for the median DDC: from 16.1 months (arm A) to 24 months (arm B) and assuming an exponential distribution for the DDC curves. 269 evaluable patients were determined for study enrollment to observe the 226 events required for the two-sided Log-rank test with error rates $\alpha = 5\%$ and $\beta = 15\%$. Besides, it is anticipated that 33% of patients will be included without complete RAS/RAF status available at randomization and it is foreseen that for 50% of them RAS/RAF will be found mutated after randomization or will be still unknown after 2 cycles, resulting in exclusion of those patients. It is therefore necessary to include 5% of patients in addition. Assuming an additional 5% drop-out rate for other reasons, a total of 22 extra patients were added in order to attain the necessary power for a statistical comparison of the DDC curves, resulting in a total of 423 patients to be recruited.

Accrual rate and time, and expected observation time for DDC were as follows:

Expected monthly accrual: 6 patients

Estimated accrual duration: 48 months

Estimated trial participation per patient: 32 months

Estimated trial duration: 80 months.

13.2. RANDOMIZATION

13.2.1. TECHNIQUE AND STRATIFICATION

Randomization will be performed through an electronic CRF, using a minimization technique with a 1:1 ratio, stratifying patients according to the following parameters:

- Center,
- GERCOR prognostic score, using PS and serum LDH level:
 - Low-risk patients group (#1): WHO PS0 and serum LDH level $\leq 1 \times \text{ULN}$
 - Intermediate risk group (#2): WHO PS1-2 and serum LDH level $\leq 1 \times \text{ULN}$, or WHO PS0 and serum LDH level $> 1 \times \text{ULN}$
 - High risk group (#3): WHO PS1-2 and serum LDH level $> 1 \times \text{ULN}$
- Prior use of oxaliplatin in adjuvant setting (yes vs. no),

- Extension of metastatic disease (liver only vs. other)

13.2.2. ALGORITHM OF RANDOMIZATION

The minimization algorithm takes into account the patients already randomized in order to allocate the new treatment. The subgroup of patients who present the same stratification variables that the patient to be randomized is isolated. The total number of patient in that subgroup is counted by stratification variables and by treatment group. The treatment group that is the less represented is selected by the system and attributed to the patient. The randomization result provided by the system is attributed in 80% of the cases; otherwise the other treatment is attributed.

13.3. ANALYSES

13.3.1. EFFICACY

13.3.1. 1. Endpoints

Primary endpoint: duration of disease control (DDC)

DDC is defined as the sum of PFS of each active treatment course planned in the treatment strategy. DDC excludes 1) intervals between disease progression and re-initiation of treatment, and 2) PFS of inactive treatment if PD occurs at first evaluation after treatment re-initiation (either reintroduction in a stop-and-go strategy or subsequent course of treatment in a multi-line strategy). Censoring rules for DDC are: end of study with no PD, addition of new (unplanned) therapeutic agent. R0-R1 salvage surgery will not be censored.

Secondary endpoints

Time to QoL score deterioration for targeted dimensions

QoL will be considered to be improved if at least one time to QoL score deterioration (Five targeted dimensions) will be significantly longer without a significant shorter time to QoL score dimensions for other 4 targeted dimensions. Time to QoL score (Global health, Fatigue, pain, physical and emotional functioning) deterioration will be compared between the two arms.^{79,80}

Overall survival (OS)

OS is defined as the time interval from randomization to the date of death from any cause. Alive patients will be censored at the last date known to be alive, either during study treatment period or during follow-up period. OS will be compared between the 2 arms. The aim is to improve median OS in arm B with an expected HR of 0.75.

Time to failure of strategy (TFS)

TFS is defined as beginning with the initiation of the strategy under investigation and ending with the first of the following events: 1) death, 2) disease progression on the last received planned sequence, 3) patient requires the addition of a new (unplanned) therapeutic agent, 4) patient experiences disease progression during a partial or complete break in therapy from initial treatment strategy and receives no further therapy within one month. Censoring rules for TFS are: end of study with neither PD nor new therapy intervention.

Progression-free survival (PFS)

PFS is defined as the time interval from randomization to the date of first documented disease progression or death from any cause, whichever occurs first. Alive patients without progression

will be censored at the last tumor assessment, either during study treatment period or during follow-up period.

Tumor response

Tumor response will be assessed using RECIST version 1.1 per sequence of therapy:

- Control arm : first-line and second-line
- Investigational arm : first-line (induction, maintenance, reintroduction), second-line, third-line

Tumor response will be measured using chest-abdominal CT-scan (or MRI). For each patient, the same method of assessment and the same technique must be used to evaluate each lesion throughout the entire treatment period. If more than one method is used, select the most accurate method according to RECIST version 1.1 when recording data.

Baseline total tumor burden must be assessed within a maximum of 21 days before randomization and within a maximum of 28 days before starting study treatment. Post-baseline assessments are to be performed every 2 months. If there is a suspicion of disease progression based on clinical or laboratory findings before the next scheduled assessment, an unscheduled assessment should be performed.

All tumor assessments after baseline will be done within +/-7 days of the scheduled visit. If a patient inadvertently misses a prescribed tumor evaluation or a technical error prevents the evaluation, this patient may continue treatment until the next assessment, and an unscheduled assessment should be planned as soon as possible.

Salvage surgery

The number of patient with R0 and R1 curative salvage surgery will be assessed globally (per arm) and per sequence of therapy.

13.3.1. 2. Evaluable population

Evaluable population for efficacy analyses : Modified Intent-to-treat #1 (mITT1)

The mITT1 population for efficacy analyses includes all randomized patients with locally and/or centrally confirmed wild-type RAS/RAF status, according to the treatment group allocated by randomization. Patients for whom RAS/RAF mutational status (wild-type or mutated) is available after two cycles will not be included in the analyses. This population is the primary population for all efficacy parameters.

Evaluable population for QoL analyses : Modified Intent-to-treat #2 (mITT2)

The mITT2 population includes patients belonging to the mITT1 population with at least one QoL questionnaire completed at baseline.

Per protocol (PP) population

The PP population includes the mITT1 population fulfilling the following criteria:

- All eligibility criteria are fulfilled,
- The patient received at least one dose of allocated treatment,
- Wild-type RAS/RAF tumor confirmed after central assessment.

Evaluable population for safety analysis

All patients who received at least one dose of any planned study treatment.

Evaluable populations for some selected endpoints

The following evaluable patient populations are defined for some selected endpoints:

- Tumor response will be evaluated in patients belonging to the mITT1 population with measurable disease at baseline and at least one further assessment during the first 3 months of treatment.
- CEA response will be evaluated in patients belonging to the mITT1 population with available CEA assessment at baseline and at least one further measurement during the first 3 months of treatment.

13.3.1. 3. Statistical methods

A final statistical plan will be written before data frozen.

A specific statistical plan dedicated to QoL analyses will be also written before data frozen.

Statistical analyses will be performed using CRF data collected until a clinical cut-off date that is defined in function of the time when the number of events required for the interim and final analysis of the efficacy variables will be reported.

The mITT1 population will be used for the analyses of all efficacy endpoints (excepted QoL). mITT2 population will be used for QoL analyses.

The safety population will be used for reporting the safety data and treatment exposure data.

Selected efficacy analyses will be repeated for the PP population and for subgroups.

Unless otherwise indicated all analyses will present data by the two treatment arms.

All tests will be performed two-sided at a significance level of 5%, with the exception of the tests for the primary endpoint using a Lan-DeMets alpha spending function with O'Brien Fleming boundaries. This means, the nominal significance levels for the interim and final analyses of DDC will be derived from the alpha spending function with O'Brien Fleming boundaries which are dependent on the information fraction in the mITT1 population.

For QoL analyses, all tests will be performed two-sided at a significance level of 1%.

If confidence intervals are to be calculated, these will be 2-sided with a confidence level of 95% with the exception of the estimates for the primary endpoints using a confidence level of 100% - nominal alpha.

The following conversion factors will be used to convert days into months or years: 1 month = 30.4375 days, 1 year = 365.25 days.

Continuous Variables

Continuous variables will be summarized using descriptive statistics, i.e. number of patients with available data (N), mean, median, standard deviation (S.D.), 25% - 75% quartile (Q1-Q3), minimum, and maximum.

Continuous variables could be transformed to categorical variables using the median or using conventional cut-offs from bibliography or clinical practice.

Categorical Variables

Frequencies in tables will be presented by arm and total frequency and percentages and missing modality. Qualitative variables will be summarized by means of counts and percentages. Unless otherwise stated the calculation of proportions will be based on the sample size of the population of interest.

Time to Event Variables

Kaplan Meier curves will be used to describe event-free rates over time. Median event-free times by treatment arm will be reported with 95% CIs, if the number of events allows the estimation of the median. The confidence interval for the median survival time will be calculated according to Brookmeyer, R. and Crowley, J. (1982) Event rates at specified time points will be estimated from the Kaplan-Meier curve. The standard error will be estimated by the Greenwood formula and the log-log transformation will be used to compute confidence intervals.

The treatment effects will be summarized by means of a hazard ratio derived from a Cox proportional hazard model with its associated 95% confidence interval.

Follow-up

Follow-up will be estimated using the reverse Kaplan-Meier method, and will be described using the median with its 95% confidence interval (CI).

Survival

Survival will be estimated using the Kaplan-Meier method, and will be described using the median with its 95% confidence interval (CI). Univariate Cox proportional hazards model will be used to estimate hazard ratios (HR: control arm vs. investigational arm) with 95% CI. Multivariate Cox analyses will be done. A univariate selection procedure will serve to identify eligible explanatory variables with univariate Cox (using Wald Test) p-value lower than 0.10 as potential prognostic value

Baseline and demographic analyses

Clinical and demographic will be described using rules form. The statistical parameters mean, median, SD, interquartile range and range will be presented for continuous baseline variables. For categorical baseline variables, corresponding frequencies (n, %) will be calculated. All baseline variables listed below will be summarized by treatment arm.

Tumor response

Tumor response will be evaluated per sequence of therapy:

- Arm A : first-line and second-line
- Arm B: first-line (induction, maintenance, reintroduction), second-line, third-line

The following variables will be evaluated:

- Early tumor response (tumor response at first evaluation, ie 2 months)
- Best tumor response

Interim analysis

One interim analysis using alpha spending function with O'Brien Fleming boundaries has been performed after the inclusion of 150 patients to reject H0 or H1.

It would be expected to observe 25 events (9% of information fraction).

In conclusion of this analysis: decision to continue the study as planned.

13.3.2. SAFETY ANALYSIS

All safety analyses described in this section will be performed for safety population

The report will take into account all adverse events observed during and after drug administration, including any adverse events that may be related to the administration procedure itself (e.g., preparing for the infusional treatment).

Categorical data will be summarized in contingency tables displaying frequencies and percentages. Continuous data will be presented using median, minimum and maximum values.

The safety data of the different strategy will be compared using the Kruskal-Wallis test (Kruskal and Wallis, 1952) or Fisher exact test or Chi square tests. Particular interest will be given to rates of grade 3-4 toxicities.

However the following data will be reported

- Any AE
- Any serious AE
- Any serious AE related to study treatment
- Any NCI-CTC grade 3 or 4 AE
- Any AE causing discontinuation of study treatment
- Any AE causing a dose reduction of study medication
- Any AE leading to death.

13.3.3. TREATMENT EXPOSURE ANALYSIS

These analyses will be done in ITT population. The dose-intensity (DI) of a drug is calculated based on the number of cycles actually started by the patient. The relative DI is calculated as the ratio of the DI to the DI indicated in the protocol. The DI indicated in the protocol is obtained as the dose specified per cycle (in mg/m² or mg/kg). The treatment exposure data of the different chemotherapy regimens will be compared using the Kruskal-Wallis test (Kruskal and Wallis, 1952).

Dose reduction will be also described and compared.

13.3.4. PRE-SPECIFIED SUBGROUP ANALYSIS

13.3.4. 1. Goal

The goal of the pre-specified subgroups analyses is to confirm consistency of the impact of the arm B strategy on DDC and OS.

13.3.4. 2. Methodology

Pre-specified subgroups are defined as follows:

- Stratification factors: center, GERCOR prognostic score, prior use of oxaliplatin in adjuvant setting, extension of metastatic disease (liver only vs. other)
- Patient characteristics:
 - Demographic: age (<70 vs. ≥70), sex (male vs. female), geographic region (country: France vs. Israel vs. Ireland)
 - Baseline: ECOG PS (0 vs. 1 vs. 2), prior hypertension, number of metastatic sites (1 vs. >1), disease confined to liver (yes vs. no), location of primary tumor (right vs left colon), synchronous vs. metachronous disease, prior adjuvant chemotherapy (yes vs. no), serum LDH level (normal vs. >1xULN), serum ALP level (normal vs. >1-3xULN vs. >3-5xULN), serum CEA level (normal vs. >1-10xULN vs. >10-100xULN vs. >100xULN), WBC count (<10000/mm³ vs. ≥10000/mm³), platelet count (<400000/mm³ vs. ≥400000/mm³)

- Reintroduction rate of FOLFOX-bevacizumab in arm B (global and per center: <40% vs. [40%-50%[vs. [50%-60%[vs. ≥60%).
- Tumor biology : MMR status (MMS vs. MSI) and other biomarkers of interest at the time of analysis

13.3.4. 3. Analyses

The association between those pre-specified subgroups and survival will be explored using univariate Cox analyses for all parameters. The continuous variables will be treated as quantitative data and as qualitative data using cut-off in anticipation of elaborating a practical clinical tool. Proportional hazards assumption will be graphically assessed.

Factors will be considered for inclusion in the model as potentially associated with DDC and OS if the univariate P value was less than or equal to .10.

The Cox regression model will be used for multivariate analysis of prognostic factors for DDC and OS.

Interactions between treatment and each subgroup will be tested at the 2-sided 10% level (ie, a p-value > 0.1 indicates no evidence of heterogeneity of treatment effect across the subgroups for each factor).

Within each subgroup, the treatment effect hazard ratio and its (1- α)% confidence intervals will be estimated using a Cox Proportional Hazard model on patients of this subgroup.

14. STUDY REPORT

A clinical study report will be prepared by the Sponsor GERCOR in collaboration with the coordinating Investigator.

Within 1 year after the end of the study, the Sponsor will provide the Health Authorities with the full study report or summary. Only the Sponsor is entitled to make the study report available to the Authorities.

Neither the complete report nor any part of the study report may be used without the approval of the Sponsor GERCOR.

Information on the overall results of the study

Pursuant to the French “Patient’s rights” law adopted on 9 August 2004, the Investigator must provide any patient who so requests it with the overall results of the study. The Sponsor will provide the Investigator with the overall results beforehand.

The Investigator should document in the patient’s file the fact that the information has been provided.

15. CONFIDENTIALITY AND PUBLICATION

15.1. PATIENT CONFIDENTIALITY

Patient data will be kept strictly confidential and patient anonymity will be protected by using number codes and /or initials.

The Sponsor or its representative(s) and the Health Authorities are obligated to respect medical secrecy and to refrain from divulging any personal patient information they might fortuitously be aware of.

15.2. USE OF INFORMATION AND PROPERTY RIGHTS

The Investigator is obligated to provide the Sponsor GERCOR with complete test results and all data derived from the study.

The Investigator shall not divulge unpublished data or information related to the study provided by the Sponsor, including but not limited to the study product characteristics, the Investigator brochure if applicable, the study protocol, case report forms, assay methods and scientific data, to any third party without written approval from the Sponsor GERCOR.

In addition, any new information that may become available during the course of the study shall be considered as confidential and shall not be used for any purpose other than the performance of the clinical study.

PUBLICATION AND COMMUNICATION

The study data are the property of the Sponsor GERCOR. Analyses, findings and conclusions will be presented and published by the coordinating investigator with the agreement and validation of GERCOR. Any subsequent presentation or publication will have to be validated by GERCOR.

The publication will be made on behalf of all participating members. None of the participants will be able to report some or all of the results before they are issued or published by the group. Similarly, no participant may publish or present results from sub-studies before the original publication of the results of each study.

Principes publication

The coordinating investigator, the co-coordinating investigator, the investigators in proportion to the number of evaluable patients included and the statisticians of the study will be authors of the principles publication of the study (article and summaries *in extenso*).

Sub-studies

The results of the sub- studies will be signed by the coordinating investigator of the sub- study, the investigators of the clinical study involved in this study in proportion of patients included, the investigator and two of its collaborators that led this work, and the statistician. The need to include all the investigators having included more than 5% of the patients of the study may lead to vary the names of the investigators if several publications are made so that each investigator can demonstrate an active involvement in the study. Other investigators will be acknowledged in the publication.

In any publication resulting from this study will be mentionned the origin of financing, and the participation of clinical trial groups of the principal investigators and coordinators

The Investigator and any of the research staff shall obtain written approval from the Sponsor GERCOR prior to the publication/communication of the results of any work carried out during or in relation to the study.

Publication and/or communication of the results of the clinical study will be of a cooperative nature involving authors representing the Sponsor GERCOR the Investigators and a mention regarding the involvement of a Data Monitoring Committee.

Authorship of any publication related to the study and the order of presentation of the authors' names shall be approved by GERCOR. GERCOR shall not use an Investigator's name in any publication without his/her written permission and vice versa.

16. RECORD RETENTION IN STUDY SITE (S)

The Investigators should retain all essential study-related documents, i.e. documents which permit evaluation of the conduct of a study and the quality of the data produced, in accordance with the applicable regulatory requirements of his/her country. These essential documents include but are not limited to signed protocol, Investigator Brochure when applicable, print-out of CRFs or CRFs on CR-roms, medical records, laboratory reports, informed consent forms, drug disposition records, safety reports, information regarding participants who discontinued, and other relevant documents and data.

The study-related documents should be kept together in the Investigator site file provided to the Investigator by the Sponsor.

Sufficient information about the identity of all study patients, e.g. name, medical records number, patient number and study number, should be retained by the Investigator so that any Sponsor representatives, auditors or inspectors may access this information when required.

The Investigator must retain all records for 15 years or longer if required by specific local requirements.

The Investigator will contact the Sponsor GERCOR for authorization prior to the destruction of any study records or in the event of accidental loss or destruction of any of them.

The Investigator will also notify the Sponsor should he/she relocate or move the study-related files to a location other than that specified in the Sponsor's Study Master File.

All records should be kept in a secure area however, in case of audit or inspection they should be rapidly made available.

17. ETHICS AND REGULATORY CONSIDERATIONS

The current study is to be conducted in accordance with globally accepted standards of Good Clinical Practice (ICH-E6), European Directive 2001/20/EC, and the revised version of the Declaration of Helsinki set out in the European Directive, as well as with the CSP specific to France.

The study protocol includes all appendices and will be submitted to the Health Authorities and a properly constituted Ethics Committee (EC) for formal approval of the study conduct in accordance with local regulations. The study will not begin until the protocol has received written approvals, including the list of declared investigational sites. Subsequent amendments to the study protocol will have to be approved in accordance with local regulations.

Personal Data Protection Committee

For biomedical research in France: The Sponsor GERCOR attests his conformity regarding the Personal Data Protection French requirements ("Méthodologie de Référence MR001" dated 5 january 2006).

Insurance

The Sponsor GERCOR will contract civil liability insurance to provide patients with compensation for any injury, including the consequences of administration of the investigational product and of the study procedures: insurance certificate is available in appendix 20.2.

Indemnity

Participation in this study will not entail any financial compensation to patient.

Changes to the protocol

The Sponsor GERCOR will not assume any responsibility or liability resulting from implementation of unapproved deviations or changes.

18. AUDIT AND INSPECTION

An audit/inspection may be carried out by qualified Sponsor staff, by subcontracted auditors or by representatives of national or foreign Health Authorities to ensure that the study is conducted as per protocol and in accordance with regulatory requirements, and to ensure the validity of the data.

Participation in this study implies acceptance to cooperate in any potential audit/inspection.

The audit/inspection may consist of an inspection of the premises and equipment together with verification of the study documents and data.

The investigational team must be available for inspection or audit.

When the Sponsor GERCOR or the Investigator is informed that an inspection is to be performed, the other party must be informed immediately.

Audits/inspection may take place after the end of the study.

19. REFERENCES

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A: Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 62:10-29, 2012
2. Globocan. (2008) International Agency on Cancer Research. Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008. <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/colorectal.asp> (accessed September 12, 2011).
3. American Cancer Society. American Joint Committee on Cancer (AJCC): Colon and Rectum Cancer Staging, 7th edition. <http://www.cancerstaging.org/staging/index.html> (accessed September 12, 2011).
4. de Gramont A, Figuer A, Seymour M, et al: Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 18:2938-47, 2000
5. Goldberg R, Sargent D, Morton R, et al: Randomized controlled trial of reduced-dose bolus fluorouracil plus leucovorin and irinotecan or infused fluorouracil plus leucovorin and oxaliplatin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: a North American Intergroup Trial. *J Clin Oncol* 24:3347-53, 2006
6. Diaz-Rubio E, Tabernero J, Gomez-Espana A, et al: Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial. *J Clin Oncol* 25:4224-30, 2007
7. Tournigand C, Andre T, Achille E, et al: FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 22:229-37, 2004
8. Douillard J, Cunningham D, Roth A, et al: Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 355:1041-7, 2000
9. Fuchs C, 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* 25:4779-86, 2007
10. 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* 25:1670-6, 2007
11. de Gramont A, Bosset J, Milan C, et al: Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol* 15:808-15, 1997
12. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al: Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 19:4097-106, 2001
13. Lievre A, Bachet J, Le Corre D, et al: KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res* 66:3992-5, 2006
14. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, et al: 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* 11:753-62, 2010
15. Douillard J, Oliner K, Siena S, et al: Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 369:1023-34, 2013
16. Stintzing S, Jung A, Rossius L, et al: Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in FIRE-3: A randomized phase III study of FOLFIRI plus cetuximab or

- bevacizumab as first-line treatment for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients, Eur Cancer Congr, Eur Cancer Congr, 2013, pp Abstract LBA17
17. Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, et al: Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 26:5705-12, 2008
 18. Laurent-Puig P, Cayre A, Manceau G, et al: Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer. *J Clin Oncol* 27:5924-30, 2009
 19. Khambata-Ford S, Garrett CR, Meropol NJ, et al: Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 25:3230-7, 2007
 20. 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* 23:4866-75, 2005
 21. Saltz L, Clarke S, Diaz-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* 26:2013-9, 2008
 22. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350:2335-42, 2004
 23. Hurwitz HI, Yi J, Ince W, et al: The clinical benefit of bevacizumab in metastatic colorectal cancer is independent of K-ras mutation status: analysis of a phase III study of bevacizumab with chemotherapy in previously untreated metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 14:22-8, 2009
 24. 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* 23:3697-705, 2005
 25. Tebbutt NC, Wilson K, Gebiski VJ, et al: Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study. *J Clin Oncol* 28:3191-8, 2010
 26. Hecht JR, Trarbach T, Hainsworth JD, et al: Randomized, placebo-controlled, phase III study of first-line oxaliplatin-based chemotherapy plus PTK787/ZK 222584, an oral vascular endothelial growth factor receptor inhibitor, in patients with metastatic colorectal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 29:1997-2003, 2011
 27. Schmoll HJ, Cunningham D, Sobrero A, et al: Cediranib with mFOLFOX6 versus bevacizumab with mFOLFOX6 as first-line treatment for patients with advanced colorectal cancer: a double-blind, randomized phase III study (HORIZON III). *J Clin Oncol* 30:3588-95, 2012
 28. Van Cutsem E, Kohne C, Hitre E, et al: Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 360:1408-17, 2009
 29. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al: Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 27:663-71, 2009
 30. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al: Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 28:4697-705, 2010
 31. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, et al: Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 377:2103-14, 2011

32. Tveit KM, Guren T, Glimelius B, et al: Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *J Clin Oncol* 30:1755-62, 2012
33. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al: FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15:1065-75, 2014
34. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, et al: Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 317:2392-2401, 2017
35. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, et al: A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 27:672-80, 2009
36. Tol J, Koopman M, Cats A, et al: Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 360:563-72, 2009
37. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, et al: 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* 22:1209-14, 2004
38. 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* 30:3499-506, 2012
39. Peeters M, Price T, Cervantes A, et al: Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 28:4706-13, 2010
40. Inoue Y, Miki C, Watanabe H, et al: Schedule-dependent cytotoxicity of 5-fluorouracil and irinotecan in a colon cancer cell line. *J Gastroenterol* 41:1149-57, 2006
41. Mabro M, Artru P, Andre T, et al: A phase II study of FOLFIRI-3 (double infusion of irinotecan combined with LV5FU) after FOLFOX in advanced colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 94:1287-92, 2006
42. Bidard FC, Tournigand C, Andre T, et al: Efficacy of FOLFIRI-3 (irinotecan D1,D3 combined with LV5-FU) or other irinotecan-based regimens in oxaliplatin-pretreated metastatic colorectal cancer in the GERCOR OPTIMOX1 study. *Ann Oncol* 20:1042-7, 2009
43. 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* 26:2311-9, 2008
44. Langer C, Kopit J, Awad M, et al.: Mutations in patients with metastatic colorectal cancer receiving cetuximab in combination with irinotecan: results from the EPIC trial. ESMO 2008, Abstract 385P. *Ann Oncol* 2008;19(Suppl 8):viii133.
45. Giantonio B, Catalano P, Meropol N, 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* 25:1539-44, 2007
46. Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM, et al: Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). *J Clin Oncol* 26:5326-34, 2008
47. Kohne C, Bajetta E, Lin E, et al: Final results of CONFIRM 2: A multinational, randomized, double-blind, phase III study in 2nd line patients (pts) with metastatic colorectal

cancer (mCRC) receiving FOLFOX4 and PTK787/ZK 222584 (PTK/ZK) or placebo. *J Clin Oncol* 25:4033-4033, 2007

48. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al: Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14:29-37, 2013

49. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al: Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 351:337-45, 2004

50. Andre T, Blons H, Mabro M, et al: Panitumumab combined with irinotecan for patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy: a GERCOR efficacy, tolerance, and translational molecular study. *Ann Oncol* 24:412-9, 2013

51. Seymour MT, Brown SR, Richman S, et al. : Addition of panitumumab to irinotecan: Results of PICCOLO, a randomized controlled trial in advanced colorectal cancer (aCRC). *J Clin Oncol* 29, 2011

52. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al: Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 357:2040-8, 2007

53. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al: Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 25:1658-64, 2007

54. Chen HX, Mooney M, Boron M, et al: Phase II multicenter trial of bevacizumab plus fluorouracil and leucovorin in patients with advanced refractory colorectal cancer: an NCI Treatment Referral Center Trial TRC-0301. *J Clin Oncol* 24:3354-60, 2006

55. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al: Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 381:303-12, 2013

56. de Gramont A: Oxaliplatin stop-and-go treatment regimens. United States Patent Application Publication. Pub No 2008/0085881 A1. Apr. 10, 2008.

57. Tournigand C, Cervantes A, Figer A, et al: OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-Go fashion in advanced colorectal cancer--a GERCOR study. *J Clin Oncol* 24:394-400, 2006

58. Maindrault-Goebel F, de Gramont A, Louvet C, et al: High-dose intensity oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX 7). *Eur J Cancer* 37:1000-5, 2001

59. Grothey A, Hart L, Rowland K, et al. : Intermittent oxaliplatin administration improves time-to-treatment failure in metastatic colorectal cancer: Final results of the Phase III of the CONcePT Trial. *J Clin Oncol* 26:4010, 2008

60. Tabernero J, Aranda E, Gomez A, et al. : Phase III study of first-line XELOX plus bevacizumab (BEV) for 6 cycles followed by XELOX plus BEV or single-agent BEV as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: the MACRO trial (Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors). *J Clin Oncol* 28, 2010

61. Tournigand C, Chibaudel B, Samson B, et al: Bevacizumab with or without erlotinib as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer (GERCOR DREAM; OPTIMOX3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16:1493-505, 2015

62. Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G, et al: Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol* 27:5727-33, 2009

63. Adams RA, Meade AM, Seymour MT, et al: Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of

advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet Oncol* 12:642-53, 2011

64. Perez-Staub N, Chibaudel B, Figuer A, et al. : Who can benefit from chemotherapy holidays after first-line therapy for advanced colorectal cancer? A GERCOR study. *J Clin Oncol* 26, 2008

65. de Gramont A, Buyse M, Abrahantes J, et al: Reintroduction of oxaliplatin is associated with improved survival in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 25:3224-9, 2007

66. Chibaudel B, Tournigand C, Bonnetain F, et al: Platinum-sensitivity in metastatic colorectal cancer: towards a definition. *Eur J Cancer* 49:3813-20, 2013

67. Labianca R, Sobrero A, Isa L, et al: Intermittent versus continuous chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomised 'GISCAD' trial. *Ann Oncol* 22:1236-42, 2011

68. Buyse M, Burzykowski T, Carroll K, et al: Progression-free survival is a surrogate for survival in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 25:5218-24, 2007

69. Chibaudel B, Bonnetain F, Shi Q, et al: Alternative end points to evaluate a therapeutic strategy in advanced colorectal cancer: evaluation of progression-free survival, duration of disease control, and time to failure of strategy--an Aide et Recherche en Cancerologie Digestive Group Study. *J Clin Oncol* 29:4199-204, 2011

70. Kohne CH, Cunningham D, Di Costanzo F, et al: Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients. *Ann Oncol* 13:308-17, 2002

71. Chibaudel B, Bonnetain F, Tournigand C, et al: Simplified prognostic model in patients with oxaliplatin-based or irinotecan-based first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a GERCOR study. *Oncologist* 16:1228-38, 2011

72. Diehl F, Li M, Dressman D, et al: Detection and quantification of mutations in the plasma of patients with colorectal tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:16368-73, 2005

73. Lecomte T, Ceze N, Dorval E, et al: Circulating free tumor DNA and colorectal cancer. *Gastroenterol Clin Biol* 34:662-81, 2010

74. Schwarzenbach H, Hoon DS, Pantel K: Cell-free nucleic acids as biomarkers in cancer patients. *Nat Rev Cancer* 11:426-37, 2011

75. Pekin D, Skhiri Y, Baret JC, et al: Quantitative and sensitive detection of rare mutations using droplet-based microfluidics. *Lab Chip* 11:2156-66, 2011

76. Pekin D, Skhiri Y, Baret JC, et al. : Multiplex highly sensitive detection of Cancer Biomarkers in biological Samples. *MicroTas* 2011.

77. Zhong Q, Bhattacharya S, Kotsopoulos S, et al: Multiplex digital PCR: breaking the one target per color barrier of quantitative PCR. *Lab Chip* 11:2167-74, 2011

78. Lecomte T, Berger A, Zinzindohoue F, et al: Detection of free-circulating tumor-associated DNA in plasma of colorectal cancer patients and its association with prognosis. *Int J Cancer* 100:542-8, 2002

79. Bonnetain F, Dahan L, Maillard E, et al: Time until definitive quality of life score deterioration as a means of longitudinal analysis for treatment trials in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Eur J Cancer* 46:2753-62, 2010

80. Hamidou Z, Dabakuyo TS, Mercier M, et al: Time to deterioration in quality of life score as a modality of longitudinal analysis in patients with breast cancer. *Oncologist* 16:1458-68, 2011

20. APPENDICES

20.1. INFORMED CONSENT

LETTRE D'INFORMATION AU PATIENT

Version 3.0 du 20 Décembre 2017

ETUDE STRATEGIC -1

ETUDE EVALUANT DEUX STRATEGIES THERAPEUTIQUES STANDARD CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER COLORECTAL METASTATIQUE NON RESECABLE

Madame, Monsieur,

Vous êtes invité(e) à prendre part à une recherche biomédicale ou étude clinique menée par le Docteur.....

Le Promoteur de cette étude est le GERCOR (Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie, Paris).

Avant de décider de prendre part à cette étude, il est important que vous preniez le temps de lire et de comprendre les informations suivantes concernant son déroulement. Elles décrivent l'objectif, les procédures, les bénéfices et les risques éventuels ainsi que vos droits par rapport à cette étude.

S'il y a quoi que ce soit dans ce document que vous ne compreniez pas, demandez à votre médecin (investigateur) qui vous a proposé cette étude de vous l'expliquer. Prenez le temps nécessaire pour décider si vous souhaitez ou non participer à cette étude; parlez-en avec vos proches ainsi qu'avec votre médecin traitant si vous en ressentez le besoin.

Si vous choisissez de participer à cette étude, vous contribuerez aux efforts de la recherche, lesquels permettront peut-être d'aider d'autres patients à l'avenir. Le médecin investigateur vous demandera alors de signer ce formulaire, dont un exemplaire vous sera remis. Si vous ne souhaitez pas prendre part à cette étude, ceci n'aura aucune conséquence sur votre prise en charge médicale.

Vous disposez du délai de réflexion que vous jugerez nécessaire pour décider de participer ou non à cette étude.

Cette lettre d'information et ce formulaire de consentement éclairé, ainsi que l'étude elle-même, ont été appréciés par le Comité de Patients pour la Recherche Clinique en Cancérologie (CPRCC), et ont été examinés et approuvés par le Comité de Protection des Personnes (CPP) Ile de France VI (Hôpital de la Pitié Salpêtrière Paris).

En cas de problème ou de question, votre médecin est à votre disposition.

Nom du médecin :

Hôpital :

Téléphone : | | | | | | | | | |

Quel est l'objectif de cette étude clinique ?

Votre médecin a diagnostiqué un cancer colorectal métastatique, c'est à dire qu'il a envahi d'autres organes sous la forme d'une ou de plusieurs métastases. Il vous a expliqué que dans votre situation, une opération chirurgicale n'est pas envisageable d'emblée. Cependant, il existe actuellement plusieurs médicaments de chimiothérapie capables de lutter contre votre cancer. Ces médicaments peuvent être combinés pour améliorer leur efficacité et plusieurs façons d'ordonner les étapes de traitement (lignes de traitement) peuvent être proposées. Parmi ces différentes possibilités, la recherche STRATEGIC-1 se propose d'évaluer deux stratégies standard. Ces deux stratégies intègrent toutes deux les mêmes médicaments mais se distinguent essentiellement par des séquences d'administration différentes. Ainsi, l'objectif de STRATEGIC-1 est de définir la meilleure séquence de traitement pour la prise en charge du cancer colorectal.

Les patients seront ainsi répartis en 2 groupes et la stratégie thérapeutique sera déterminée par tirage au sort (randomisation).

Au total 423 patients participeront à cette recherche. La durée approximative de votre participation dans l'essai sera de 32 mois.

Qu'entend-t-on par « stratégie multi-lignes » ?

La prise en charge initiale de votre cancer repose sur l'administration d'un premier traitement de chimiothérapie (dit de première ligne). La durée de cette première ligne dépend de son efficacité et de la tolérance au traitement. Si votre maladie progresse malgré ce traitement, ou si le traitement occasionne des effets indésirables trop importants, un nouveau traitement est envisagé. On passe alors à une deuxième ligne de traitement. Plusieurs lignes de traitement peuvent ainsi être administrées chez un même patient (3^{ème}, 4^{ème} ligne ...).

Quels seront les traitements administrés ?

Les différents traitements que vous recevrez sont tous actuellement couramment utilisés et ont déjà démontré leur efficacité dans le traitement du cancer colorectal. Cette étude intègre ainsi les deux traitements de chimiothérapies les plus courants : le FOLFOX (acide folinique, 5-fluorouracile et oxaliplatine), qui peut avoir comme alternative le XELOX (capécitabine-équivalent oral du 5-Fluorouracile et oxaliplatine), et le FOLFIRI (acide folinique, 5-fluorouracile et irinotécan). L'action de ces chimiothérapies repose sur leur capacité à détruire les cellules cancéreuses et à empêcher leur prolifération. Ces traitements seront associés à des agents de thérapie ciblée, médicaments plus récents issus des progrès de la recherche, qui ont pour particularité de s'attaquer aux cellules cancéreuses en repérant chez elles une cible précise (récepteur, gène ou protéine). De même, les agents de thérapie ciblée qui seront administrés sont ceux les plus couramment utilisés dans le traitement du cancer colorectal: le bevacizumab (Avastin®), dont l'action est de lutter contre la formation des vaisseaux sanguins nécessaires à la croissance de la tumeur, et le cetuximab (Erbix®) ou le panitumumab (Vectibix®), qui eux luttent contre la croissance et la division des cellules cancéreuses.

Au total, 3 grands schémas de référence associant les différents médicaments précités pourront être utilisés :

1. FOLFOX (acide folinique, oxaliplatine et 5-Fluorouracile) ou XELOX (oxaliplatine et capécitabine) + bevacizumab,

Suivi dans le cas d'une première ligne par :

- LV5FU2 (acide folinique et 5-Fluorouracile) + bevacizumab, OU
- capécitabine (équivalent oral du 5-Fluorouracile) + bevacizumab,

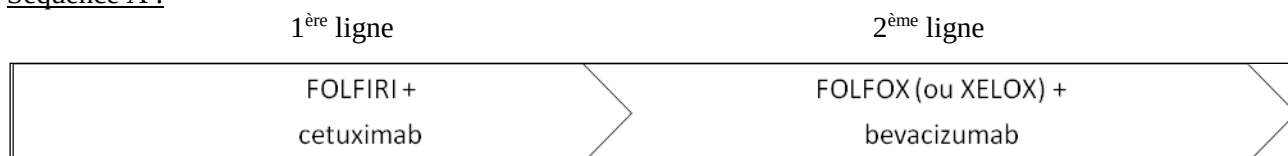
2. FOLFIRI (acide folinique, irinotecan et 5-Fluorouracile) + bevacizumab,

3. Irinotecan + cetuximab ou panitumumab seul.

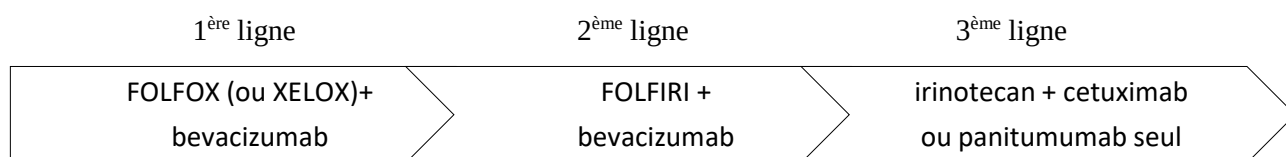
Ces traitements pourront être adaptés sur décision de votre médecin, notamment en cas d'intolérance à l'un des traitements ou en vue d'améliorer votre qualité de vie.

Selon l'issue du tirage au sort, vous recevrez ainsi l'une ou l'autre des séquences suivantes:

Séquence A :



Séquence B :



La probabilité que vous receviez la séquence A ou B sera identique.

Pourquoi l'une des séquences ne présente que 2 étapes de traitement tandis que la seconde en présente 3 ?

Lorsqu'une ligne de chimiothérapie (étape de traitement) échoue ou cesse d'être efficace, ou si les médicaments utilisés occasionnent des effets indésirables trop importants, il est nécessaire d'avoir recours à de nouveaux mécanismes d'action pour lutter contre votre cancer et donc d'avoir recours à de nouveaux traitements. Ainsi le choix d'une ligne de traitement est conditionné par ce que vous avez reçu avant et explique qu'il y ait 2 lignes successives possibles dans la séquence A contre 3 dans la séquence B. Il est important de souligner que ces deux séquences utilisent chacune l'ensemble des classes de médicaments anticancéreux actuellement disponibles et que nous ne savons pas à l'heure actuelle s'il est préférable d'être exposé(e) à ces différents médicaments à travers 2 ou 3 lignes de traitement. C'est la raison pour laquelle des essais stratégiques de ce type s'avèrent nécessaires.

Il est également très important de garder à l'esprit que la fin des traitements dans le cadre de l'étude ne signifie pas la fin de votre prise en charge avec possiblement d'autres traitements ultérieurs. Lorsque vous

sortirez de l'étude, il appartiendra ensuite à votre médecin de définir avec vous le meilleur traitement qui permettra de contrôler l'évolution de votre maladie.

Que devrez-vous faire si vous participez à cette étude?

Au cours de la période du traitement, vous ne pourrez participer à aucune autre étude clinique évaluant un médicament.

Tant que vous serez traité(e), vous ne pourrez pas prendre d'autres traitements spécifiques pour votre cancer, du type chimiothérapie, ou toute autre thérapie ou radiothérapie anticancéreuse.

A quoi sert la détermination des biomarqueurs RAS et RAF?

Les biomarqueurs RAS (qui comprend les gènes KRAS et NRAS) et BRAF permettent d'identifier les patients pouvant recevoir un traitement par cetuximab ou panitumumab. Une mutation du gène KRAS ou du gène NRAS est présente dans 50% des cas. Une mutation du gène BRAF est présente dans 10% des cas. Ces mutations, et se traduisent par une absence de réponse au cetuximab et au panitumumab. De fait, seuls les patients présentant une tumeur sans mutation de KRAS, NRAS et BRAF peuvent recevoir ces médicaments.

Si le statut RAS/RAF de ma tumeur n'est pas connu au moment de mon inclusion, quel traitement recevrai-je dans l'attente de sa détermination ?

Il est possible que votre médecin vous propose de rentrer dans l'étude sans que les résultats du statut RAS/RAF ne soient encore connus. Dans l'attente de la détermination du statut RAS/RAF de votre tumeur, vous ne recevrez pas de thérapie ciblée (cetuximab ou bevacizumab). Ce temps d'attente sans thérapie ciblée sera limité à 1 mois maximum à partir de la date de votre inclusion.

Qu'advient-il si ma tumeur est diagnostiquée RAS ou RAF mutée après mon inclusion dans cette étude ?

Le cetuximab et le panitumumab faisant tous deux partie des traitements étudiés dans ce protocole, si une mutation était retrouvée sur les gènes KRAS, NRAS ou BRAF de votre tumeur, le traitement dans le cadre du protocole sera arrêté afin que vous ne soyez pas exposé(e) à ces traitements et que vous puissiez recevoir le traitement le plus adapté selon la décision de votre médecin. Cela ne modifiera en rien la qualité de votre suivi médical.

Qu'advient-il si la détermination du statut RAS/RAF n'est toujours pas disponible dans le mois qui suit l'inclusion ?

En cas d'indisponibilité du statut RAS/RAF un mois après votre inclusion dans l'étude, le traitement dans le cadre du protocole sera arrêté afin que votre médecin puisse adapter au mieux votre traitement.

Quels examens et traitements seront effectués pendant cette étude?

Phase de sélection du patient:

Avant la mise en œuvre de tout examen ou traitement liés à l'étude, vous aurez donné votre accord de participation (en datant et signant le présent formulaire d'information et de consentement éclairé). Vous passerez ensuite plusieurs examens médicaux visant à évaluer si vous répondez aux critères d'inclusion

de l'étude, c'est-à-dire si vous correspondez au profil de patients évalués par cette étude. Tous ces examens, à l'exception des biomarqueurs (les biomarqueurs sont des indicateurs biologiques permettant d'évaluer et de comprendre la réponse et la tolérance à un traitement), sont ceux qui sont habituellement effectués dans le cadre d'une prise en charge standard :

- Recueil des données démographiques (date de naissance, sexe), antécédents médicaux et traitements antérieurs et actuels,
- Examen clinique incluant la mesure de la taille, du poids, des signes vitaux (pression artérielle, température, pouls), la description de vos symptômes et l'évaluation de votre état général par un questionnaire de qualité de vie,
- Prise de sang (25mL) en vue d'examens biochimiques, hématologiques (formule sanguine), et d'études de biomarqueurs,
- Bandelette urinaire,
- Electrocardiogramme (ECG),
- Scanner (ou IRM) thoraco-abdomino-pelvien,
- Questionnaire de qualité de vie,
- Test sanguin de grossesse pour les femmes susceptibles d'être enceintes. Il est important de noter que si votre test de grossesse est positif, vous ne pourrez pas participer à cette étude clinique.

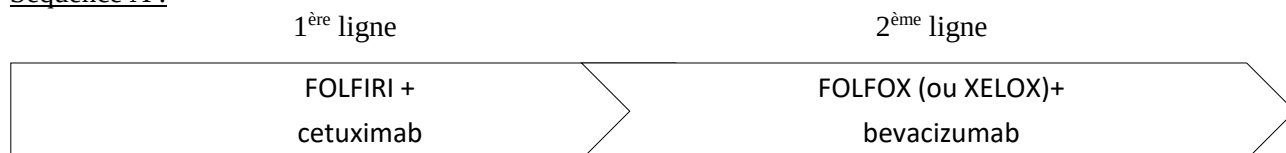
Si vous ou votre partenaire êtes/est en âge d'avoir des enfants et que vous êtes sélectionné(e) pour participer à cette recherche, vous devrez utiliser une méthode de contraception efficace (que vous soyez un homme ou une femme) validée par votre médecin, pendant toute la durée de la recherche et pendant au moins 6 mois après avoir reçu la dernière dose de traitement.

En raison de la méconnaissance des risques liés à l'utilisation des traitements anticancéreux pendant l'allaitement, les femmes qui allaitent ne peuvent participer à cette recherche. Prévenez votre médecin si c'est le cas.

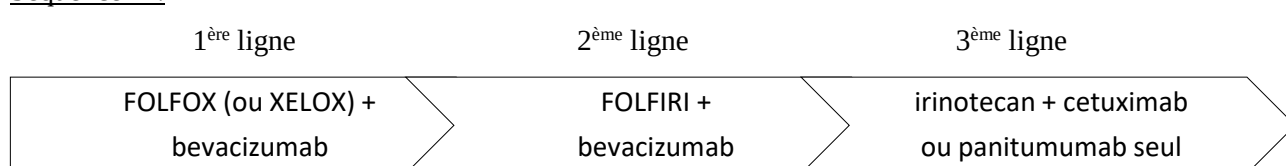
Phase de traitement :

Vous recevrez l'une ou l'autre de ces séquences thérapeutiques :

Séquence A :



Séquence B :



Les traitements que vous recevrez seront administrés par voie intraveineuse toutes les 2 semaines, à l'exception de la capécitabine, comprimé oral qui se prend une semaine sur deux lorsqu'elle est associée à l'oxaliplatine et deux semaines sur trois sinon.

Que vous receviez la séquence A ou B, en cas de progression de la maladie ou d'intolérance aux traitements, vous recevrez la ligne suivante de traitement intégrée à votre séquence thérapeutique (ex : dans la séquence A, si le traitement FOLFIRI/cetuximab doit être arrêté, vous recevrez le traitement FOLFOX (ou XELOX)/bevacizumab).

Selon le suivi habituel, vous aurez :

Tous les mois:

- Une consultation avec votre médecin afin de s'assurer de la bonne tolérance du traitement. Au cours de cet examen, votre médecin recueillera votre poids, vos signes vitaux (pression artérielle, température, pouls), vos symptômes et l'évaluation de votre état général par un questionnaire de qualité de vie. On vous demandera à cette occasion de signaler tout effet indésirable que vous présenteriez, tout médicament que vous prendriez, prescrits ou non par un médecin.
- Une prise de sang (10mL) en vue d'examens biochimiques, hématologiques. Une prise de sang supplémentaire aura lieu ponctuellement afin de permettre l'étude de biomarqueurs (il y aura au maximum 4 prélèvements pour analyse de biomarqueurs).

Des ECG pourront également être réalisés à l'initiative de votre médecin, en cas de signes cliniques.

Tous les deux mois, afin d'évaluer votre maladie, vous aurez :

- Un scanner (ou IRM) thoraco-abdomino-pelvien.
- Un questionnaire de qualité de vie à remplir.

Si en cours d'étude vous ou votre partenaire êtes ou pensez être enceinte, vous devrez en informer immédiatement votre médecin. En cas de grossesse, le traitement devra être arrêté. Si vous ou votre partenaire décidez de poursuivre votre grossesse, celle-ci sera suivie jusqu'à terme, ainsi que le développement de votre enfant pendant la première année.

Fin de traitement :

Dans le mois suivant la dernière prise des médicaments, vous aurez un rendez-vous avec votre médecin afin d'évaluer votre état général et de discuter avec vous du suivi médical à mettre en œuvre. Lors de cette visite, les examens et procédures seront les suivants :

- Examen clinique au cours duquel votre médecin recueillera votre poids, vos signes vitaux (pression artérielle, température, pouls), vos symptômes et l'évaluation de votre état général par un questionnaire de qualité de vie. De même qu'à chaque visite on vous

demandera de signaler tout effet indésirable que vous présenteriez, tout médicament que vous prendriez, prescrits ou non par un médecin.

- Prise de sang (10mL) en vue d'examens biochimiques, hématologiques.

Tableau récapitulatif des examens et procédures :

Procédures requises	Phase de sélection (dans les 21 jours avant randomisation ¹)	Phase de traitement		Fin de traitement 28 jours après la Fin de traitement
		Avant chaque administration de traitement	Tous les 2 mois	
Examen clinique	X	X		X
Evaluation de la tolérance au traitement		X		X
Questionnaire de qualité de vie	X		X	X
Prise de sang pour examens biochimique, hématologique, et ponctuellement analyse de biomarqueurs ²	X	X ²		X
Test sanguin de grossesse (si applicable)	X			
Analyse urinaire par bandelette	X	X (uniquement si vous recevez du bevacizumab)		X
Scanner ou IRM	X		X	
Electrocardiogramme ³	X			

1 : La randomisation correspond au tirage au sort

2 : Il y aura au maximum 4 prises de sang supplémentaires pour analyse de biomarqueurs

3 : L'électrocardiogramme pourra être renouvelé durant le traitement si nécessaire

Analyse de Biomarqueurs :

Les biomarqueurs sont des indicateurs biologiques permettant d'évaluer et de comprendre la réponse et la tolérance à un traitement. Le but de l'analyse des biomarqueurs dans cette étude est de comprendre comment les gènes d'un individu et les gènes présents dans les cellules de la tumeur peuvent influencer l'efficacité et la tolérance des traitements.

Afin de permettre cette recherche, des échantillons biologiques seront collectés :

- Un échantillon de votre tumeur, issu d'une chirurgie ou d'une biopsie antérieure, doit être disponible. Cela n'impliquera aucune intervention supplémentaire.
- Des prélèvements sanguins (4 au maximum) seront envoyés à une institution appelée Centre de Ressources Biologiques (Institution EPIGENETEC, 45 rue des Saints Pères 75006 Paris), sous la responsabilité du Pr Pierre Laurent-Puig. Il est peu probable que les résultats soient disponibles dans un avenir proche. En effet la recherche peut être longue et les prélèvements et les données doivent être recueillis auprès de nombreux patients avant que les résultats ne puissent être connus. Des informations nouvelles pourront éventuellement être obtenues auprès du médecin qui vous a traité(e) dans le cadre de l'étude.

On ne peut exclure que les résultats obtenus par l'utilisation de matériels biologiques puissent conduire à l'obtention de droits exclusifs reposant sur des découvertes liées à la recherche. Vous ne recevrez aucune contrepartie financière. Au cas où le promoteur de l'étude bénéficierait d'un financement, il serait réinvesti dans la recherche contre le cancer dans le seul but d'en améliorer la connaissance ou le traitement.

Quand prendra fin ma participation à cette recherche ?

Votre participation à cette recherche pourra se terminer si votre médecin décide, dans votre intérêt, de ne plus poursuivre votre prise en charge avec les stratégies de traitements à l'étude, ou bien encore si le GERCOR, promoteur de l'étude, décide de mettre fin à la recherche. Votre médecin vous proposera alors une autre stratégie de traitements adaptée à votre situation et vous continuerez à bénéficier pleinement de sa compétence.

Les traitements des stratégies à l'étude pourront se poursuivre aussi longtemps qu'ils se montreront efficaces.

Si dans un premier temps vous acceptez de participer à cette recherche et qu'ensuite vous changez d'avis, vous êtes libre de retirer votre consentement et d'interrompre votre participation à tout moment sans aucun préjudice.

Quelles sont les alternatives thérapeutiques ?

Si vous décidez de ne pas participer à cette étude, vous pourrez alors parler avec votre médecin des autres options thérapeutiques possibles pour vous.

Quels sont les possibles effets indésirables liés à ces traitements ?

Les différents traitements que vous serez amené(e) à recevoir peuvent engendrer des effets secondaires. Ils varient selon les médicaments utilisés et les personnes, mais sont généralement réversibles.

Leur survenue ne signifie pas que votre traitement est inefficace.

Toxicités communes aux chimiothérapies de type FOLFOX, XELOX, FOLFIRI, LV5FU2, Capécitabine :

La chimiothérapie n'étant pas spécifique des cellules cancéreuses, elle peut également affecter des cellules saines. Cet inconvénient est à l'origine d'effets secondaires communs à tout type de chimiothérapie :

- Toxicités hématologiques : baisse des globules du sang (globules blancs, globules rouges), et des plaquettes.
- Toxicités digestives : nausées, vomissements, diarrhées, constipation, douleurs abdominales, perte ou diminution de l'appétit.
- Autres toxicités : fatigue, infection ; fièvre, douleur et/ou rougeur au point d'injection.

Certaines toxicités sont plus ou moins spécifiques de chaque médicament :

5-FU et son dérivé oral, la capécitabine (Xeloda®)

- Diarrhées.
- Syndrôme mains-pieds - *rougeurs, douleurs et/ou ampoules au niveau des pieds et des mains.*
- Aphtes.

Oxaliplatine

- Neuropathie – *sensation de picotement ou d'engourdissement des mains et des pieds, faiblesse musculaire.* Un grand nombre des symptômes associés à la neuropathie sont temporaires, mais certains peuvent demeurer présents pendant une longue période.
- Réaction allergique pendant l'injection - *difficulté à respirer, serrement dans la gorge.*

Irinotécan

- Diarrhées – *survenant parfois plus de 24h après administration du traitement.*
- Alopécie – *perte des cheveux.*
- Perturbation du bilan hépatique - *élévation du taux de certaines enzymes.*

Bevacizumab (Avastin®)

- Hypertension.
- Protéinurie – *présence de protéines dans les urines.*
- Troubles de la cicatrisation des plaies.

Les effets indésirables les plus graves ne surviennent qu'exceptionnellement : perforations gastro-intestinales, saignements, caillots de sang (thrombose) dans les artères.

Cetuximab (Erbix®) et panitumumab (Vectibix®)

- Réaction cutanée – *acné, démangeaisons, rougeurs.*
- Réaction allergique - *il peut survenir au cours de l'injection un épisode de fièvre, frissons, spasme respiratoire, urticaire.*

Les effets secondaires décrits pour l'ensemble de ces médicaments sont le plus souvent modérés et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement. Ces toxicités sont habituellement maîtrisées. Certains effets secondaires peuvent être limités ou évités grâce à des traitements préventifs ou à des conseils pratiques. Le traitement sera adapté à vos réactions individuelles. Informez votre médecin dès la survenue de ces effets. Il jugera de leur importance et de la possibilité de vous prescrire un traitement pour y remédier.

Quels sont les bénéfices thérapeutiques attendus de l'étude ?

L'avantage de votre participation à cette étude est que vous bénéficierez d'un suivi médical étroit et spécifique et que vous pourriez contribuer à améliorer la prise en charge des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique non opérable d'emblée.

A l'issue de la recherche, vous serez informé(e), si vous le souhaitez, des résultats globaux de cette recherche. Si vous le désirez, le Dr vous communiquera et vous expliquera ces résultats lorsque les analyses nécessaires seront disponibles.

Coûts potentiels et remboursement-Assurance

Vous n'aurez pas de frais supplémentaires liés à la recherche si vous participez à cette étude clinique, et vous accéderez gratuitement aux produits à l'étude.

Toutefois, pour pouvoir participer à cette recherche vous devez être affilié(e) ou bénéficier d'un régime de sécurité sociale (*incluse la Couverture Médicale Universelle – CMU*).

Le GERCOR, qui organise cette recherche biomédicale en qualité de promoteur, a contracté une assurance conformément aux dispositions législatives, garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant auprès de la compagnie Munich RE (N° contrat 05882401-130005), courtier en assurances.

Comment la confidentialité de votre dossier sera-t-elle préservée ?

Votre participation à cette étude figurera dans votre dossier médical. La confidentialité de votre dossier médical sera préservée dans les limites prévues par la loi.

L'accès direct à votre dossier médical par des personnes désignées par le GERCOR sera nécessaire à la vérification des données collectées pour l'étude. Les données collectées demeureront strictement confidentielles. La confidentialité de votre dossier médical sera maintenue dans les limites prévues par la loi. Si les résultats de l'étude sont publiés, votre identité demeurera confidentielle.

Les données et informations recueillies au cours de l'étude seront analysées et pourront être transmises dans les conditions définies dans le formulaire de consentement. Elles feront également l'objet d'un traitement informatique, par le GERCOR ou pour son compte, dans les conditions définies dans ce formulaire dans le respect des dispositions de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978, telle que modifiée.

Toutes les informations vous concernant seront rendues anonymes par un système de codage. Certaines informations nominatives (y compris les informations contenues dans votre dossier médical) pourront faire l'objet d'examens supplémentaires en particulier par certaines autorités de santé, ou bien dans le cadre de contrôles qualité, dans des conditions également détaillées dans le formulaire de consentement.

Vous pouvez à tout moment vous adresser à votre médecin afin d'avoir accès à vos données personnelles et notamment aux informations figurant dans votre dossier médical. Vous pouvez également lui demander à tout moment la rectification de vos données ou vous opposer à leur traitement en lui envoyant une demande écrite. Dans ce dernier cas, vous ne pourrez plus participer à la présente étude.

Vos prélèvements sanguins seront identifiés par un code dans le cadre de l'étude. Les données issues de leur analyse resteront strictement confidentielles et seront protégées par les règles du secret médical (sous réserve de l'intervention éventuelle des autorités de santé).

Avec votre accord, votre médecin traitant ou tout autre médecin qui vous suit pourra être informé de votre participation à cette étude.

Validation des autorités de santé

Ce protocole a obtenu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) Ile de France VI le 12/04/2013 et a également fait l'objet d'une autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments (ANSM) en date du 24/06/2013.

CONSENTEMENT ECLAIRE DE PARTICIPATION

Je soussigné (e) Prénom:.....

NOM :.....

Adresse :.....

CP |_|_|_|_|_| **Ville :**.....

Accepte librement et volontairement de participer à la recherche biomédicale intitulée ETUDE RANDOMISEE OUVERTE DE PHASE III EVALUANT DEUX STRATEGIES MULTILIGNES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER COLORECTAL METASTATIQUE NON RESECABLE

dont le GERCOR est le promoteur et qui m'a été proposée par :

Docteur / Professeur Prénom :.....

NOM :.....

Téléphone : |_|_| |_|_| |_|_| |_|_| |_|_|

Etant entendu que :

- Le médecin investigateur, qui m'a informé des objectifs, des bénéfices potentiels, et des désagréments pouvant résulter de cette recherche évaluant deux stratégies standard dans le cadre du traitement de mon affection, et qui a répondu à toutes mes questions, m'a précisé que j'étais libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche,
- Avant de participer à cette recherche j'ai bénéficié d'un examen médical dont les résultats m'ont été communiqués,
- Je pourrais avoir communication par le médecin investigateur au cours ou à l'issue de la recherche des informations concernant ma santé, qu'il détient,
- J'ai bien compris dans le formulaire d'information qui m'a été remis que pour pouvoir participer à cette recherche je dois être affilié(e) ou bénéficier d'un régime de sécurité sociale. Je confirme que c'est bien le cas,
- Je suis parfaitement conscient(e) que je peux retirer à tout moment mon consentement à participer à cette recherche quelles que soient mes raisons et sans aucune responsabilité mais je m'engage à en informer le médecin investigateur. Cela ne portera pas atteinte à ma relation avec ce médecin, ni aux soins ultérieurs prodigués.
- Si je le souhaite, à son terme, je serai informé(e) par le médecin investigateur des résultats globaux de cette recherche,
- Mon consentement ne décharge en rien le médecin investigateur et le promoteur de l'ensemble de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi,
- Je m'engage à répondre à toutes les questions qui me seront posées à propos de mes antécédents médicaux et à suivre toutes les consignes et instructions qui me seront données par l'Investigateur ou son équipe, dont celles qui sont détaillées dans la Notice d'Information. Par ailleurs, si je présente un symptôme imprévu ou inhabituel anormal en cours d'étude, je m'engage à contacter l'Investigateur dans les délais les plus brefs,
- J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur ou pour son compte. J'ai bien noté que le droit d'accès prévu par la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (art. 39) s'exerce à tout moment auprès du médecin qui me suit dans le cadre de la recherche et qui connaît mon identité. Je pourrai exercer mon droit de rectification et d'opposition auprès de ce même médecin, qui contactera le promoteur de la recherche.

EN SIGNANT CE DOCUMENT J'ACCEPTE DE PARTICIPER A CETTE ETUDE CLINIQUE DANS LES CONDITIONS DECRITES CI-DESSUS. J'AI EU UNE REPONSE A TOUTES MES QUESTIONS ET J'ATTESTE AVOIR RECU UN EXEMPLAIRE ORIGINAL DE CE DOCUMENT.

PATIENT

NOM :

Date : |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

Signature :

INVESTIGATEUR

NOM :

Date : |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

Signature :

LETTRE D'INFORMATION ET CONSENTEMENT ECLAIRE POUR DES RECHERCHES SUR DES MATERIELS BIOLOGIQUES

Version 1.1 du 19 janvier 2016

La recherche sur les matériels biologiques n'inclut que des patients volontaires sans compromettre leur possibilité de participer à l'essai clinique proposé.

ETUDE STRATEGIC-1 :

ETUDE EVALUANT DEUX STRATEGIES THERAPEUTIQUES STANDARD CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS

D'UN CANCER COLORECTAL METASTATIQUE NON RESECABLE

Vous avez accepté de participer à l'étude STRATEGIC-1 conduite par le GERCOR (promoteur de l'étude) dans laquelle vous allez être traité(e) pour un cancer colorectal par l'une ou l'autre de ces séquences thérapeutiques :



Vous êtes également invité(e) à prendre part à une recherche complémentaire portant sur des matériels (ou échantillons) biologiques.

Vous pouvez prendre tout le temps nécessaire pour lire ces informations. N'hésitez pas à solliciter votre médecin si quelque chose ne vous paraissait pas clair.

Participation volontaire

Votre participation au projet de recherche complémentaire sur les matériels biologiques est entièrement volontaire et vous aurez suffisamment de temps pour décider si vous voulez y participer ou non. Vous êtes libre de décider à tout moment que vous ne souhaitez plus participer au projet de recherche sur les matériels biologiques sans donner aucune raison. Votre retrait de ce projet n'affectera aucunement votre participation à l'étude clinique STRATEGIC-1, ni vos relations avec votre médecin ou le personnel hospitalier. En cas de retrait de votre part, vos données ne seront pas (ou plus) utilisées. Seules les données collectées jusqu'à ce moment seront conservées pour la recherche et l'analyse. Tous les matériels non utilisés seront retournés à votre médecin, si nécessaire.

Si vous êtes d'accord votre médecin traitant sera également informé de votre participation à cette étude et de ce que cela implique.

Objectif

Le but de cette recherche biologique est de comprendre les facteurs génétiques susceptibles de prédire la tolérance et l'efficacité des traitements que vous recevrez. En particulier, nous étudierons des marqueurs de la réponse aux traitements anti-angiogéniques (ces traitements luttent contre la formation des vaisseaux sanguins qui alimentent la tumeur).

Quels types d'examens ou de procédures cette étude biologique va-t-elle comporter ?

Il vous sera proposé d'effectuer à chaque démarrage d'un nouveau traitement une prise de sang lors des 3 premières cures de ce nouveau traitement. Il s'agira de prélever 1 tube de sang supplémentaire (7 mL au total), ce qui équivaudra au maximum à 9 prélèvements de 7 mL sur toute la durée de l'étude.

Qu'advient-il de ces échantillons biologiques ?

Ces échantillons biologiques et ces données seront traités avec la même confidentialité que pour le reste des données recueillies lors de l'essai clinique.

Les recherches réalisées sur ces échantillons biologiques seront fonction des avancées de la science. Tout nouveau projet de recherche réalisé avec ces matériels biologiques commencera après avoir été préalablement approuvé par un Comité de Protection des Personnes en accord avec toutes les lois en vigueur.

Si vous refusez cette recherche, cela n'aura pas de conséquence sur votre traitement, ni sur votre prise en charge.

Si vous donnez votre consentement pour cette recherche de transfert, cela implique également que vous acceptiez la conservation de ces matériels biologiques jusqu'à 20 ans. Les échantillons sanguins seront manipulés et conservés en accord avec toutes les lois en vigueur au sein du laboratoire de recherche clinique de l'AFR – Hôpital Lariboisière – Paris.

On ne peut exclure que les résultats obtenus par l'utilisation de matériels biologiques puissent conduire à l'obtention de droits exclusifs reposant sur des découvertes liées à la recherche. Vous ne recevrez aucune contrepartie financière. Au cas où le promoteur de l'étude bénéficierait d'un financement, il serait réinvesti dans la recherche contre le cancer dans le seul but d'en améliorer la connaissance ou le traitement.

Bénéfices attendus

Il est peu probable que les résultats des recherches sur les matériels biologiques soient disponibles dans un avenir proche. En effet la recherche peut être longue et les prélèvements et les données doivent être recueillis auprès de nombreux patients durant plusieurs années avant que les résultats ne soient connus.

Des informations nouvelles pourront éventuellement être obtenues auprès du médecin qui vous a traité(e) dans le cadre de l'essai. N'hésitez pas à questionner votre médecin à ce sujet.

Protection des données

Ces échantillons biologiques et ces données seront traités avec la même confidentialité que pour le reste des données recueillies lors de l'essai clinique.

Toutes les données vous concernant (personnelles, cliniques, et les données provenant des recherches sur les matériels biologiques) seront traitées en accord avec la « Directive sur la protection des individus concernant le traitement des données personnelles » et les lois nationales en vigueur.

Il est très important que les informations collectées soient précises et par conséquent elles seront comparées de temps à autre à celles contenues dans votre dossier médical. Des personnes dûment autorisées (le Promoteur ou ses représentants, les représentants des autorités sanitaires nationales) peuvent avoir accès à votre dossier médical. A l'exception de l'accès par ces personnes toutes les informations seront strictement confidentielles.

L'essai clinique auquel vous participez et l'étude biologique que nous vous proposons ont été approuvés par le Comité de Protection des Personnes (CPP) Ile de France VI, le 12/04/2013 et par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) le 24/06/2013.

Personnes à contacter- En cas de problème ou de question votre médecin est à votre disposition et peut être contacté comme suit :

Nom du médecin
Hôpital
Téléphone

Un exemplaire de ce document vous revient de droit après que vous et votre médecin l'aurez signé.

RECHERCHE SUR DES MATERIELS BIOLOGIQUES

CONSENTEMENT ECLAIRE

J'ai reçu et ai bien compris les informations relatives à la recherche complémentaire sur les matériels biologiques réalisée dans le cadre de l'étude STRATEGIC-1. J'ai eu suffisamment de temps pour réfléchir à ma participation.

J'ai reçu un exemplaire de la lettre d'information pour le patient.

Tous mes droits m'ont été clairement expliqués.

J'accepte une prise de sang de 1 fois 7 ml lors des 3 premières cures de chaque nouveau traitement (cela pourra conduire au maximum à 9 prélèvements de 7 mL).

J'accepte la conservation, puis la recherche sur ces matériels biologiques. Je participe de mon plein gré et j'ai la possibilité de retirer mon consentement à tout moment sans donner d'explication. Cela n'affectera pas ma participation à l'essai clinique, ni mes relations avec mon médecin ou le personnel hospitalier. Les données me concernant seront strictement confidentielles.

J'accepte que toute recherche future sur le cancer puisse être réalisée sur ces matériels biologiques.

J'accepte que les données qui me concernent et qui auront été consignées lors de cette étude soient traitées informatiquement pour ou par le promoteur. J'ai bien noté que le droit d'accès prévu par la loi « Informatique et Liberté » (article 40 et suivants) s'exerce à tout moment auprès du médecin de l'étude. Je pourrai exercer mon droit de rectification des données personnelles en contactant ce médecin.

En cas de collaboration du promoteur avec un tiers, j'accepte que mes matériels biologiques soient utilisés par :

- une autre institution/organisme universitaire,
- une compagnie pharmaceutique.

Mon consentement ne décharge en rien les organisateurs de la recherche de leur responsabilité et je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Nom du patient : _____

Signature du patient : _____ Date: _____

Nom de l'investigateur : _____

Titre/statut: _____

Signature de l'investigateur: _____ Date: _____

20.2. COPY OF THE INSURANCE CERTIFICATE

**ATTESTATION D'ASSURANCE
RESPONSABILITE CIVILE
PROMOTEUR DE RECHERCHE BIOMEDICALE**

**Contrat N° 05882401 - 130005
19/12/2013**

Great Lakes Reinsurance (UK) PLC
Plantation Place
30 Fenchurch Street
London EC3M 3AJ

agissant en qualité d'assureur, attestons par la présente que :

GERCOR
151 rue du Faubourg Saint-Antoine
75011 PARIS

a souscrit un contrat de responsabilité civile sous le numéro ci dessus référencé, conforme aux dispositions légales et réglementaires françaises sur les recherches biomédicales et notamment aux dispositions de la loi 88.1138 du 20/12/1988, modifiée par les textes subséquents : loi 90.86 du 23/01/1990, décret 91-440 du 14/05/1991, loi 94.630 du 25/07/1994, décret 97-888 du 01/10/1997, décret 2002-722 du 03/05/2002, loi 2004.806 du 09/08/2004, Décret 2006-477 du 26/04/2006.

Description précise de la recherche assurée :

**Multi-Line Therapy Trial in Unresectable Wild-Type RAS Metastatic Colorectal Cancer. A GERCOR
Randomized Open-label Phase III study**
Etude randomisée ouverte de phase III évaluant deux stratégies multilignes chez les patients atteints
d'un cancer colorectal métastatique non résectable – RAS sauvage.
Protocole **STRATEGIC-1 C12- 2**

La garantie est conforme à l'obligation d'assurance instituée par les textes de la loi précitée, article L 1121-10
du Code de la Santé Publique, à la charge du promoteur, tant pour sa responsabilité que pour celle des
intervenants.

La garantie prévue au contrat restera acquise à l'Assuré en cas de modification affectant la prise d'effet du
protocole.

La présente attestation est valable pour la durée de la recherche concernée et sa présentation vaut
présomption de garantie à la charge de l'assureur.

L'Assureur

Souscrit par Great Lakes Reinsurance (UK) PLC

 **Biomedicine Assurance**
COURTIER EN ASSURANCE

Paris d'Innovation Biologique
C.R. 142 - 56036 VANNES Cedex
Tel. +33(0)2 97 69 19 19
Fax +33(0)2 97 69 11 11
biomail@biomedic-assure.com

20.3. MODIFIED RESPONSE EVALUATION CRITERIA IN SOLID TUMORS (RECIST version 1.1)

Definitions

At baseline, tumor lesions/lymph nodes will be categorized measurable or non-measurable as follows:

Measurable:

- *Tumor lesions:* Must be accurately measured in at least one dimension (longest diameter in the plane of measurement is to be recorded) with a minimum size of:
 - 10 mm by CT scan (CT scan slice thickness no greater than 5 mm).
 - 10 mm caliper measurement by clinical exam (lesions which cannot be accurately measured with calipers should be recorded as non-measurable).
 - 20 mm by chest X-ray.
- *Malignant lymph nodes:* To be considered pathologically enlarged and measurable, a lymph node must be ≥ 15 mm in short axis when assessed by CT scan (CT scan slice thickness recommended to be no greater than 5 mm). At baseline and in follow-up, only the short axis will be measured and followed

Non-measurable

- All other lesions, including small lesions (longest diameter < 10 mm or pathological lymph nodes with 10 to < 15 mm short axis) as well as truly non-measurable lesions. Lesions considered truly non-measurable include: leptomeningeal disease, ascites, pleural or pericardial effusion, inflammatory breast disease, lymphangitic involvement of skin or lung, abdominal masses/abdominal organomegaly identified by physical exam that is not measurable by reproducible imaging techniques.

Special considerations regarding lesion measurability

Bone lesions, cystic lesions, and lesions previously treated with local therapy require particular comment:

Bone lesions:

- Bone scan, PET scan or plain films are not considered adequate imaging techniques to measure bone lesions. However, these techniques can be used to confirm the presence or disappearance of bone lesions.
- Lytic bone lesions or mixed lytic-blastic lesions, with identifiable soft tissue components, that can be evaluated by cross sectional imaging techniques such as CT or MRI can be considered as measurable lesions if the soft tissue component meets the definition of measurability described above.
- Blastic bone lesions are non-measurable.

Cystic lesions:

- Lesions that meet the criteria for radiographically defined simple cysts should not be considered as malignant lesions (neither measurable nor non-measurable) since they are, by definition, simple cysts.
- 'Cystic lesions' thought to represent cystic metastases can be considered as measurable lesions, if they meet the definition of measurability described above. However, if non-cystic lesions are present in the same patient, these are preferred for selection as target lesions.

Lesions with prior local treatment:

- Tumour lesions situated in a previously irradiated area, or in an area subjected to other loco-regional therapy, are usually not considered measurable unless there has been demonstrated progression in the lesion. Study protocols should detail the conditions under which such lesions would be considered measurable.

Methods of measurement

- Measurement of lesions

All measurements should be recorded in metric notation, using calipers if clinically assessed. All baseline evaluations should be performed as close as possible to the treatment start and never more than 4 weeks before the beginning of the treatment.

- Method of assessment

The same method of assessment and the same technique should be used to characterize each identified and reported lesion at baseline and during follow-up. Imaging based evaluation should always be done rather than clinical examination unless the lesion(s) being followed cannot be imaged but are assessable by clinical exam.

- **Clinical lesions:** Clinical lesions will only be considered measurable when they are superficial and 10 mm diameter as assessed using calipers (e.g. skin nodules). For the case of skin lesions, documentation by color photography including a ruler to estimate the size of the lesion is suggested. As noted above, when lesions can be evaluated by both clinical exam and imaging, imaging evaluation should be undertaken since it is more objective and may also be reviewed at the end of the study.
- **Chest X-ray:** Chest CT is preferred over chest X-ray, particularly when progression is an important endpoint, since CT is more sensitive than X-ray, particularly in identifying new lesions. However, lesions on chest X-ray may be considered measurable if they are clearly defined and surrounded by aerated lung.
- **CT, MRI:** CT is the best currently available and reproducible method to measure lesions selected for response assessment. This guideline has defined measurability of lesions on CT scan based on the assumption that CT slice thickness is 5 mm or less. When CT scans have slice thickness greater than 5 mm, the minimum size for a measurable lesion should be twice the slice thickness. MRI is also acceptable in certain situations (e.g. for body scans).
- **Ultrasound:** Ultrasound is not useful in assessment of lesion size and should not be used as a method of measurement. Ultrasound examinations cannot be reproduced in their entirety for independent review at a later date and, because they are operator dependent, it cannot be guaranteed that the same technique and measurements will be taken from one assessment to the next. If new lesions are identified by ultrasound in the course of the study, confirmation by CT or MRI is advised. If there is concern about radiation exposure at CT, MRI may be used instead of CT in selected instances.
- **Endoscopy, laparoscopy:** The utilisation of these techniques for objective tumour evaluation is not advised. However, they can be useful to confirm complete pathological response when biopsies are obtained or to determine relapse in trials where recurrence following complete response or surgical resection is an endpoint.
- **Tumour markers:** Tumour markers alone cannot be used to assess objective tumour response. If markers are initially above the upper normal limit, however, they must normalise for a patient to be considered in complete response. Specific guidelines for both CA-125 response (in recurrent ovarian cancer) and PSA response (in recurrent prostate cancer), have been published. In addition, the Gynecologic Cancer Intergroup has developed CA125 progression criteria which are to be integrated with objective tumour assessment for use in first-line trials in ovarian cancer.
- **Cytology, histology:** These techniques can be used to differentiate between PR and CR in rare cases if required by protocol (for example, residual lesions in tumour types such as germ cell tumours, where known residual benign tumours can remain). When effusions are known to be a potential adverse effect of treatment (e.g. with certain taxane compounds or angiogenesis inhibitors), the cytological confirmation of the neoplastic origin of any effusion that appears or worsens during treatment can be considered if the measurable tumour has met criteria for response or stable disease in order to differentiate between response (or stable disease) and progressive disease.

Tumor response evaluation

To assess objective response or future progression, it is necessary to estimate the overall tumour burden at baseline and use this as a comparator for subsequent measurements. Only patients with measurable disease at baseline should be included in protocols where objective tumour response is the primary endpoint. Measurable disease is defined by the presence of at least 1 measurable lesion. In studies where the primary endpoint is tumour progression (either time to progression or proportion with progression at a fixed date), the protocol must specify if entry is restricted to those with measurable disease or whether patients having non-measurable disease only are also eligible.

Response Criteria

For special notes on the assessment of target and non-target lesions

Table 1

Evaluation of target lesions	
Complete Response (CR)	Disappearance of all target lesions. Any pathological lymph nodes (whether target or non-target) must have reduction in short axis to <10 mm.s
Partial Response (PR):	At least a 30% decrease in the sum of diameters of target lesions, taking as reference the baseline sum diameters.

Evaluation of target lesions	
Progressive Disease (PD):	At least a 20% increase in the sum of diameters of target lesions, taking as reference the smallest sum on study (this includes the baseline sum if that is the smallest on study). In addition to the relative increase of 20%, the sum must also demonstrate an absolute increase of at least 5 mm. (Note: the appearance of one or more new lesions is also considered progression).
Stable Disease (SD):	Neither sufficient shrinkage to qualify for PR nor sufficient increase to qualify for PD, taking as reference the smallest sum diameters while on study

Table 2

Evaluation of non-target lesions	
Complete Response (CR):	Disappearance of all non-target lesions and normalization of tumor marker level. All lymph nodes must be non-pathological in size (<10 mm short axis).
Non-CR/non-PD	Persistence of one or more non-target lesion(s) and/or maintenance of tumor marker level above the normal limits.
Progressive Disease (PD):	Unequivocal progression (see comments below) of existing non-target lesions. (Note: the appearance of one or more new lesions is also considered progression).

Although a clear progression of “non target” lesions only is exceptional, in such circumstances, the opinion of the treating physician should prevail and the progression status should be confirmed later on by the review panel (or study chair).

New lesions: the appearance of new malignant lesions denotes disease progression

Evaluation of best overall response

It is assumed that at each protocol specified time point, a response assessment occurs. The following table provides a summary of the overall response status calculation at each time point for patients who have measurable disease at baseline.

The best overall response is determined once all the data for the patient is known.

Best response determination in trials where confirmation of complete or partial response IS NOT required: Best response in these trials is defined as the best response across all time points (for example, a patient who has SD at first assessment, PR at second assessment, and PD on last assessment has a best overall response of PR). When SD is believed to be best response, it must also meet the protocol specified minimum time from baseline. If the minimum time is not met when SD is otherwise the best time point response, the patient’s best response depends on the subsequent assessments. For example, a patient who has SD at first assessment, PD at second and does not meet minimum duration for SD, will have a best response of PD. The same patient lost to follow-up after the first SD assessment would be considered inevaluable.

Best response determination in trials where confirmation of complete or partial response IS required: Complete or partial responses may be claimed only if the criteria for each are met at a subsequent time point as specified in the protocol (generally 4 weeks later). In this circumstance, the best overall response can be interpreted as in Table 4.

Table 3

Target lesions	Non-target lesions	New lesions	Overall response
CR	CR	No	CR
CR	Non-CR/non-PD	No	PR
CR	Not evaluated	No	PR

Target lesions	Non-target lesions	New lesions	Overall response
PR	Non-PD or not all evaluated	No	PR
SD	Non-PD or not all evaluated	No	SD
Not all evaluated	Non PD	No	NE
PD	Any	Yes or No	PD
Any	PD	Yes or No	PD
Any	Any	Yes	PD

Table 4

Overall response	Overall response	BEST overall response
First time point	Subsequent time point	
CR	CR	CR
CR	PR	SD, PD or PR ^a
CR	SD	SD provided minimum criteria for SD duration met, otherwise, PD
CR	PD	SD provided minimum criteria for SD duration met, otherwise, PD
CR	NE	SD provided minimum criteria for SD duration met, otherwise NE
PR	CR	PR
PR	PR	PR
PR	SD	SD
PR	PD	SD provided minimum criteria for SD duration met, otherwise, PD
PR	NE	SD provided minimum criteria for SD duration met, otherwise NE
NE	NE	NE

^a If a CR is truly met at first time point, then any disease seen at a subsequent time point, even disease meeting PR criteria relative to baseline, makes the disease PD at that point (since disease must have reappeared after CR). Best response would depend on whether minimum duration for SD was met. However, sometimes 'CR' may be claimed when subsequent scans suggest small lesions were likely still present and in fact the patient had PR, not CR at the first time point. Under these circumstances, the original CR should be changed to PR and the best response is PR.

20.4. ECOG PERFORMANCE STATUS SCALE

Grade	Description
0	Normal activity. Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction.
1	Symptoms, but ambulatory. Restricted in physically strenuous activity, but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature (e.g., light housework, office work).
2	In bed < 50% of the time. Ambulatory and capable of all self-care, but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% waking hours.
3	In bed > 50% of the time. Capable of only limited self-care, confined to bed or chair more than 50% of waking hours.
4	100% bedridden. Completely disabled. Cannot carry on any self-care. Totally confined to bed or chair.
5	Dead

20.5. NATIONAL CANCER INSTITUTE COMMON TERMINOLOGY CRITERIA FOR ADVERSE EVENTS – NCI-CTC FOR AE (VERSION 4.0)

- 1 Toxicity grade should reflect the most severe degree occurring during the evaluated period, not an average.
- 2 When 2 criteria are available for similar toxicities, the one resulting in the more severe grade should be used.
- 3 The evaluator must attempt to discriminate between disease / treatment and related signs / symptoms.
- 4 An accurate baseline prior to therapy is essential.

20.6. EORTC QLQ C-30 QUESTIONNAIRE (FRENCH VERSION 3)

Nous nous intéressons à vous et à votre santé. Répondez vous-même à toutes les questions en entourant le chiffre qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de "bonne" ou de "mauvaise" réponse. Ces informations sont strictement confidentielles.

Merci de préciser:

Vos initiales:

Date de naissance (jour/mois/année):

La date d'aujourd'hui (jour/mois/année):

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provision chargé ou une valise?	1	2	3	4
2. Avez-vous des difficultés à faire une longue promenade?	1	2	3	4
3. Avez-vous des difficultés à faire un petit tour dehors?	1	2	3	4
4. Etes-vous obligé(e) de rester au lit ou dans un fauteuil pendant la journée ?	1	2	3	4
5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux toilettes?	1	2	3	4

Au cours de la semaine passée:

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
6. Avez-vous été gêné(e) pour faire votre travail ou vos activités de tous les jours?	1	2	3	4
7. Avez-vous été gêné(e) dans vos activités de loisirs?	1	2	3	4
8. Avez-vous eu le souffle court?	1	2	3	4
9. Avez-vous ressenti de la douleur?	1	2	3	4
10. Avez-vous eu besoin de repos?	1	2	3	4
11. Avez-vous eu des difficultés pour dormir?	1	2	3	4
12. Vous êtes-vous senti(e) faible?	1	2	3	4
13. Avez-vous manqué d'appétit?	1	2	3	4

Passez à la page suivante S.V.P.

Au cours de la semaine passée:

		Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
14.	Avez-vous eu des nausées (mal au cœur)?	1	2	3	4
15.	Avez-vous vomi?	1	2	3	4
16.	Avez-vous été constipé(e)?	1	2	3	4
17.	Avez-vous eu de la diarrhée?	1	2	3	4
18.	Etiez-vous fatigué(e)?	1	2	3	4
19.	Des douleurs ont-elles perturbé vos activités quotidiennes?	1	2	3	4
20.	Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer sur certaines choses, par exemple, pour lire le journal ou regarder la télévision?	1	2	3	4
21.	Vous êtes-vous senti(e)tendu(e)?	1	2	3	4
22.	Vous êtes-vous fait du souci?	1	2	3	4
23.	Vous êtes-vous senti(e) irritable?	1	2	3	4
24.	Vous êtes-vous senti(e) déprimé(e)?	1	2	3	4
25.	Avez-vous eu des difficultés pour vous souvenir de certaines choses?	1	2	3	4
26.	Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné(e) dans votre vie familiale?	1	2	3	4
27.	Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné(e) dans vos activités sociales (par exemple, sortir avec des amis, aller au cinéma...)?	1	2	3	4
28.	Votre état physique ou votre traitement médical Vous ont-ils causé des problèmes financiers?	1	2	3	4

Pour les questions suivantes, veuillez répondre en entourant le chiffre entre 1 et 7 qui s'applique le mieux à votre situation

29. Comment évalueriez-vous votre état de santé au cours de la semaine passée?

1	2	3	4	5	6	7
Très mauvais						Excellent

30. Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre qualité de vie au cours de la semaine passée?

1	2	3	4	5	6	7
Très mauvais						Excellent



©Copyright 1995 EORTC Study Group on Quality of Life. Tous droits réservés. Version 3.0.

20.7. EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES NE NECESSITANT PAS UNE NOTIFICATION IMMEDIATE AU PROMOTEUR PAR FAX PAR L'INVESTIGATEUR

L'investigateur déclare dès sa connaissance tout événement indésirable grave (EIG) dans le cahier d'observation électronique (e-CRF). Certains EIGs ne nécessitent pas d'information immédiate au promoteur par fax par l'investigateur. Ces EIGs correspondent aux EIs décrits en section 4.8 des RCP en vigueur de chacun des produits (voir ci-dessous). Si l'EIG n'est pas décrit en section 4.8 du RCP du produit, l'investigateur est alors tenu de faire une déclaration immédiate au promoteur par fax en plus de l'information renseignée dans le e-CRF.

➤ bevacizumab – données issues de la section 4.8 du RCP de l'AVASTIN, version du 21 juillet 2017

4.8 Effets indésirables

Le profil de tolérance de Avastin est basé sur des données recueillies, au cours d'études cliniques, menées chez plus de 4 500 patients atteints de différents types de tumeurs malignes qui ont été traités, pour la plupart, par Avastin associé à une chimiothérapie.

Les effets indésirables les plus graves étaient :

- Des perforations gastro-intestinales (voir rubrique 4.4 du RCP).
- Des hémorragies, dont des hémorragies pulmonaires/hémoptysies, plus fréquentes chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (voir rubrique 4.4 du RCP).
- Des thromboembolies artérielles (voir rubrique 4.4 du RCP).

Dans l'ensemble des études cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients recevant Avastin étaient : hypertension artérielle, fatigue ou asthénie, diarrhée, et douleur abdominale.

Les analyses des données cliniques de tolérance suggèrent que la survenue d'une hypertension artérielle et d'une protéinurie lors du traitement par Avastin sont probablement dose dépendantes.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables mentionnés dans cette rubrique font partie des groupes de fréquence suivants : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), peu fréquent : ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) et très rare ($< 1/10000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Le tableau 1 présente, selon leur fréquence, tous les effets indésirables définis comme ayant une relation causale avec la prise de Avastin au travers :

- de la comparaison des incidences constatées entre les bras de traitement des essais cliniques (avec une différence d'au moins 10% par rapport au groupe témoin pour les effets de grade 1-5 NCI-CTCAE ou une différence supérieure d'au moins 2% par rapport au groupe témoin pour les effets de grade 3-5 NCI-CTCAE),
- des études de sécurité post-autorisation,
- des déclarations spontanées,
- des études épidémiologiques non interventionnelles ou observationnelles,
- ou au travers de l'évaluation de rapports de cas individuels.

Le tableau 2 présente la fréquence des effets indésirables graves. Les effets indésirables graves sont

considérés en tant que tel, lorsque qu'une différence d'au moins 2% est observée par rapport au groupe témoin pour les effets de grade 3-5 NCI-CTCAE dans les études cliniques. Le tableau 2 inclut également les effets indésirables considérés comme cliniquement significatifs ou graves par le titulaire de l'AMM.

Les effets indésirables post-commercialisation sont inclus dans les tableaux 1 et 2, si applicable. Des informations détaillées sur les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation sont présentées dans le tableau 3.

Les effets indésirables sont classés dans le groupe de fréquence appropriée dans les tableaux ci-dessous, en fonction de l'incidence la plus élevée observée quelle que soit l'indication.

Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Certains des effets indésirables sont des effets fréquemment observés avec une chimiothérapie; toutefois Avastin, en association à des agents de chimiothérapie, peut exacerber ces effets indésirables. Par exemple, un syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire avec la doxorubicine liposomale pégylée ou la capécitabine, une neuropathie sensitive périphérique avec le paclitaxel ou l'oxaliplatine et des troubles unguéaux ou une alopécie avec le paclitaxel et une paronychie avec l'erlotinib.

Tableau 1 : Effets indésirables selon leur fréquence

Système Organe Classe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations		Sepsis, Abscess ^{b,d} , Cellulite, Infection, Infection urinaire		Fasciite nécrosante ^a		
Affections hématologique s et du système lymphatique	Neutropénie fébrile, Leucopénie, Neutropénie ^b , Thrombocytop énie	Anémie, Lymphopénie				
Affections du système immunitaire		Hypersensibili té, réactions liées à la perfusion ^{a,b,d}				
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie	Déshydratatio n				
Affections du système nerveux	Neuropathie sensorielle périphérique ^b , Dysarthrie, Céphalées, Dysgueisie	Accident vasculaire cérébral, Syncope, Somnolence		Syndrome d'encéphalopa thie postérieure réversible ^{a,b,d}	Encéphalopath ie hypertensive ^a	
Affections oculaires	Affection oculaire, Augmentation du larmoiement					
Affections cardiaques		Insuffisance cardiaque congestive ^{b,d} , Tachycardie supraventricul aire				
Affections vasculaires	Hypertension ^{b, d} , Thromboembo lie (veineuse) ^{b,d}	Thromboembo lie (artérielle) ^{b,d} , Hémorragie ^{b,d} , Thrombose veineuse profonde				Microangiopat hie thrombotique rénale ^{a,b}
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée, Rhini te	Hémorragie pulmonaire/ Hémoptysie ^{b,d} , Embolie pulmonaire, Epistaxis, Hypoxie, Dysphonie ^a				Hypertension pulmonaire ^a , Perforation de la cloison nasale ^a

Système Organe Classe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	Rectorragie, Stomatite, Constipation, Diarrhée, Nausées, Vomissements, Douleur abdominale	Perforation gastro-intestinale ^{b,d} , Perforation intestinale, Iléus, Occlusion intestinale, Fistules recto-vaginales ^{d,e} , Troubles gastro-intestinaux, Proctalgie				Ulcère gastro-intestinal ^a
Affections hépatobiliaires						Perforation de la vésicule biliaire ^{a,b}
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Complications de la cicatrisation des plaies ^{b,d} , Dermate exfoliante, Sécheresse cutanée, Décoloration de la peau	Syndrome d'erythrodyesthésie palmo-plantaire				
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie	Fistule ^{b,d} , Myalgie , Faiblesse musculaire, Dorsalgie				Ostéonécrose de la mâchoire ^{a,b} , Ostéonécrose non-mandibulaire ^{a,f}
Affections du rein et des voies urinaires	Protéinurie ^{b,d}					
Affections des organes de reproduction et du sein	Insuffisance ovarienne ^{b,c,d}	Douleur pelvienne				
Affections congénitales, familiales et génétiques						Anomalies fœtales ^{a,b}
Système Organe Classe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie, Fatigue, Fièvre, Douleur, Inflammation muqueuse	Léthargie				
Investigations	Perte de poids					

Lorsque les événements ont été notifiés à la fois en tant qu'effets indésirables de tout grade et de grade 3-5 dans les essais cliniques, la fréquence la plus élevée observée chez les patients a été rapportée. Les données ne sont pas ajustées pour les différentes durées de traitement.

^a Pour plus d'informations merci de vous référer au tableau 3 "Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation".

^b Les termes représentent des groupes d'événements indésirables décrivant un concept médical plutôt qu'une condition particulière ou terme privilégié MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Ce groupe de termes médicaux peut impliquer la même physiopathologie sous-jacente (ex : les effets thromboemboliques artériels incluent les accidents vasculaires cérébraux, les infarctus du myocarde, les accidents ischémiques transitoires et les autres effets thromboemboliques artériels).

^c Basé sur une sous-étude de l'essai NSABP C-08 avec 295 patients.

^d Pour des informations supplémentaires se reporter ci-dessous à la section "Informations supplémentaires sur certains des effets indésirables graves".

^e Les fistules recto-vaginales sont les plus fréquentes dans la catégorie des fistules GI-vaginales.

^f Observé uniquement dans la population pédiatrique.

Tableau 2: Effets indésirables graves selon leur fréquence

Système organe Classe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations		Sepsis, Cellulite, Abscess ^{a,b} , Infection, Infection urinaire				Fasciite nécrosante ^c
Affections hématologique s et du système lymphatique	Neutropénie fébrile, Leucopénie, Neutropénie ^a , Thrombocytop énie	Anémie, Lymphopénie				
Affections du système immunitaire						Hypersensibili té, réactions liées à la perfusion ^{a,b,c}
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Déshydratatio n				

Système organe Classe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	Neuropathie sensorielle périphérique ^a	Accident vasculaire cérébral, Syncope, Somnolence, Céphalées				Syndrome d'encéphalopa- thie postérieure réversible ^{a,b,c} , Encéphalopath- ie hypertensive ^c
Affections cardiaques		Insuffisance cardiaque congestive ^{a,b} , Tachycardie supraventricul- aire				
Affections vasculaires	Hypertension ^{a,b}	Thromboembo- lie (artérielle) ^{a,b} , Hémorragie ^{a,b} , Thromboembo- lie (veineuse) ^{a,b} Thrombose veineuse profonde				Microangiopat- hie thrombotique rénale ^{b,c}
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Hémorragie pulmonaire/ Hémoptysie ^{a,b} , Embolie pulmonaire, Epistaxis, Dyspnée, Hypoxie				Hypertension pulmonaire ^c , Perforation de la cloison nasale ^c
Affections gastro- intestinales	Diarrhée, Nausées, Vomissements , Douleur abdominale	Perforation intestinale, Iléus, Occlusion intestinale, Fistules recto- vaginales ^{c,d} , Troubles gastro- intestinaux, Stomatite, Proctalgie				Perforation gastro- intestinale ^{b,d} , Ulcère gastro- intestinal ^a , Hémorragie rectale
Affections hépatobiliaires						Perforation de la vésicule biliaire ^{b,c}
Affections de la peau et du tissu sous- cutané		Complications de la cicatrisation des plaies ^{a,b} , Syndrome d'erythrodyest- hésie palmo- plantaire				
Affections musculo- squelettiques et systémiques		Fistule ^{a,b} , Myalgie, Arthralgie, Faiblesse musculaire, Dorsalgie				Ostéonécrose de la mâchoire ^{b,c}
Affections du rein et des voies urinaires		Protéinurie ^{a,b}				

Système organe Classe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections des organes de reproduction et du sein		Douleur pelvienne				Insuffisance ovarienne ^{a,b}
Affections congénitales, familiales et génétiques						Anomalies fœtales a,b
Troubles généraux et anomalies au site d'administrati on	Asthénie, Fatigue	Douleur, Léthargie, Inflammation muqueuse				

Le tableau 2 présente la fréquence des effets indésirables graves. Les effets indésirables graves sont considérés en tant que tel, lorsque qu'une différence d'au moins 2% est observée par rapport au groupe témoin pour les effets de grade 3-5 NCI-CTCAE dans les études cliniques. Le tableau 2 inclut également les effets indésirables considérés comme cliniquement significatifs ou graves par le titulaire de l'AMM.

Ces effets indésirables, cliniquement significatifs, ont été rapportés dans les essais cliniques mais les effets de grade 3-5 n'ont pas atteint le seuil d'une différence d'au moins 2% par rapport au groupe témoin. Le tableau 2 inclut également les effets indésirables cliniquement significatifs, observés depuis la commercialisation uniquement. Par conséquent, la fréquence et le grade NCI-CTCAE n'est pas connu. Ces effets cliniquement significatifs ont ainsi été inclus dans la colonne « fréquence indéterminée » du tableau 2.

^a Les termes représentent des groupes d'événements indésirables décrivant un concept médical plutôt qu'une condition particulière ou terme privilégié MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Ce groupe de termes médicaux peut impliquer la même physiopathologie sous-jacente (ex : les effets thromboemboliques artériels incluent les accidents vasculaires cérébraux, les infarctus du myocarde, les accidents ischémiques transitoires et les autres effets thromboemboliques artériels).

^b Pour des informations supplémentaires se reporter ci-dessous à la section "Informations supplémentaires sur certains des effets indésirables graves".

^c Pour des informations complémentaires, se reporter au tableau 3 « Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation ».

^d Les fistules recto-vaginales sont les plus fréquentes dans la catégorie des fistules GI-vaginales.

Description de certains des effets indésirables graves :

Perforations gastro-intestinales (GI) et fistules (voir rubrique 4.4 du RCP) :

Avastin a été associé à des cas graves de perforations gastro-intestinales.

Des perforations gastro-intestinales ont été rapportées dans les études cliniques avec une incidence inférieure à 1 % ou le cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïde, jusqu'à 1.3% dans le cancer du sein métastatique, jusqu'à 2,0 % dans le cancer du rein métastatique ou dans le cancer de l'ovaire en première ligne de traitement et jusqu'à 2,7% (comprenant des fistules gastro-intestinales et des abcès) dans le cancer colorectal métastatique. Au cours d'un essai clinique avec des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique (étude GOG-0240), des

perforations GI (tous grades confondus) ont été rapportées chez 3,2 % des patientes, qui avaient toutes un antécédent de radiothérapie pelvienne.

La survenue de ces événements variait en nature et en sévérité, allant de la présence d'air libre observée à la radiographie abdominale sans préparation (ASP), avec résolution spontanée sans traitement, à la perforation intestinale avec abcès abdominal et issue fatale. Dans certains cas, une inflammation intra abdominale sous-jacente était présente, en raison d'un ulcère gastrique, d'une nécrose tumorale, d'une diverticulite ou d'une colite associée à une chimiothérapie.

Dans environ un tiers des cas de perforations gastro-intestinales graves, l'évolution a été fatale, ce qui représente entre 0,2 et 1 % de l'ensemble des patients traités par Avastin.

Au cours des essais cliniques Avastin, des fistules gastro-intestinales (tous grades confondus) ont été rapportées chez jusqu'à 2 % des patients traités pour cancer colorectal métastatique et pour cancer de l'ovaire. Cette fréquence était moindre chez les patients traités pour d'autres types de cancer.

Fistule GI-vaginales dans l'étude GOG-0240

Dans un essai incluant des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique, la survenue de fistules GI-vaginales a été de 8,3 % chez les patientes traitées par Avastin et de 0,9 % chez les patientes témoins ; toutes ayant un antécédent de radiothérapie pelvienne. La fréquence d'apparition des fistules GI-vaginales dans le groupe traité par Avastin + chimiothérapie a été plus élevée chez les patientes présentant une récurrence du cancer dans la zone pré-irradiée (16,7%) en comparaison aux patientes n'ayant pas reçu de radiothérapie préalable et/ou ne présentant pas de récurrence du cancer de la zone pré-irradiée (3,6%). Les fréquences correspondantes dans le groupe témoin recevant une chimiothérapie seule ont été respectivement de 1,1% vs. 0,8%. Les patientes qui ont développé des fistules GI-vaginales présentaient également des occlusions intestinales qui nécessitaient une intervention chirurgicale telle que des stomies de dérivation.

Fistule non GI (voir rubrique 4.4 du RCP) :

L'utilisation de Avastin a été associée à la survenue de cas graves de fistule dont certains ont conduit au décès.

Au cours d'un essai clinique avec des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique (étude GOG-0240), il a été rapporté qu'1,8 % des patientes traitées par Avastin et 1,4 % des patientes témoins ont présenté des fistules non gastro-intestinales, vaginales, vésicales ou des voies génitales féminines.

Des fistules, touchant d'autres parties du corps que le tractus gastro-intestinal (ex. : fistule broncho pleurale ou biliaire) ont été peu fréquemment ($\geq 0,1$ % à < 1 %) rapportées, dans diverses indications. Des fistules ont été également rapportées après la commercialisation de Avastin.

Ces effets ont été rapportés à des périodes diverses du traitement allant d'une semaine à plus de 1 an après l'initiation du traitement par Avastin, la majorité des effets apparaissant dans les 6 premiers mois de traitement.

Cicatrisation des plaies (voir rubrique 4.4 du RCP)

Avastin pouvant altérer la cicatrisation des plaies, les patients qui avaient subi une intervention chirurgicale majeure dans les 28 derniers jours étaient exclus de la participation aux études cliniques de phase III.

Au cours des essais cliniques dans le cancer colorectal métastatique, il n'a pas été observé d'augmentation du risque hémorragique post-opératoire ou de complications de la cicatrisation des plaies, chez les patients ayant subi une intervention chirurgicale majeure 28 à 60 jours avant l'initiation du traitement par Avastin. Une augmentation de l'incidence des saignements post-opératoires ou des complications de la cicatrisation des plaies a été observée dans les 60 jours suivant une intervention chirurgicale majeure chez les patients traités par Avastin au moment de l'intervention chirurgicale. L'incidence variait de 10 % (4/40) à 20 % (3/15).

Des complications graves de la cicatrisation des plaies, incluant des complications anastomotiques, ont été rapportées, dont certaines d'issue fatale.

Au cours des essais cliniques dans le cancer du sein métastatique ou en rechute locale, des complications de la cicatrisation des plaies de Grade 3-5 ont été observées avec une incidence allant jusqu'à 1,1 % des patients traités par Avastin comparé à un maximum de 0,9 % des patients dans les bras contrôle (NCI-CTCAE v.3).

Au cours des essais cliniques dans le cancer de l'ovaire, des complications de la cicatrisation des plaies de Grade 3-5 ont été observées avec une incidence allant jusqu'à 1.8% des patientes dans le bras bevacizumab par rapport à 0,1 % des patientes dans le bras contrôle (NCI-CTCAE v.3).

Hypertension artérielle (voir rubrique 4.4 du RCP)

Dans les études cliniques, à l'exception de l'étude JO25567, l'incidence de l'hypertension artérielle (tous grades) allait jusqu'à 42,1 % dans le bras contenant Avastin comparé à une incidence globale allant jusqu'à 14 % dans le bras contrôle. L'incidence globale d'hypertension artérielle de Grade 3 et 4 (NCI-CTC) a varié de 0,4 % à 17,9 % chez les patients recevant Avastin. Une hypertension artérielle de Grade 4 (crise hypertensive) est survenue jusqu'à 1,0 % des patients traités par Avastin + chimiothérapie comparé à un maximum de 0,2 % des patients traités par la même chimiothérapie seule.

Dans l'étude JO25567, une hypertension tous grades confondus a été observée chez 77,3% des patients ayant reçu Avastin en association à l'erlotinib, en traitement de première ligne pour un CBNPC non épidermoïde présentant des mutations activatrices de l'EGFR, comparé à 14,3% chez les patients traités par l'erlotinib seul. Une hypertension de grade 3 a été observée chez 60% des patients traités par Avastin en association à l'erlotinib, comparé à 11,7% chez les patients traités par l'erlotinib seul. Aucun événement d'hypertension de grade 4-5 n'a été observé.

L'hypertension artérielle a généralement été bien contrôlée avec des anti-hypertenseurs oraux comme des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des diurétiques et des inhibiteurs calciques. Elle a rarement conduit à un arrêt du traitement par Avastin ou à une hospitalisation.

De très rares cas d'encéphalopathie hypertensive ont été rapportés, dont certains ont été fatals.

Il n'y a pas eu de corrélation entre le risque d'hypertension artérielle lié à l'utilisation de Avastin et les caractéristiques des patients à l'inclusion, une maladie sous-jacente ou un traitement concomitant.

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) (voir rubrique 4.4 du RCP)

Il a été rarement rapporté que des patients traités par Avastin développent des signes et symptômes compatibles avec un SEPR, un trouble neurologique rare. Sa survenue peut inclure des attaques, céphalées, état mental altéré, troubles de la vision, cécité corticale, avec ou sans hypertension associée. Le tableau clinique d'un SEPR est souvent non spécifique et par conséquent le diagnostic de SEPR requiert une confirmation par imagerie cérébrale, de préférence une IRM.

Chez les patients qui développent un SEPR, outre l'arrêt de Avastin, une reconnaissance précoce des symptômes avec un traitement rapide des symptômes spécifiques, incluant le contrôle de l'hypertension (si associé à une hypertension artérielle sévère non contrôlée), est recommandée. Les symptômes, habituellement, se dissipent ou s'améliorent dans les jours suivant l'arrêt du traitement, bien que certains patients ont développé quelques séquelles neurologiques. Les conséquences en terme de tolérance d'une reprise du traitement par Avastin chez les patients ayant préalablement développé un SEPR ne sont pas connues.

Au cours des essais cliniques, 8 cas de SEPR ont été rapportés. Deux des huit cas n'avaient pas eu de confirmation radiologique par IRM.

Protéinurie (voir rubrique 4.4 du RCP)

Dans les essais cliniques, une protéinurie a été rapportée chez 0,7 à 54.7 % des patients traités par Avastin.

La protéinurie a varié en termes de sévérité, de cliniquement asymptomatique, transitoire, à l'état de traces jusqu'à un syndrome néphrotique, cette protéinurie étant de grade 1 dans la majorité des cas (NCI-CTCAE v.3). Une protéinurie de Grade 3 a été rapportée chez jusqu'à 10.9 % des patients traités. Une protéinurie de Grade 4 (syndrome néphrotique) a été observée jusqu'à 1,4 % des patients traités. Une recherche de protéinurie est donc recommandée avant l'instauration du traitement par Avastin.

Dans la plupart des études cliniques, une protéinurie ≥ 2 g/24 h a conduit à suspendre le traitement par Avastin jusqu'au retour à des valeurs < 2 g/24 h.

Hémorragies (voir rubrique 4.4 du RCP) :

Dans les essais cliniques, toutes indications confondues, l'incidence globale des effets hémorragiques de Grade 3-5 selon les critères NCI-CTCAE v.3 a été de 0,4 à 6,9 % des patients traités par Avastin comparé à un maximum de 4,5 % dans le groupe témoin sous chimiothérapie.

Au cours d'un essai clinique avec des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique (étude GOG-0240), des effets hémorragiques de Grade 3-5 ont été rapportés chez jusqu'à 8,3 % des patientes traitées par Avastin en association au paclitaxel et au topotécan en comparaison chez jusqu'à 4,6 % des patientes traitées avec le paclitaxel et le topotécan.

Les effets hémorragiques qui ont été observés au cours des essais cliniques étaient essentiellement des hémorragies associées à la tumeur (voir ci-dessous) et des saignements cutanéomuqueux mineurs (ex : épistaxis).

Hémorragie associée à la tumeur (voir rubrique 4.4 du RCP) :

Des hémorragies pulmonaires/hémoptysies majeures ou massives, ont été observées principalement dans les études menées chez des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC). Les facteurs de risque possibles incluent les histologies de type épidermoïde, un traitement par produit antirhumatismal/anti-inflammatoire, un traitement anticoagulant, une radiothérapie préalable, un traitement par Avastin, des antécédents d'athérosclérose, une localisation centrale de la tumeur et une cavitation de la tumeur avant ou au cours du traitement. Les seules variables ayant été corrélées de façon statistiquement significative à ces hémorragies ont été le traitement par Avastin et l'histologie de type épidermoïde. Les patients atteints d'un CBNPC d'histologie épidermoïde connue ou mixte à prédominance épidermoïde, ont été exclus des études de phase III ultérieures, alors que les patients atteints d'une tumeur de type histologique inconnu étaient inclus.

Chez les patients atteints de CBNPC, à l'exclusion de ceux ayant une histologie épidermoïde prédominante, les effets indésirables de tous grades ont été observés avec une fréquence allant jusqu'à 9,3% chez les patients traités par Avastin plus chimiothérapie, comparé à 5 % chez les patients traités par chimiothérapie seule. Les effets de Grade 3-5 ont été observés jusqu'à 2,3 % des patients traités par Avastin plus chimiothérapie comparés à < 1 % chez ceux traités par chimiothérapie seule (NCI-CTCAE v.3). Des hémorragies pulmonaires/hémoptysies majeures ou massives peuvent survenir de manière soudaine : jusqu'à deux tiers des hémorragies pulmonaires graves ont été fatales.

Des cas d'hémorragie gastro-intestinale, notamment rectorragies et méléna, ont été rapportés chez des patients atteints d'un cancer colorectal et ont été considérés comme des hémorragies associées à la tumeur.

Une hémorragie associée à la tumeur (y compris des cas d'hémorragies du système nerveux central (SNC) chez des patients atteints de métastases du SNC) a également été observée dans de rares cas, dans d'autres types de tumeurs et dans d'autres localisations (voir rubrique 4.4 du RCP).

L'incidence des hémorragies du SNC chez les patients traités par bevacizumab et présentant des métastases non traitées du SNC n'a pas été évaluée de manière prospective au cours d'études cliniques randomisées. Dans une analyse exploratoire rétrospective, portant sur les résultats finaux de 13 études cliniques randomisées menées dans différents types de tumeurs, 3 patients sur 91 (3,3 %), traités par bevacizumab et atteints de métastases cérébrales ont présenté une hémorragie du SNC (toutes de Grade 4), comparé à 1 patient (Grade 5) sur 96 (1 %), non traité par bevacizumab. Dans deux études ultérieures menées chez des patients présentant des métastases cérébrales traitées (incluant environ 800 patients), au moment de l'analyse intermédiaire de tolérance, 1 patient sur 83 (1,2 %), traité par bevacizumab, a présenté une hémorragie du SNC de Grade 2 (NCI-CTCAE v.3).

Dans tous les essais cliniques, une hémorragie cutanéomuqueuse a été observée jusqu'à 50 % des patients traités par Avastin. Il s'agissait la plupart du temps d'épistaxis de Grade 1 selon les critères du NCI-CTCAE v.3 d'une durée de moins de 5 minutes, disparaissant sans traitement et qui ne justifiaient pas de modifications du traitement par Avastin. Les données cliniques de pharmacovigilance suggèrent que l'incidence des hémorragies cutanéomuqueuses (ex : épistaxis) serait dose dépendante.

Des effets moins fréquents à type de saignements mineurs cutanéomuqueux ont également été rapportés dans d'autres localisations telles que des saignements gingivaux ou vaginaux.

Thromboembolies (voir rubrique 4.4 du RCP) :

Thromboembolies artérielles : Une augmentation de l'incidence des effets thromboemboliques artériels a été observée chez les patients traités par Avastin, toutes indications confondues, incluant les accidents vasculaires cérébraux, les infarctus du myocarde, les accidents ischémiques transitoires et les autres effets thromboemboliques artériels.

Dans des essais cliniques, l'incidence globale des effets thromboemboliques artériels allait jusqu'à 3,8 % dans les groupes contenant Avastin comparé à 2,1% maximum dans les groupes témoins avec chimiothérapie. L'issue de ces événements a été fatale chez 0,8 % des patients recevant Avastin comparé à 0,5 % de ceux recevant une chimiothérapie seule. Les accidents vasculaires cérébraux (dont les accidents ischémiques transitoires) ont été rapportés jusqu'à 2,7% des patients traités par Avastin associé à une chimiothérapie comparé à jusqu'à 0,5 % des patients traités par une chimiothérapie seule. Des infarctus du myocarde ont été rapportés chez 1,4 % des patients traités par Avastin associé à une chimiothérapie comparé à 0,7 % des patients traités par une chimiothérapie seule.

Les patients atteints d'un cancer colorectal chez lesquels un traitement par irinotécan n'était pas indiqué ont été inclus dans l'essai clinique AVF2192g, évaluant Avastin en association au 5-fluorouracile en bolus/acide folinique. Dans cette étude, des effets thromboemboliques artériels ont été observés chez 11 % (11/100) des patients du groupe Avastin comparé à 5,8 % (6/104) des patients du groupe chimiothérapie seule.

Thromboembolies veineuses : L'incidence des effets thromboemboliques veineux lors des essais cliniques a été comparable entre les patients recevant Avastin en association à une chimiothérapie et ceux du groupe témoin recevant la même chimiothérapie seule. Ces effets ont inclus des cas de thrombose veineuse profonde, d'embolie pulmonaire et de thrombophlébite.

Au cours des essais cliniques toutes indications confondues, l'incidence globale des effets thromboemboliques veineux était de 2,8 % à 17,3 % des patients traités par Avastin comparé à 3,2 % à 15,6 % des patients des groupes témoins.

Des effets thromboemboliques veineux de Grade 3-5 (NCI-CTCAE v.3) ont été rapportés chez jusqu'à 7,8 % des patients traités par chimiothérapie plus bevacizumab, contre jusqu'à 4,9 % des patients traités par chimiothérapie seule (dans toutes les indications, excepté pour le cancer du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique).

Au cours d'un essai clinique avec des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique (étude GOG-0240), des événements thromboemboliques veineux de Grade 3-5 ont été rapportés chez jusqu'à 15,6 % des patientes traitées par Avastin en association au paclitaxel et au cisplatine, en comparaison chez jusqu'à 7,0 % des patientes traitées avec le paclitaxel et le cisplatine.

Les patients ayant des antécédents d'effets thromboemboliques veineux peuvent être exposés à un risque plus élevé de récurrence s'ils reçoivent Avastin en association à une chimiothérapie comparé à la chimiothérapie seule.

Insuffisance cardiaque congestive (ICC)

Dans les essais cliniques conduits avec Avastin, une insuffisance cardiaque congestive (ICC) a été observée, dans toutes les indications étudiées à ce jour, mais principalement chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique. Dans quatre études de phase III (AVF2119g, E2100, BO17708 et AVF3694g) dans le cancer du sein métastatique, une ICC de Grade 3 (NCI-CTCAE v.3) ou plus a été rapportée chez un maximum de 3,5 % des patients traités par Avastin en association à une chimiothérapie comparé à un maximum de 0,9 % dans les groupes témoins. Dans l'étude AVF3694g, chez les patients traités en concomitant par des anthracyclines en association au bevacizumab, les incidences d'ICC de grade 3 ou plus, dans les groupes avec bevacizumab et dans les groupes témoin, étaient similaires à celles observées dans les autres études conduites dans le cancer du sein métastatique : 2,9% dans le groupe anthracycline + bevacizumab et 0% dans le groupe anthracycline + placebo. De

plus, dans l'étude AVF3694g, les incidences d'ICC de tout grade étaient similaires entre le groupe anthracycline + Avastin (6,2%) et le groupe anthracycline + placebo (6,0%).

La plupart des patients ayant développé une ICC au cours des études cliniques conduites dans le cancer du sein métastatique ont bénéficié d'une amélioration de leurs symptômes et/ou de la fonction ventriculaire gauche suite à un traitement médical approprié.

Dans la majorité des études avec Avastin, les patients ayant une ICC préexistante (grades II à IV de la classification du New York Heart Association (NYHA)) étaient exclus. De ce fait, aucune information n'est disponible quant au risque de manifestations d'ICC dans cette population.

Des antécédents de traitement par anthracycline et/ou de radiothérapie de la paroi thoracique gauche peuvent être des facteurs de risque de survenue d'une ICC.

Une augmentation de l'incidence d'ICC a été observée dans un essai clinique chez des patients atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B recevant du bevacizumab en association à une dose cumulative de doxorubicine supérieure à 300 mg/m². Cette étude clinique de phase III comparait l'association rituximab/cyclophosphamide/doxorubicine/vincristine/prednisone (R-CHOP) avec bevacizumab à R-CHOP sans bevacizumab. Alors que l'incidence d'ICC était, dans les deux bras, au-dessus de celle observée précédemment pour le traitement par doxorubicine, le taux était supérieur dans le bras R-CHOP plus bevacizumab. Ces résultats suggèrent qu'un suivi clinique rapproché comprenant des évaluations cardiaques appropriées doit être considéré chez des patients exposés à des doses cumulées de doxorubicine supérieures à 300 mg/m², lorsque associée au bevacizumab.

Réactions d'hypersensibilité / réactions liées à la perfusion (voir rubrique 4.4 du RCP et ci-dessous expérience depuis la commercialisation)

Lors de certains essais cliniques, des réactions anaphylactiques et de type anaphylactoïdes ont été plus fréquemment rapportées chez les patients recevant Avastin en association à une chimiothérapie que chez ceux traités uniquement par chimiothérapie. L'incidence de ces réactions a été fréquente (jusqu'à 5% de patients traités par bevacizumab) au cours de certains essais cliniques menés avec Avastin.

Infections

Au cours d'un essai clinique avec des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique (étude GOG-0240), des infections de Grade 3-5 ont été rapportés chez jusqu'à 24 % des patientes traitées par Avastin en association au paclitaxel et au topotécan en comparaison chez jusqu'à 13 % des patientes traitées avec le paclitaxel et le topotécan.

Insuffisance ovarienne / Fertilité (voir rubriques 4.4 et 4.6 du RCP)

Dans l'étude NSABP C-08, un essai de phase III avec Avastin utilisé en traitement adjuvant chez des patients atteints d'un cancer du côlon, l'incidence de nouveaux cas d'insuffisance ovarienne, définie par une aménorrhée de 3 mois ou plus, un taux de FSH $\geq$ 30 mUI/mL et un test de grossesse β -HCG négatif, a été évaluée chez 295 femmes non ménopausées. Des nouveaux cas d'insuffisance ovarienne ont été rapportés chez 2,6% des patients dans le groupe mFOLFOX-6 comparé à 39% dans le groupe mFOLFOX-6 + bevacizumab. Après arrêt du traitement par le bevacizumab, la fonction ovarienne s'est rétablie chez 86,2% des femmes évaluables. Les effets à long-terme d'un traitement par bevacizumab sur la fertilité ne sont à ce jour pas connus.

Anomalies des paramètres biologiques :

Une diminution du nombre des neutrophiles, une diminution du nombre des globules blancs et la présence d'une protéinurie peuvent être associées à un traitement par Avastin.

Dans les études cliniques, les anomalies des paramètres biologiques de Grade 3 et 4 (NCI-CTCAE v.3) suivantes sont survenues chez les patients traités par Avastin avec au minimum 2 % de différence comparé à ceux des groupes témoins : hyperglycémie, diminution de l'hémoglobine, hypokaliémie, hyponatrémie, diminution du nombre de globules blancs, augmentation de l'INR.

Des essais cliniques ont montré que des augmentations transitoires de taux de créatinine sérique (allant de 1,5 à 1,9 fois le taux de référence), que ce soit avec ou sans protéinurie, sont associées à

l'utilisation d'Avastin. L'augmentation observée de taux de créatinine sérique n'était pas associée à une incidence plus élevée de manifestations cliniques d'insuffisance rénale chez des patients traités par Avastin.

Autres populations particulières

Patients âgés

Dans les essais cliniques randomisés, un âge > 65 ans était associé à un risque accru de développement d'effets thromboemboliques artériels incluant les accidents vasculaires cérébraux (AVC), les accidents ischémiques transitoires (AIT) et les infarctus du myocarde. Les autres effets indésirables observés avec une fréquence accrue, au cours d'un traitement par Avastin, chez les patients > 65 ans par rapport à un âge ≤ 65 ans étaient des leucopénies et des thrombopénies de Grade 3-4 (NCI-CTCAE v.3), des neutropénies de tous grades, des diarrhées, des nausées, des céphalées et une fatigue (voir rubriques 4.4 et 4.8 du RCP dans *Thromboembolies*). Dans un essai clinique, l'incidence de l'hypertension artérielle de grade ≥ 3 a été deux fois plus élevée chez les patients > 65 ans que chez des groupes d'âge plus jeune

(<65 ans). Dans une étude chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire en récurrence, résistant aux sels de platine, une alopecie, une inflammation des muqueuses, une neuropathie sensitive périphérique, une protéinurie et une hypertension ont également été rapportées et sont survenues à une fréquence d'au moins 5% supérieure dans le bras CT + BV pour les patientes ≥ 65 ans, traitées par bevacizumab, comparée aux patientes < 65 ans, traitées par bevacizumab.

Aucune augmentation de l'incidence des autres effets, dont les perforations gastro-intestinales, les complications de la cicatrisation des plaies, l'insuffisance cardiaque congestive et les hémorragies, n'a été observée chez les patients âgés (> 65 ans) par rapport à ceux ≤ 65 ans traités par Avastin.

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité d'Avastin chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'a pas été établie.

Dans l'étude BO25041 étudiant l'adjonction d'Avastin à la radiothérapie postopératoire en association concomitante au témozolomide en adjuvant, chez des patients pédiatriques atteints d'un gliome de haut grade sus-tentorial, sous-tentorial cérébelleux ou pédonculaire nouvellement diagnostiqué, le profil de tolérance était comparable à celui observé chez les adultes traités par Avastin dans d'autres types tumoraux.

Dans l'étude BO20924 d'Avastin associé au traitement de référence dans le rhabdomyosarcome et le sarcome des tissus mous non-rhabdomyosarcome métastatiques, le profil de tolérance d'Avastin chez les enfants traités était comparable à celui observé chez les adultes traités par Avastin.

Avastin n'est pas autorisé chez les patients de moins de 18 ans. Dans les rapports publiés dans la littérature, des cas d'ostéonécrose non-mandibulaire ont été observés chez les patients de moins de 18 ans, traités par Avastin.

Expérience depuis la commercialisation :

Tableau 3: Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation

<i>Système organe-classe (SOC)</i>	<i>Effets (fréquence *)</i>
<i>Infections et Infestations</i>	Fasciite nécrosante, généralement secondaire à des complications de la cicatrisation des plaies, à une perforation gastro-intestinale ou à une formation de fistules (rare) (voir également rubrique 4.4).
<i>Affections du système immunitaire</i>	Réactions d'hypersensibilité et réactions liées à la perfusion (non connues), éventuellement associées aux manifestations suivantes : dyspnée/difficultés respiratoires, bouffées vasomotrices/érythème/éruption, hypotension ou hypertension, désaturation de l'oxygène, douleurs thoraciques, frissons et nausées/vomissements (voir également rubriques 4.4 et ci-dessus <i>Réactions d'hypersensibilité / réactions liées à la perfusion</i>).
<i>Affections du système nerveux</i>	Encéphalopathie hypertensive (très rare) (voir également rubrique 4.4 et <i>Hypertension</i> rubrique 4.8) Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) (rare) (voir rubrique 4.4)
<i>Affections vasculaires</i>	Microangiopathie thrombotique rénale, qui pourrait se manifester cliniquement par une protéinurie (non connue) avec ou sans l'utilisation concomitante du sunitinib. Pour plus d'informations sur la protéinurie voir rubrique 4.4 et <i>Protéinurie</i> rubrique 4.8
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Perforation de la cloison nasale (non connue) Hypertension pulmonaire (non connue) Dysphonie (fréquent)
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Ulcère gastro-intestinal (non connue)
<i>Affections hépatobiliaires</i>	Perforation de la vésicule biliaire (non connue)
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	Des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été rapportés chez des patients traités avec Avastin, présentant pour la plupart des facteurs de risque connus d'ostéonécrose de la mâchoire, en particulier une exposition aux bisphosphonates administrés par voie intraveineuse et/ou un antécédent d'affection dentaire nécessitant une intervention dentaire invasive (voir également rubrique 4.4).
	Des cas d'ostéonécrose non-mandibulaire ont été observés chez des patients pédiatriques traités par Avastin (voir rubrique 4.8, population pédiatrique)
<i>Affections congénitales, familiales et génétiques</i>	Des cas d'anomalies fœtales chez des femmes traitées par bevacizumab seul ou en association à des chimiothérapies connues pour être embryotoxiques ont été observées (voir rubrique 4.6).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Le profil de tolérance global de la capécitabine est issu de données recueillies chez plus de 3000 patients, traités par la capécitabine en monothérapie, ou par la capécitabine en association à différentes chimiothérapies dans différentes indications. Les profils de tolérance de la capécitabine en monothérapie dans le cancer du sein métastatique, le cancer colorectal métastatique et le cancer du côlon en adjuvant sont comparables. Pour les détails relatifs aux principales études, incluant le schéma et les principaux résultats d'efficacité, se reporter à la rubrique 5.1.

Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquemment rapportés et/ou cliniquement pertinents étaient les affections gastro-intestinales (particulièrement diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales, stomatites), le syndrome main-pied (érythrodysesthésie palmo-plantaire), fatigue, asthénie, anorexie, cardiotoxicité, augmentation des troubles rénaux chez les patients dont la fonction rénale est déjà altérée, et thrombose/embolie.

Résumé des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables, dont le lien de causalité avec l'administration de la capécitabine a été considéré par les investigateurs comme possible, probable ou douteux, sont listés dans le tableau 4 lorsque la capécitabine est administrée en monothérapie et dans tableau 5 lorsque la capécitabine est administrée en association à différentes chimiothérapies dans différentes indications. Les libellés suivants sont utilisés pour classer les effets indésirables par fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

La capécitabine en monothérapie :

Le tableau 4 liste les effets indésirables, associés à l'utilisation de la capécitabine en monothérapie, d'après une analyse de l'ensemble des données de tolérance des trois principales études cliniques incluant plus de 1900 patients (études M66001, SO14695 et SO14796). Les effets indésirables sont classés dans le groupe de fréquence approprié selon l'incidence globale provenant de l'analyse de l'ensemble des données.

Tableau 4 Résumé des effets indésirables notifiés chez les patients traités par la capécitabine en Monothérapie

Système organe-classe	Très fréquent Tous grades	Fréquent Tous grades	Peu fréquent Sévère et/ou mettant en jeu le pronostic vital (grade 3-4) ou considéré comme médicalement significatif	Rare / Très rare (Expérience post- commercialisation)
<i>Infections et infestations</i>	-	Infection par le virus de l'herpès, Rhinopharyngite, Infection des voies respiratoires basses	Sepsis, Infection des voies urinaires, Cellulite, Amygdalite, Pharyngite, Candidose buccale, Grippe, Gastroentérite, Infection fongique, Infection, Abscès dentaire	
<i>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées</i>	-	-	Lipome	

Système organe-classe	Très fréquent Tous grades	Fréquent Tous grades	Peu fréquent Sévère et/ou mettant en jeu le pronostic vital (grade 3-4) ou considéré comme médicalement significatif	Rare / Très rare (Expérience post-commercialisation)
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	-	Neutropénie, Anémie	Neutropénie fébrile, Pancytopenie, Granulopénie, Thrombopénie, Leucopénie, Anémie hémolytique, Augmentation de l'International Normalised Ratio (INR)/Temps de prothrombine prolongé	
<i>Affections du système immunitaire</i>	-	-	Hypersensibilité	
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Anorexie	Déshydratation, Perte de poids	Diabète, Hypokaliémie, Trouble de l'appétit, Malnutrition, Hypertriglycémie,	
<i>Affections psychiatriques</i>	-	Insomnie, Dépression	Etat confusionnel, Attaque de panique, Humeur dépressive, Diminution de la libido	
<i>Affections du système nerveux</i>	-	Céphalées, Léthargie, Vertiges, Paresthésie, Dysgueusie	Aphasie, Troubles de la mémoire, Ataxie, Syncope, Trouble de l'équilibre, Trouble sensoriel, Neuropathie périphérique	Leucoencéphalopathie toxique (très rare)
<i>Affections oculaires</i>	-	Larmoiement, Conjonctivite, Irritation oculaire	Diminution de l'acuité visuelle, Diplopie	Sténose du canal lacrymal (rare), affections cornéennes (rares), kératite (rare), kératite ponctuée (rare)
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>	-	-	Vertige, Douleur de l'oreille	

Système organe-classe	Très fréquent Tous grades	Fréquent Tous grades	Peu fréquent Sévère et/ou mettant en jeu le pronostic vital (grade 3-4) ou considéré comme médicalement significatif	Rare / Très rare (Expérience post-commercialisation)
<i>Affections cardiaques</i>	-	-	Angor instable, Angine de poitrine, Ischémie myocardique, Fibrillation auriculaire, Arythmie, Tachycardie, Tachycardie sinusale, Palpitations	Fibrillation ventriculaire (rare), Allongement de l'intervalle QT (rare), Torsade de pointe (rare), Bradycardie (rare), Vasospasme (rare)
<i>Affections vasculaires</i>	-	Thrombophlébite	Thrombose veineuse profonde, Hypertension, Pétéchies, Hypotension, Bouffées de chaleur, Refroidissement des extrémités	
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	-	Dyspnée, Epistaxis, Toux, Rhinorrhée	Embolie pulmonaire, Pneumothorax, Hémoptysie, Asthme, Dyspnée d'effort	
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Diarrhées, Vomissements, Nausées, Stomatites, Douleurs, abdominales	Hémorragie gastro-intestinale, Constipation, Douleur épigastrique, Dyspepsie, Flatulence, Sécheresse de la bouche	Occlusion intestinale, Ascite, Entérite, Gastrite, Dysphagie, Douleur abdominale basse, Oesophagite, Inconfort abdominal, Reflux gastro-oesophagien, Colite, Sang dans les selles	
<i>Affections hépatobiliaires</i>	-	Hyperbilirubinémie, Anomalies biologiques hépatiques	Jaunisse	Insuffisance hépatique (rare), Cholestase hépatique (rare)

Système organe-classe	Très fréquent Tous grades	Fréquent Tous grades	Peu fréquent Sévère et/ou mettant en jeu le pronostic vital (grade 3-4) ou considéré comme médicalement significatif	Rare / Très rare (Expérience post-commercialisation)
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	Eruption, Alopecie, Erythème, Sécheresse cutanée, Prurit, Hyperpigmentation cutanée, Eruption maculaire, Desquamation cutanée, Dermatite, Trouble de la pigmentation, Atteinte unguéale	Ampoule, Ulcère cutané, Eruption, Urticaire, Réaction de photosensibilité, Erythème palmaire, Oedème facial, Purpura, Syndrome radio-induit	Lupus érythémateux cutané (rare), Réactions cutanées sévères telles que syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique (très rare) (voir rubrique 4.4)
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	-	Douleur des extrémités, Douleur dorsale, Arthralgies	Oedème des articulations, Douleur osseuse, Douleur faciale, Raideur musculo-squelettique, Faiblesse musculaire	
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	-	-	Hydronéphrose, Incontinence urinaire, Hématurie, Nycturie, Augmentation de la créatinémie	
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>	-	-	Hémorragie vaginale	
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Fatigue, Asthénie	Episode fébrile, Oedème périphérique, malaise, Douleur thoracique	Oedème, Frissons, Syndrome pseudo-grippal, Tremblements, Augmentation de la température corporelle	

La capécitabine en association :

Le tableau 5 liste les effets indésirables liés à l'utilisation de la capécitabine associée à différentes chimiothérapies dans différentes indications, d'après les données de tolérance chez plus de 3000 patients. Les effets indésirables sont classés par groupe de fréquence (Très fréquent ou Fréquent) selon l'incidence la plus élevée retrouvée dans chacune des principales études cliniques et ont été classés seulement s'il s'agit d'**autres effets indésirables** que ceux observés avec la capécitabine en monothérapie ou dans un groupe de **fréquence supérieure** comparée à la capécitabine en monothérapie (voir tableau 4). Les effets indésirables peu fréquents observés lors de l'association de la capécitabine à un autre traitement sont comparables à ceux observés avec la capécitabine en monothérapie ou à ceux du médicament associé utilisé en monothérapie (conformément aux données publiées et/ou aux résumés des caractéristiques des produits respectifs).

Certains de ces effets indésirables correspondent à ceux fréquemment observés avec un médicament associé (par exemple : neuropathie sensitive périphérique avec le docétaxel ou l'oxaliplatine, hypertension avec le bevacizumab) ; toutefois une exacerbation lors du traitement par la capécitabine ne peut être exclue.

Tableau 5 Résumé des effets indésirables notifiés chez les patients traités par la capécitabine en association de traitement, **autres** que ceux déjà observés avec la capécitabine en monothérapie ou à **une fréquence supérieure** comparée à la capécitabine en monothérapie.

Système organe-classe	Très fréquent Tous grades	Fréquent Tous grades	Rare / Très rare (Expérience post-commercialisation)
<i>Infections et infestations</i>	-	Zona, Infection urinaire, Candidose buccale, Infection des voies respiratoires supérieures, Rhinites, Grippe, *Infection, Herpès buccal	
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	*Neutropénie, *Leucopénie, *Anémie, *Fièvre neutropénique, Thrombopénie	Aplasie médullaire, *Neutropénie fébrile	
<i>Affections du système immunitaire</i>	-	Hypersensibilité	
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Diminution de l'appétit	Hypokaliémie, Hyponatrémie, Hypomagnésémie, Hypocalcémie, Hyperglycémie	
<i>Affections psychiatriques</i>	-	Trouble du sommeil, Anxiété	
<i>Affections du système nerveux</i>	Paresthésie, Dysesthésie, Neuropathies périphériques, Neuropathies sensorielles périphériques, Dysgueusie, Céphalées	Neurotoxicité, Tremblements, Névralgies, Réaction d'hypersensibilité, Hypoesthésie	
<i>Affections oculaires</i>	Larmoiements	Troubles visuels, Sécheresse oculaire, Douleur oculaire, Diminution de l'acuité visuelle, Vision floue	

Système organe-classe	Très fréquent Tous grades	Fréquent Tous grades	Rare / Très rare (Expérience post- commercialisation)
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>	-	Acouphène, Hypoacousie	
<i>Affections cardiaques</i>	-	Fibrillation auriculaire, Ischémie cardiaque/Infarctus	
<i>Affections vasculaires</i>	Œdème des membres inférieurs, Hypertension, *Embolie et thromboses	Bouffées vasomotrices, Hypotension, Poussée hypertensive, Bouffées de chaleur, Phlébite	
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Angine, Dysesthésie pharyngée	Hoquet, Douleur pharyngo-laryngée, Dysphonie	
<i>Affections gastro- intestinales</i>	Constipation, Dyspepsie	Hémorragie gastro- intestinale haute, Ulcération buccale, Gastrite, Distension abdominale, reflux gastro- oesophagien, Douleur buccale, Dysphagie, Rectorragie, Douleur abdominale basse, Dysesthésie buccale, Paresthésie buccale, Hypoesthésie buccale, Inconfort abdominal	
<i>Affections hépatobiliaires</i>	-	Fonction hépatique anormale	
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Alopécie, Troubles unguéaux	Hyperhidrose, Eruption érythémateuse, Urticair, Sueurs nocturnes	
<i>Affections musculo- squelettiques et systémiques</i>	Myalgie, Arthralgie, Douleur des extrémités	Douleur de la mâchoire, Spasmes musculaires, Trismus, Faiblesse musculaire	
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	-	Hématurie, Protéinurie, Diminution de la clairance rénale de la créatinine, Dysurie	Insuffisance rénale aiguë secondaire à une déshydratation (rare)
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Pyrexie, Faiblesse, *Léthargie, Intolérance à la fièvre	Inflammation des muqueuses, Douleur des membres, Douleur, Frissons, Douleur thoracique, Syndrome pseudo-grippal, *Fièvre, Réaction liée à la perfusion, Réaction liée à	

Systeme organe-classe	Très fréquent Tous grades	Fréquent Tous grades	Rare / Très rare (Expérience post-commercialisation)
		l'injection, Douleur au site de perfusion , Douleur au site d'injection	
<i>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</i>	-	Contusion	

+Pour chacun des termes, le niveau de fréquence est celui des effets indésirables de tous grades. Pour les termes marqués avec « + », le niveau de fréquence est celui des effets indésirables de grade 3-4. Les effets indésirables sont classés suivant la fréquence la plus élevée observée dans les principales études cliniques.

Description de certains effets indésirables

Syndrome main-pied (voir rubrique 4.4 du RCP) :

Lors de l'administration de 1250 mg/m² de capécitabine deux fois par jour pendant 14 jours toutes les 3 semaines, une fréquence de 53 à 60 % de syndrome main-pied de tous grades a été observée dans des études cliniques incluant la capécitabine en monothérapie (y compris les études dans le cancer du côlon adjuvant, dans le cancer colorectal métastatique et dans le cancer du sein) et une fréquence de 63 % a été observée dans le groupe capécitabine/docétaxel dans le traitement de cancer du sein métastatique. Lors de l'administration de 1000 mg/m² de capécitabine deux fois par jour pendant 14 jours toutes les 3 semaines, une fréquence de 22 à 30 % de syndrome main-pied de tous grades a été observée avec la capécitabine en association de traitement.

Une méta-analyse portant sur 14 études cliniques avec des données issues de plus de 4700 patients traités soit par la capécitabine en monothérapie, soit par la capécitabine en association avec différentes chimiothérapies dans de multiples indications (cancer du côlon, colorectal, gastrique et du sein) a montré qu'un syndrome main-pied (tous grades) est survenu chez 2066 patients (43%) avec une durée moyenne de survenue de 239 jours [IC 95% 201, 288] après le début du traitement par la capécitabine. Dans toutes les études combinées, les facteurs suivants étaient associés de manière statistiquement significative à une augmentation du risque de développer un syndrome main-pied : augmentation de la dose initiale de capécitabine (gramme), diminution de la dose cumulative de capécitabine (0,1*kg), augmentation de l'intensité de la dose relative durant les six premières semaines, augmentation de la durée de traitement (semaines), augmentation de l'âge (par tranche de 10 ans), sexe féminin, et un bon score ECOG à l'état initial (0 versus ≥ 1).

Diarrhées (voir rubrique 4.4 du RCP) :

La capécitabine peut induire la survenue de diarrhées, observées chez plus de 50 % des patients traités.

Une méta-analyse portant sur 14 études cliniques avec des données issues de plus de 4700 patients traités par la capécitabine ont montré que dans toutes les études combinées, les facteurs suivants étaient associés à une augmentation du risque de développer des diarrhées de manière statistiquement significative : augmentation de la dose initiale de capécitabine (gramme), augmentation de la durée de traitement (semaines), augmentation de l'âge (par tranche de 10 ans) et sexe féminin. Les facteurs suivants étaient associés de manière significative à une diminution du risque de survenue de diarrhée : augmentation de la dose cumulative de capécitabine (0,1*kg) et augmentation de l'intensité de la dose relative durant les 6 premières semaines.

Cardiotoxicité (voir rubrique 4.4 du RCP) :

En plus des effets indésirables décrits dans les tableaux 4 et 5, les effets indésirables suivants ont été rapportés avec une incidence de moins de 0,1 % avec la capécitabine en monothérapie d'après une analyse de l'ensemble des données de tolérance issues de 7 études cliniques incluant 949 patients (2 études cliniques de phase III et 5 de phase II dans le cancer colorectal métastatique et le cancer du sein

métastatique) : cardiomyopathie, insuffisance cardiaque, mort subite et extrasystoles ventriculaires.

Encéphalopathie :

En plus des effets indésirables décrits dans les tableaux 4 et 5, et d'après les données de tolérance de l'analyse de l'ensemble des 7 études cliniques, citée ci-dessus, l'encéphalopathie a également été associée à l'utilisation de la capécitabine en monothérapie avec une incidence de moins de 0,1 %.

Populations particulières

Patients âgés (voir rubrique 4.2 du RCP) :

Une analyse des données de tolérance chez des patients âgés de 60 ans ou plus traités par la capécitabine en monothérapie et une analyse des patients traités par l'association capécitabine /docétaxel ont montré une augmentation de l'incidence des effets indésirables de grade 3 et 4 ainsi que des effets indésirables graves liés au traitement, par rapport aux patients de moins de 60 ans. Les patients de 60 ans ou plus traités par l'association capécitabine/docétaxel ont également eu plus d'arrêts prématurés de traitements dus à des effets indésirables, par rapport aux patients âgés de moins de 60 ans.

Les résultats d'une méta-analyse portant sur 14 études cliniques avec des données issues de plus de 4700 patients traités par la capécitabine ont montré que dans toutes les études combinées, l'augmentation de l'âge (par tranche de 10 ans) était associée de manière statistiquement significative à une augmentation du risque de développer un syndrome main-pied et des diarrhées et à une diminution du risque de développer une neutropénie.

Sexe :

Les résultats d'une méta-analyse portant sur 14 études cliniques avec des données issues de plus de 4700 patients traités par la capécitabine ont montré que dans toutes les études combinées, le sexe féminin était associé de manière statistiquement significative à une augmentation du risque de développer un syndrome main-pied et des diarrhées et à une diminution du risque de développer une neutropénie.

Insuffisants rénaux (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2) :

Une analyse de la tolérance chez les patients traités par la capécitabine en monothérapie (cancer colorectal) présentant une insuffisance rénale avant traitement a montré une augmentation de l'incidence des effets indésirables de grade 3 et 4 liés au traitement comparé aux patients dont la fonction rénale était normale (respectivement 36 % chez les patients sans insuffisance rénale n = 268, versus 41 % chez les patients avec une insuffisance rénale légère n = 257 et 54 % lorsque l'insuffisance rénale était modérée n = 59) (voir rubrique 5.2 du RCP). Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, il a été observé un taux plus élevé de réduction de la dose (44 %) versus 33 % chez les patients sans insuffisance rénale et 32 % chez les patients avec insuffisance rénale légère, ainsi qu'une augmentation des arrêts de traitement précoces (21 % d'arrêts de traitement pendant les deux premiers cycles) versus 5 % chez les patients sans insuffisance rénale et 8 % chez les patients avec insuffisance rénale légère.

4.8 Effets indésirables

Les principaux effets indésirables du cetuximab sont les réactions cutanées, observées chez plus de 80 % des patients, l'hypomagnésémie, observée chez plus de 10 % des patients, et les réactions liées à la perfusion, observées chez plus de 10 % des patients avec des symptômes légers à modérés et chez plus de 1% des patients avec des symptômes sévères.

Les définitions suivantes sont applicables à la terminologie en matière de fréquence utilisée ci-après :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Très rare ($< 1/10\ 000$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Un astérisque (*) indique que des informations complémentaires sur les effets indésirables respectifs sont fournies sous le tableau.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquent : Hypomagnésémie (voir rubrique 4.4 du RCP).

Fréquent : Déshydratation, en particulier secondaire à une diarrhée ou une mucite ; hypocalcémie (voir rubrique 4.4 du RCP) ; anorexie pouvant entraîner une perte de poids.

Affections du système nerveux

Fréquent : Maux de tête.

Fréquence indéterminée : Méningite aseptique.

Affections oculaires

Fréquent : Conjonctivite.

Peu fréquent : Blépharite, kératite.

Affections vasculaires

Peu fréquent : Thrombose veineuse profonde.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : Embolie pulmonaire, maladie interstitielle pulmonaire.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : Diarrhées, nausées, vomissements.

Affections hépatobiliaires

Très fréquent : Élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, PA).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent : Réactions cutanées*.

Très rares : Syndrome de Stevens-Johnson/ nécrolyse épidermique toxique.

Fréquence indéterminée : Surinfection des lésions cutanées*.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : Réactions légères ou modérées liées à la perfusion (voir rubrique 4.4 du RCP) ; mucite, sévère dans certains cas. La mucite peut entraîner une épistaxis.

Fréquent : Réactions sévères liées à la perfusion, conduisant dans certains cas à une issue fatale (voir rubrique 4.4 du RCP), fatigue.

Informations complémentaires

Globalement, aucune différence cliniquement significative n'a été observée selon le sexe.

Réactions cutanées

Des réactions cutanées ont été rapportées chez plus de 80 % des patients et se présentent principalement sous forme d'éruption acnéiforme et/ou moins fréquemment, sous forme de prurit, de sécheresse cutanée, de desquamation, d'hypertrichose ou d'anomalies unguéales (par exemple paronychie).

Environ 15 % des réactions cutanées sont sévères, incluant des cas isolés de nécrose cutanée. La plupart des réactions cutanées se développent au cours des trois premières semaines de traitement. En général, elles disparaissent sans séquelles au cours du temps suite à l'arrêt du traitement si les ajustements posologiques recommandés sont respectés (voir rubrique 4.4 du RCP).

Les lésions cutanées induites par le cetuximab sont susceptibles de prédisposer les patients à des surinfections (par exemple par *S. aureus*) pouvant engendrer des complications ultérieures telles qu'une cellulite, un érysipèle ou, potentiellement avec une issue fatale, un syndrome d'épidermolyse staphylococcique, une fasciite nécrosante ou un sepsis.

Traitement en association

Si le cetuximab est utilisé en association avec des médicaments chimiothérapeutiques, se reporter également au résumé des caractéristiques du produit des médicaments en question.

En association avec une chimiothérapie à base de sels de platine, la fréquence des leucopénies sévères ou des neutropénies sévères peut être accrue, ce qui peut entraîner une augmentation des complications infectieuses de type neutropénie fébrile, pneumonie et sepsis, par comparaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine utilisée seule (voir rubrique 4.4 du RCP).

En association avec les fluoropyrimidines, la fréquence des ischémies cardiaques, notamment de l'infarctus du myocarde et de l'insuffisance cardiaque congestive, ainsi que de la fréquence du syndrome main-pied (érythrodysesthésie palmoplantaire), peut être accrue par comparaison avec les fluoropyrimidines.

En association avec une radiothérapie locale de la région de la tête et du cou, les effets indésirables supplémentaires étaient ceux typiquement associés à la radiothérapie (tels que mucite, radiodermite, dysphagie ou leucopénie, principalement sous forme de lymphopénie). Dans une étude clinique randomisée et contrôlée portant sur 424 patients, les fréquences rapportées de radiodermite et de mucite aiguës sévères aussi bien que celles d'événements tardifs liés à la radiothérapie étaient légèrement plus élevées chez les patients traités par radiothérapie en association avec le cetuximab que chez ceux traités par radiothérapie seule.

➤ fluorouracile – données issues de la section 4.8 du RCP de FLUOROURACILE
PFIZER, version du 21 mars 2012

4.8. Effets indésirables

- Troubles digestifs:
stomatite, mucite, diarrhée (voir rubrique 4.4); anorexie, nausées, vomissements;
exceptionnellement: hémorragies digestives.
- Troubles dermatologiques:
coloration brunâtre du trajet veineux, hyperpigmentation, alopecie. Dermate, eruption de
predominance palmoplantaire (syndrome mains-pieds), rash, urticaire, photosensibilisation.
- Troubles cardiovasculaires:
quelques cas de douleurs precordiales, de modifications transitoires de l'ECG et, exceptionnellement
d'infarctus du myocarde ont ete rapportes, le plus souvent lors de la premiere cure et plus
precisement vers le 2eme ou 3eme jour.
- Troubles hematologiques:
leucopenie, thrombocytopenie et plus rarement anemie.
- Troubles neurologiques:
ataxie cerebelleuse.
- Troubles oculaires:
hypersecretion lacrymale.

4.8. Effets indésirables

ESSAIS CLINIQUES

Les données sur les effets indésirables sont principalement issues des essais cliniques dans le cancer colorectal métastatique ; les fréquences sont présentées ci-dessous. Il est attendu que les effets indésirables dans les autres indications soient similaires à ceux décrits dans le cancer colorectal.

Les effets indésirables dose-limitants les plus fréquents ($\geq 1/10$) sont la diarrhée tardive (survenant plus de 24 heures après l'administration) et les troubles hématologiques dont la neutropénie, l'anémie et la thrombocytopénie.

La neutropénie constitue une toxicité dose-limitante. La neutropénie était réversible et non cumulative ; le délai médian d'apparition du nadir était de 8 jours que ce soit en monothérapie ou en association. Un syndrome cholinergique aigu transitoire sévère a été très fréquemment observé. Les principaux symptômes ont été une diarrhée précoce et d'autres symptômes variés tels que douleur abdominale, sudation, myosis et salivation excessive survenant pendant ou dans les 24 heures suivant l'administration de CAMPTO. Les symptômes disparaissent à l'administration d'atropine (voir rubrique 4.4 du RCP).

MONOTHERAPIE

Les effets indésirables suivants possiblement ou probablement liés à l'administration de CAMPTO ont été analysés sur une population de 765 patients à la dose recommandée de 350 mg/m² en monothérapie.

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies comme : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$), et très rare ($< 1/10000$).

Effets indésirables rapportés avec CAMPTO en monothérapie (350 mg/m ² toutes les 3 semaines)		
Classes de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Terme préférentiel
Infections et infestations	Fréquent	Infection
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Neutropénie
	Très fréquent	Anémie
	Fréquent	Thrombocytopénie
	Fréquent	Neutropénie fébrile
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Diminution de l'appétit
Affections du système nerveux	Très fréquent	Syndrome cholinergique
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée
	Très fréquent	Vomissements
	Très fréquent	Nausées
	Très fréquent	Douleur abdominale
	Fréquent	Constipation
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Alopécie (réversible)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Inflammation des muqueuses
	Très fréquent	Pyrexie
	Très fréquent	Asthénie
Investigations	Fréquent	Augmentation de la créatininémie
	Fréquent	Augmentation des transaminases (ALAT et ASAT)
	Fréquent	Augmentation de la bilirubine
	Fréquent	Augmentation des phosphatases alcalines

Description de certains effets indésirables (monothérapie)

Diarrhée sévère

Une diarrhée sévère est observée chez 20% des patients qui ont suivi les recommandations de prise en charge de la diarrhée. Une diarrhée sévère est retrouvée dans 14% des cycles évaluable. Le délai médian d'apparition de la première selle liquide est de 5 jours après la perfusion de CAMPTO.

Nausées et vomissements

Des nausées et vomissements sévères sont observés chez environ 10 % des patients ayant reçu un traitement antiémétique.

Constipation

Une constipation a été observée chez moins de 10 % des patients.

Neutropénie

La neutropénie est observée chez 78,7 % des patients et est sévère (nombre de neutrophiles < 500/mm³) chez 22,6 % des patients. Parmi les cycles évaluable, 18 % se compliquent d'une neutropénie < 1000/mm³ dont 7,6 % d'une neutropénie < 500/mm³.

La récupération totale est en général atteinte le 22ème jour.

Fièvre avec neutropénie sévère

Une fièvre accompagnée d'une neutropénie sévère est rapportée chez 6,2 % des patients et dans 1,7 % des cycles.

Des épisodes infectieux sont survenus chez environ 10,3 % des patients (2,5 % des cycles) ont été associés à une neutropénie sévère chez environ 5,3 % des patients (1,1 % des cycles) et ont entraîné 2 décès.

Anémie

Une anémie a été rapportée chez environ 58,7 % des patients (8 % avec une hémoglobine < 8 g/dl et 0,9% avec une hémoglobine < 6,5 g/dl).

Thrombocytopénie

Une thrombocytopénie (< 100 000/mm³) a été observée chez 7,4 % des patients et 1,8 % des cycles dont 0,9 % des patients avec des plaquettes ≤ 50 000 /mm³, soit 0,2 % des cycles. Presque tous les patients ont normalisé leur numération plaquettaire le 22ème jour.

Syndrome de type cholinergique

Un syndrome de type cholinergique aigu, transitoire et sévère est observé chez 9 % des patients traités par monothérapie.

Asthénie

L'asthénie sévère est observée chez moins de 10 % des patients traités par monothérapie. Le lien de causalité dû à CAMPTO n'est pas clairement établi. Une fièvre isolée non accompagnée d'infection ou de neutropénie sévère est survenue chez 12 % des patients traités par monothérapie.

Examens biologiques

Une augmentation transitoire légère à modérée des taux sanguins des transaminases, des phosphatases alcalines, ou de la bilirubine est observée respectivement chez 9,2%, 8,1% et 1,8% des patients, en l'absence de progression des métastases hépatiques.

Une augmentation transitoire légère à modérée de la créatininémie est observée chez 7,3% des patients.

EN ASSOCIATION

Les effets indésirables détaillés dans ce paragraphe concernent l'irinotécan.

Aucune influence du cetuximab sur le profil de tolérance de l'irinotécan, et vice versa n'a été mise en évidence. En association avec le cetuximab, d'autres effets indésirables ont été rapportés et étaient ceux attendus avec le cetuximab (comme éruption acnéiforme chez 88% des patients). Par conséquent, pour les effets indésirables de l'irinotécan en association avec le cetuximab, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit.

Les effets indésirables rapportés chez les patients traités par la capécitabine en association avec l'irinotécan, en plus de ceux observés avec la capécitabine en monothérapie ou observés à une fréquence supérieure comparée à la capécitabine en monothérapie sont :

Très fréquents, tous grades : thrombose / embolie ;

Fréquents, tous grades : réaction d'hypersensibilité, ischémie cardiaque / infarctus ;

Fréquents, grades 3 et 4 : neutropénie fébrile.

Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de la capécitabine pour des informations complètes sur les effets indésirables de ce médicament.

Les effets indésirables de grade 3 et de grade 4 rapportés chez les patients traités par la capécitabine en association avec l'irinotécan et le bévacicumab, en plus de ceux observés avec la capécitabine en monothérapie ou observés à une fréquence supérieure comparée à la capécitabine en monothérapie sont :

Fréquents, grades 3 et 4 : neutropénie, thrombose / embolie, hypertension, et ischémie cardiaque / infarctus.

Se référer aux Résumés des Caractéristiques du Produit de la capécitabine et du bévacicumab pour des informations complètes sur les effets indésirables de ces médicaments.

L'hypertension de grade 3 était la principale toxicité significative liée à l'ajout du bévacicumab au bolus CAMPTO/5-FU/FA. De plus, il y a eu une légère augmentation des diarrhées et des

leucopénies d grade 3/4 avec l'association par rapport aux patients recevant le bolus CAMPTO/5-FU/FA seul.

Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du bévacicumab pour les informations relatives aux effets indésirables en association avec ce médicament.

CAMPTO a été étudié en association avec le 5-FU et FA dans le cancer colorectal métastatique. Les données de sécurité issues des essais cliniques démontrent une survenue très fréquente d'effets indésirables de grade 3 ou 4 selon les critères NCI, possiblement ou probablement liés, au sein des classes de systèmes d'organes MedDRA suivants : affections hématologiques et du système lymphatique, affections gastro-intestinales, et affections de la peau et du tissu sous-cutané.

Les effets indésirables suivants sont considérés comme possiblement ou probablement liés à l'administration de CAMPTO et ont été rapportés chez 145 patients traités par CAMPTO en association avec FU/FA administré toutes les 2 semaines à la dose recommandée de 180 mg/m².

Effets indésirables rapportés avec CAMPTO en association (schéma de 180 mg/m² toutes les 2 semaines)		
Classes de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Terme préférentiel
Infections et infestations	Fréquent	Infection
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Thrombocytopénie
	Très fréquent	Neutropénie
	Très fréquent	Anémie
	Fréquent	Neutropénie fébrile
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Diminution de l'appétit
Affections du système nerveux	Très fréquent	Syndrome cholinergique
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée
	Très fréquent	Vomissements
	Très fréquent	Nausées
	Fréquent	Douleur abdominale
	Fréquent	Constipation
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Alopécie (réversible)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Inflammation des muqueuses
	Très fréquent	Asthénie
	Fréquent	Pyrexie
Investigations	Très fréquent	Augmentation des transaminases (ALAT et ASAT)
	Très fréquent	Augmentation de la bilirubine
	Très fréquent	Augmentation des phosphatases alcalines

Description de certains effets indésirables (en association)

Diarrhée sévère

Une diarrhée sévère est observée chez 13,1% des patients qui ont suivi les recommandations de prise en charge de la diarrhée. Une diarrhée sévère est retrouvée dans 3,9% des cycles évaluable.

Nausées et vomissements

Une incidence moindre des nausées et vomissements sévères est observée (respectivement 2,1% et 2,8% des patients).

Constipation

Une constipation relative à CAMPTO et/ou au lopéramide est observée chez 3,4% des patients traités.

Neutropénie

Une neutropénie est observée chez 82,5 % des patients et est sévère (nombre de neutrophiles < 500/mm³) dans 9,8 % des cas. Parmi les cycles évaluable, 67,3 % se compliquent d'une neutropénie <1000/mm³ dont 2,7 % d'une neutropénie < 500/mm³. La récupération totale est en général atteinte dans les 7 à 8 jours.

Fièvre avec neutropénie

Une fièvre accompagnée d'une neutropénie sévère est rapportée chez 3,4 % des patients et dans 0,9 % des cycles. Des épisodes infectieux sont survenus chez environ 2 % des patients (0,5 % des cycles), ont été associés à une neutropénie sévère chez environ 2,1 % des patients (0,5 % des cycles), et ont entraîné 1 décès.

Anémie

Une anémie a été rapportée chez environ 97,2 % des patients (2,1 % avec une hémoglobine < 8 g/dl).

Thrombocytopénie

Une thrombocytopénie (< 100000/mm³) a été observée chez 32,6 % des patients et 21,8 % des cycles. Aucune thrombocytopénie sévère n'a été observée (< 50000 mm³).

Syndrome cholinergique aigu

Un syndrome de type cholinergique aigu, transitoire et sévère est observé chez 1,4 % des patients traités par association.

Asthénie

L'asthénie sévère est observée chez 6,2 % des patients traités par association. Le lien de causalité dû à CAMPTO n'est pas clairement établi.

Fièvre sans infection

Une fièvre isolée non accompagnée d'infection ou de neutropénie sévère est survenue chez 6,2 % des patients traités par association.

Examens biologiques

En association, une élévation sérique transitoire (grade 1 et 2) des ALAT, ASAT, phosphatases alcalines ou bilirubine a été observée chez 15%, 11%, 11% et 10% des patients respectivement, en l'absence de progression des métastases hépatiques. Des grades 3 transitoires ont été observés chez 0%, 0%, 0% et 1% des patients respectivement. Aucun grade 4 n'a été observé.

Dans de très rares cas, une élévation de l'amylase sérique et/ou de la lipase sérique a été rapportée.

De rares cas d'hypokaliémie et d'hyponatrémie principalement liées à une diarrhée et des vomissements ont été rapportés.

AUTRES EFFETS INDESIRABLES RAPPORTES DANS LES ESSAIS CLINIQUES AVEC CAMPTO EN SCHEMA HEBDOMADAIRE

Les effets additionnels suivants liés au médicament ont été rapportés dans les essais cliniques avec irinotécan : douleur, sepsis, affection rectale, candidose gastro-intestinale, hypomagnésémie, rash, signes cutanés, démarche anormale, confusion, céphalée, syncope, rougeur, bradycardie, infection du tractus urinaire, douleur à la poitrine, augmentation des gamma glutamyl transférases, extravasation, syndrome de lyse tumorale, affections cardiovasculaires (angor, arrêt cardiaque, infarctus du myocarde, ischémie myocardique, trouble vasculaire périphérique, trouble vasculaire) et événements thromboemboliques (thrombose artérielle, infarctus cérébral, accident vasculaire cérébral, thrombophlébite profonde, embolies aux extrémités inférieures, embolies pulmonaires, thrombophlébite, thrombose et mort soudaine) (voir rubrique 4.4).

SURVEILLANCE APRES COMMERCIALISATION

Les fréquences issues de la surveillance après commercialisation ne sont pas connues (ne peuvent être estimées sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Terme préférentiel
Infections et infestations	● Colite pseudomembraneuse dont un cas documenté au niveau bactériologique (<i>Clostridium difficile</i>) ● Sepsis
Affections hématologiques et du système lymphatique	● Thrombocytopénie périphérique avec anticorps anti-plaquettaires
Troubles du métabolisme et de la nutrition	● Déshydratation (en raison de la diarrhée et des vomissements) ● Hypovolémie
Affections du système immunitaire	● Réaction d'hypersensibilité ● Réaction anaphylactique
Affections du système nerveux	● Trouble de la parole généralement transitoire en nature, dans certains cas, l'évènement a été attribué au syndrome cholinergique observé pendant ou peu de temps après la perfusion d'irinotécan ● Paresthésie
Affections cardiaques	● Hypertension (pendant ou après la perfusion) ● Collapsus cardio-vasculaire*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	● Pneumopathie interstitielle se présentant comme des infiltrats pulmonaires, peu fréquents pendant la thérapie avec irinotécan ; des effets précoces tels que des dyspnées ont été rapportés (voir rubrique 4.4). ● Dyspnée (voir rubrique 4.4) ● Hoquets
Affections gastro-intestinales	● Obstruction intestinale ● Iléus : des cas d'iléus sans colite préalable ont aussi été rapportés ● Mégacolon ● Hémorragie gastro-intestinale ● Colite, dans certains cas, la colite est compliquée d'ulcération, de saignement, d'un iléus ou d'une infection ● Typhlite ● Colite ischémique ● Colite ulcéraire ● Saignement gastro-intestinal ● Augmentation des enzymes pancréatiques symptomatique ou asymptomatique ● Perforation intestinale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	● Réactions cutanées
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	● Réactions au site de perfusion
Investigations	● Augmentation de l'amylasémie ● Augmentation de la lipase ● Hypokaliémie ● Hyponatrémie principalement liée à la diarrhée et aux vomissements ● Augmentations des taux sériques de transaminases (i.e. ASAT et ALAT) en l'absence de métastases hépatiques progressives très rarement rapportés
Affections musculo-squelettiques et systémiques	● Contraction musculaire ou crampes
Affections du rein et des voies urinaires	● Dysfonctionnement rénal et insuffisance rénale aiguë généralement chez les patients chez qui survient une infection et/ou de volume faible en raison de toxicités gastro-intestinales sévères* ● Insuffisance rénale*
Affections vasculaires	● Hypotension*

*De rares cas d'insuffisance rénale, d'hypotension ou de collapsus cardio-vasculaire ont été observés

chez des patients ayant présenté des épisodes de déshydratation associés à une diarrhée et/ou des vomissements, ou un sepsis.

➤ **lévofolinate de calcium – données issues de la section 4.8 du RCP de ELVORINE, version du 07 avril 2016**

4.8. Effets indésirables

Troubles du système immunitaire

Très rare (<0,01%): réactions allergiques, incluant réactions anaphylactoïdes/anaphylactiques et de l'urticaire.

Troubles psychiatriques

Rare (0,01-0,1%): insomnies, agitation et dépression après de fortes doses.

Troubles gastro-intestinaux

Rare (0,01-0,1%): troubles gastro-intestinaux après de fortes doses.

Troubles neurologiques

Rare (0,01-0,1%): augmentation de la fréquence des crises chez les épileptiques (voir aussi rubrique 4.5).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent (0,1-1%): de la fièvre a été observée après l'administration d'une solution injectable de folinate de calcium.

Thérapie combinée avec le 5-fluorouracile:

Généralement, le profil de sécurité dépend du schéma d'administration de 5-fluorouracile utilisé en raison de l'augmentation des toxicités induites par le 5-fluorouracile:

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquence indéterminée : hyperammoniémie.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très fréquent (>10 %) : insuffisance médullaire incluant des cas fatals.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent (>10 %) : inflammation des muqueuses incluant stomatites et chéilites. Des décès se sont produits à la suite d'inflammation des muqueuses.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent (1-10 %) : érythrodysesthésie palmo-plantaire.

Schéma mensuel:

Affections gastro-intestinales

Très fréquent (>10%): vomissements et nausées

Pas d'augmentation des autres toxicités induites par le 5-fluorouracile (exemple neurotoxicité).

Schéma hebdomadaire:

Affections gastro-intestinales

Très fréquent (> 10%): diarrhées avec un haut grade de toxicité, et déshydratations, pouvant conduire à une hospitalisation, voire même au décès.

oxaliplatine – données issues de la section 4.8 du RCP de OXALIPLATINE
WINTHROP, version du 23 décembre 2016

Les événements indésirables les plus fréquents lors de l'association d'oxaliplatine avec le 5-fluorouracile/acide folinique (5-FU/AF) sont gastro-intestinaux (diarrhées, nausées, vomissements et mucites), hématologiques (neutropénie, thrombopénie) et neurologiques (neuropathie périphérique sensitive aiguë et dose-cumulative).

Globalement, ces événements indésirables ont été plus fréquents et sévères avec oxaliplatine en association avec 5-FU/AF qu'avec 5-FU/AF seul.

Les fréquences présentées dans le tableau ci-dessous sont issues des études cliniques dans le traitement métastatique et le traitement adjuvant (ayant inclus respectivement 416 et 1108 patients dans le bras oxaliplatine + 5-FU/AF) et de l'expérience depuis la mise sur le marché.

Liste récapitulative des effets indésirables

Les fréquences mentionnées dans le tableau ont été définies en utilisant les critères suivants: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$), et de fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

De plus amples informations sont données après le tableau.

Fréquence Système classe- organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Infections et infestation *	Infection	Rhinites, Infection des voies, respiratoires supérieures, Sepsis neutropénique	Sepsis+	
Affections hématologiques et du système lymphatique*	Anémie, Neutropénie, Thrombopénie, Leucopénie, Lymphopénie	Neutropénie fébrile		Thrombopénie immunoallergique, Anémie hémolytique
Affections du système immunitaire*	Allergie/réactions allergiques++			
Troubles du métabolisme et de la nutrition*	Anorexie, Hyperglycémie, Hypokaliémie, Hypernatrémie	Déshydratation, Hypocalcémie	Acidose métabolique	
Affections psychiatriques		Dépression, Insomnie	Nervosité	
Affections du système nerveux*	Neuropathie périphérique sensitive, Troubles sensitifs, Altération du goût, Céphalées	Etourdissements, Névrite motrice, meningisme		Dysarthrie, Syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR) (voir rubrique 4.4)

Fréquence Système classe- organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections oculaires		Conjonctivite, Troubles visuels		Baisse transitoire de l'acuité visuelle, Troubles du champ visuel, Névrite optique, Perte passagère de la vision, réversible à l'arrêt du traitement
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Ototoxicité	Surdité
Affections vasculaires		Hémorrhagies, Bouffées, vasomotrices, Thrombophlébite profonde, Hypertension		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée, Toux, Epistaxis	Hoquet, Embolie pulmonaire		Pneumopathie interstitielle, d'évolution parfois fatale, Fibrose pulmonaire**
Affections gastro-intestinales*	Nausées, Diarrhées, Vomissements, Stomatites /Mucites, Douleurs abdominales, Constipation	Dyspepsie, Reflux gastro-œsophagien, Hémorrhagies gastro-intestinales, Rectorragies	Iléus, Obstruction intestinale	Colites incluant des diarrhées à clostridium difficile, Pancréatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Troubles cutanés, Alopécie	Exfoliation cutanée (c'est-à-dire syndrome main-pied), Rash �ryth�mateux, Rash, Hypersudation, Troubles des phanères		
Affections musculo-squelettiques, et systémiques	Douleurs dorsales	Arthralgies, Douleurs osseuses		
Affections du rein et des voies urinaires		Hématurie, Dysurie, Mictions fréquentes et anormales		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue, Fièvre***, Asthénie, Douleur, Réaction au site d'injection****			
Investigations	Elévation des enzymes hépatiques, Elévation des phosphatases alcalines, Elévation de la bilirubine, Elévation de la LDH, Prise de poids (traitement adjuvant)	Elévation de la créatinine, Perte de poids (traitement métastatique)		

*Voir rubrique détaillée ci-dessous.

****Voir rubrique 4.4**

+ Neutropénies septiques fréquentes, incluant des cas dont l'issue fatale.

++ Réactions allergiques/allergies très fréquentes survenant principalement pendant la perfusion, parfois fatales (réactions allergiques fréquentes telles que éruption cutanée en particulier urticaire, conjonctivite, rhinite). Réactions anaphylactiques ou anaphylactoides fréquentes incluant bronchospasme, angioedème, hypotension, sensation de douleur thoracique, et choc anaphylactique).

L'hypersensibilité retardée a également été rapportée avec l'oxaliplatine et survient des heures voire des jours après la perfusion.

+++ Fièvres très fréquentes, soit d'origine infectieuse (avec ou sans neutropénie fébrile), soit isolées d'origine immunologique.

++++ Réaction au site d'injection incluant douleur locale, rougeur, gonflement et thrombose. L'extravasation peut également provoquer une douleur locale ainsi qu'une inflammation, pouvant être sévère

et entraîner des complications incluant une nécrose, particulièrement lorsque l'oxaliplatine est perfusé par voie veineuse périphérique (voir rubrique. 4.4).

Description de certains effets indésirables

Affections hématologiques et du système lymphatique

Incidence par patient (%), par grade

Oxaliplatine associé au 5-FU/acide folinique 85 mg/m ² toutes les 2 semaines	Traitement métastatique			Traitement adjuvant		
	Tous grades	Grade 3	Grade 4	Tous grades	Grade 3	Grade 4
Anémie	82.2	3	< 1	75.6	0.7	0.1
Neutropénie	71.4	28	14	78.9	28.8	12.3
Thrombopénie	71.6	4	< 1	77.4	1.5	0.2
Neutropénie fébrile	5.0	3.6	1.4	0.7	0.7	0.0

Rare (>1/10000, <1/1000)

Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), incluant des cas d'issue fatale (voir rubrique 4.4).

Expérience depuis la mise sur le marché, de fréquence indéterminée:

Syndrome hémolytique urémique.

Pancytopénie auto-immune.

Infections et infestations

Incidence par patient (%)

Oxaliplatine associé au 5-FU/acide folinique 85 mg/m ² toutes les 2 semaines	Traitement métastatique	Traitement adjuvant
	Tous grades	Tous grades
Sepsis (incluant sepsis neutropénique)	1.5	1.7

Expérience depuis la mise sur le marché de fréquence indéterminée :

- Choc septique, incluant des cas d'issue fatale

Affections du système immunitaire

Incidence des réactions allergiques par patient (%), par grade

Oxaliplatine associé au 5-FU/acide folinique 85 mg/m ² toutes les 2 semaines	Traitement métastatique			Traitement adjuvant		
	Tous grades	Grade 3	Grade 4	Tous grades	Grade 3	Grade 4
Réactions allergiques /allergies	9.1	1	< 1	10.3	2.3	0.6

Affection du système nerveux

La toxicité limitante de l'oxaliplatine est neurologique. Il s'agit essentiellement d'une neuropathie périphérique sensitive caractérisée par des dysesthésies et/ou des paresthésies des extrémités accompagnées ou non de crampes, souvent déclenchées par le froid. Ces symptômes apparaissent jusque chez 95 % des patients traités. La durée de ces symptômes, généralement régressifs entre les cycles de traitement, s'accroît avec la répétition de ceux-ci.

La survenue de douleurs et/ou d'une gêne fonctionnelle nécessite, selon la durée des symptômes, l'ajustement de dose, voire l'arrêt du traitement ([voir rubrique 4.4](#)).

Cette gêne fonctionnelle, qui comprend des difficultés lors de l'exécution de gestes précis, est une conséquence possible de l'atteinte sensitive. Le risque de survenue de symptômes persistants pour une dose cumulée de 850 mg/m² (soit 10 cycles) est d'environ 10 % et de 20 % pour une dose cumulée de 1020 mg/m² (soit 12 cycles).

Dans la majorité des cas, les signes neurologiques et la symptomatologie s'améliorent ou se résolvent totalement à l'arrêt du traitement.

Dans le traitement adjuvant du cancer du colon, 6 mois après l'arrêt du traitement, 87 % des patients n'ont plus de symptômes ou que des symptômes modérés. Après plus de 3 ans de suivi, environ 3 % des patients présentent soit des paresthésies persistantes localisées d'intensité modérée (2,3 %) soit des paresthésies pouvant interférer avec les activités fonctionnelles (0,5 %).

Des manifestations neurosensorielles aiguës ont été rapportées ([voir rubrique 5.3](#)). Elles débutent dans les heures suivant l'administration et surviennent souvent lors d'une exposition au froid. Elles se caractérisent habituellement par des paresthésies transitoires, des dysesthésies ou hypoesthésies. Un syndrome aigu de dysesthésie pharyngolaryngée survient chez 1 % - 2 % des patients et se caractérise par des sensations subjectives de dysphagie ou de dyspnée/ sensation d'étouffement sans signe objectif de détresse respiratoire (sans cyanose, ni hypoxie) ou par laryngospasmes ou bronchospasmes (sans stridor ou sifflement);

Bien que des antihistaminiques et des bronchodilatateurs aient été administrés dans ces situations, cette symptomatologie est rapidement réversible, même en l'absence de tout traitement. L'allongement de la durée de la perfusion dans les cycles suivants favorise la diminution de l'incidence de ce syndrome ([voir rubrique 4.4](#)).

Occasionnellement d'autres symptômes ont pu être observés: contracture de la mâchoire, spasmes musculaires, contractions musculaires involontaires, myoclonies, trouble de la coordination, démarche anormale, ataxie, trouble de l'équilibre, constriction de la gorge ou de la poitrine, oppression, gêne, douleur. De plus, des atteintes des nerfs crâniens peuvent être associées ou survenir isolément tel que ptose des paupières, diplopie, aphonie, dysphonie, enrouement parfois décrit comme une paralysie des cordes vocales, dysesthésie linguale ou une dysarthrie parfois décrite comme une aphasie, une névralgie du trijumeau, douleur faciale, oculaire, diminution de l'acuité visuelle, troubles du champ visuel.

D'autres symptômes neurologiques comme une dysarthrie, la disparition des réflexes ostéotendineux et un signe de Lhermitte ont été rapportés lors de traitement par oxaliplatine. Des cas isolés de névrites optiques ont été rapportés.

Expérience depuis la mise sur le marché, de fréquence indéterminée:
Convulsion.

Troubles cardiaques

Expérience depuis la mise sur le marché, de fréquence indéterminée :

Allongement de l'intervalle QT, qui peut mener à une arythmie ventriculaire, incluant des torsades de pointes, qui peuvent être fatales ([voir rubrique 4.4](#)).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Expérience depuis la mise sur le marché, de fréquence indéterminée :

- Laryngospasme

Affections gastro-intestinales

Oxaliplatine associé au 5-FU/acide folinique 85 mg/m ² toutes les 2 semaines	Incidence par patient (%), par grade					
	Traitement métastatique			Traitement adjuvant		
	Tous grades	Grade 3	Grade 4	Tous grades	Grade 3	Grade 4
Nausées	69.9	8	< 1	73.7	4.8	0.3
Diarrhées	60.8	9	2	56.3	8.3	2.5
Vomissements	49.0	6	1	47.2	5.3	0.5
Mucites/stomatites	39.9	4	< 1	42.1	2.8	0.1

Un traitement préventif et/ou curatif avec des agents antiémétiques puissants est indiqué.

Une déshydratation, un iléus paralytique, une occlusion intestinale, une hypokaliémie, une acidose métabolique et une altération de la fonction rénale peuvent être provoqués par des diarrhées et/ou des vomissements sévères, notamment lorsque l'oxaliplatine est associé au 5-fluorouracile (5-FU) (voir rubrique 4.4).

Expérience depuis la mise sur le marché, de fréquence indéterminée :

Ischémie intestinale, incluant des cas d'issue fatale (voir rubrique 4.4).

Ulcère gastrointestinal et perforation d'ulcère gastrointestinal, qui peuvent être fatals (voir rubrique 4.4)

Affections hépatobiliaires

Très rare (< 1/10 000):

- Syndrome d'obstruction sinusoïdale du foie, également connu sous le nom de maladie veino-occlusive hépatique, ou anomalies histologiques en rapport avec ce type de syndrome, incluant pélioïse hépatique, hyperplasie nodulaire régénérative, fibrose périsinusoïdale. Les manifestations cliniques peuvent se traduire par une hypertension portale et/ou une augmentation des transaminases.

Troubles musculaires et des tissus conjonctifs

Expérience depuis la mise sur le marché, de fréquence indéterminée :

Rhabdomyolyse, incluant des cas d'issue fatale (voir rubrique 4.4).

Affections du rein et des voies urinaires

Très rare (< 1/10 000):

- Nécrose tubulaire aigüe, néphrite interstitielle aigüe et insuffisance rénale aigüe.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Expérience depuis la mise sur le marché, de fréquence indéterminée :

Vascularite d'hypersensibilité.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

L'analyse de tous les patients inclus dans les essais cliniques menés dans le CCRm ayant reçu Vectibix en monothérapie et en association avec une chimiothérapie (n = 2 588) montre que les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les réactions cutanées, observées chez 93 % des patients. Ces réactions correspondent aux effets pharmacologiques de Vectibix, la majorité d'entre elles sont d'intensité légère à modérée, 25 % étant sévères (NCI-CTC grade 3) et moins de 1% engageant le pronostic vital (NCI-CTC grade 4). Pour la prise en charge clinique des réactions cutanées, incluant les recommandations de modifications de posologie, voir rubrique 4.4 du RCP.

Les effets indésirables très fréquemment rapportés chez ≥ 20 % des patients sont des troubles gastrointestinaux [diarrhées (50 %), nausées (41 %), vomissements (27 %), constipation (23%) et douleurs abdominales (23 %)] ; des troubles généraux [fatigue (37%), pyrexie (20%)] ; des troubles du métabolisme et de la nutrition [anorexie (27 %)] ; des infections et infestations [périonyxis (20%)] ; et des affections de la peau et du tissu sous-cutané [rash (45 %), dermatite acnéiforme (39 %), prurit (35 %), érythème (30 %) et sécheresse cutanée (22 %)].

Tableau de synthèse des effets indésirables

Les données du tableau ci-dessous décrivent des effets indésirables rapportés lors des essais cliniques chez des patients atteints d'un CCRm et traités par panitumumab en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie (n = 2588) et des effets indésirables rapportés par notification spontané. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables				
	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Fréquence indéterminée*
Infections et infestations	Périorionyx ¹	Rash pustuleux Cellulite ¹ Infection des voies urinaires Folliculite Infection localisée	Infection oculaire Infection des paupières		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie	Leucopénie			
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité ¹		Réaction anaphylactique ¹	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie Anorexie Hypomagnésémie	Hypocalcémie Déshydratation Hyperglycémie Hypophosphatémie			
Affections psychiatriques	Insomnie	Anxiété			
Affections du système nerveux		Céphalée Sensation vertigineuse			
Affections oculaires	Conjonctivite	Blépharite Croissance des cils Augmentation de la sécrétion lacrymale Hyperhémie oculaire Sécheresse oculaire Prurit oculaire Irritation oculaire	Irritation de la paupière Kératite ¹	Kératite ulcéraire ¹	
Affections cardiaques		Tachycardie	Cyanose		
Affections vasculaires		Thrombose veineuse profonde Hypotension Hypertension Bouffées vasomotrices			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée Toux	Embolie pulmonaire Epistaxis	Bronchospasme Sécheresse nasale		Maladie pulmonaire interstitielle ³
Affections gastro-intestinales	Diarrhées ¹ Nausées Vomissement Douleur abdominale Stomatite Constipation	Hémorragie rectale Bouche sèche Dyspepsie Stomatite aphteuse Chéilite Reflux gastro-oesophagien	Gerçures labiales Lèvres sèches		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Dermatite acnéiforme Rash ^{1,2} Erythème Prurit Sécheresse cutanée Fissures cutanées Acné Alopécie	Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire Ulcères cutanés Croûte Hypertrichose Onychoclasie Affection unguéale Hyperhidrose Dermatite	Angioedème ¹ Hirsutisme Ongle incarné Onycholyse	Nécrose cutanée ¹ Syndrome de Stevens-Johnson ¹ Nécrolyse épidermique toxique ¹	

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables				
	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Fréquence indéterminée*
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Dorsalgie	Extrémités douloureuses			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue Pyrexie Asthénie Inflammation muqueuse Œdème périphérique	Douleur thoracique Douleurs Frissons	Réactions liées à la perfusion ¹		
Investigations	Poids diminué	Magnésium sanguin diminué			

¹ Voir la rubrique ci-dessous « Description des effets indésirables sélectionnés »

² Rash comprend les termes usuels de toxicité cutanée, exfoliation cutanée, rash avec exfoliation, rash papuleux, rash prurigineux, rash érythémateux, rash généralisé, rash maculeux, rash maculo-papuleux, lésions de la peau

³ Voir la rubrique 4.4 du RCP Complications pulmonaires

* La fréquence ne peut pas être estimée d'après les données disponibles

Le profil de tolérance de Vectibix en association avec une chimiothérapie est constitué des effets indésirables rapportés avec Vectibix (en monothérapie) et des toxicités reliées au protocole de chimiothérapie. Aucune toxicité nouvelle ni aggravation de toxicités identifiées antérieurement autre que les effets additifs attendus n'ont été observées. Les réactions cutanées ont été les effets indésirables survenant le plus fréquemment chez les patients recevant le panitumumab en association avec une chimiothérapie. Les autres toxicités qui ont été observées à une fréquence plus élevée qu'avec la monothérapie sont notamment hypomagnésémie, diarrhée et stomatite. Ces toxicités ont rarement nécessité l'arrêt de Vectibix ou de la chimiothérapie.

Description des effets indésirables sélectionnés

Affections gastro-intestinales

Les diarrhées décrites ont été d'intensité légère à modérée. Des diarrhées sévères (NCI-CTC grades 3 et 4) ont été rapportées chez 2 % des patients traités par Vectibix en monothérapie et chez 17 % des patients recevant Vectibix en association avec une chimiothérapie.

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez les patients présentant des diarrhées et une déshydratation (voir rubrique 4.4 du RCP).

Réactions liées à la perfusion

Dans les essais cliniques en monothérapie et en association dans le CCRm (n = 2588), les réactions liées à la perfusion (survenant dans les 24 heures après une perfusion), pouvant inclure des symptômes/signes tels que des frissons, une fièvre ou une dyspnée, ont été rapportés chez environ 4% des patients traités par Vectibix, dont moins de 1% étaient sévères (NCI-CTC grades 3 et 4).

Un cas d'angioedème d'issue fatale a été rapporté chez un patient atteint d'un carcinome métastatique squameux et récurrent de la tête et du cou traité par Vectibix lors d'un essai clinique. Cet événement est survenu lors de la réintroduction du Vectibix, suite à un premier épisode d'angioedème ces deux événements sont survenus plus de 24 heures après l'administration (voir rubriques 4.3 et 4.4 du RCP). Des réactions d'hypersensibilité survenant plus de 24 heures après une perfusion ont aussi été rapportées après commercialisation.

Pour la prise en charge clinique des réactions liées à la perfusion, voir rubrique 4.4 du RCP.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

L'éruption cutanée est apparue le plus fréquemment sur le visage, le haut de la poitrine et le dos, mais

a pu s'étendre aux extrémités. Suite à l'apparition de réactions cutanées et sous-cutanées sévères, des complications infectieuses telles que la septicémie, fatales dans de rares cas, des cellulites infectieuses ainsi que des abcès locaux nécessitant des incisions et un drainage ont été rapportées. Le délai médian d'apparition du premier symptôme de réaction dermatologique a été de 10 jours, et le délai médian de résolution après la dernière dose de Vectibix a été de 28 jours.

L'inflammation périunguéale a été associée à un gonflement des replis cutanés latéraux des orteils et des doigts.

Les réactions dermatologiques (incluant les affections unguéales), observées chez des patients traités par Vectibix ou autres inhibiteurs de l'EGFR, sont connues pour être associées aux effets pharmacologiques du traitement.

Dans l'ensemble des essais cliniques, des réactions cutanées ont été observées chez 93 % des patients recevant Vectibix en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie (n = 2 588). Ces événements se présentaient essentiellement en rash et dermatite acnéiforme et ont été généralement de sévérité légère à modérée. Des réactions cutanées sévères (NCI-CTC grade 3) et des réactions cutanées engageant le pronostic vital (NCI-CTC grade 4) ont été rapportées respectivement chez 34 % et chez moins de 1 % des patients recevant Vectibix en association avec une chimiothérapie (n = 1 536). Des complications infectieuses engageant le pronostic vital ou d'issue fatale, dont la septicémie et la fasciite nécrosante, ont été observées chez des patients traités par Vectibix (voir rubrique 4.4 du RCP). Pour la prise en charge clinique des réactions cutanées, incluant les recommandations de modifications posologiques, voir rubrique 4.4 du RCP.

Des cas rare de nécrose cutanée, de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique (voir section 4.4 du RCP) ont été rapportés après la commercialisation.

Toxicités oculaires

Des cas non graves de kératite ont été rapportés chez 0,2 à 0,7 % des patients au cours des essais cliniques. Des cas graves de kératite et de kératite ulcéraire ont été rarement rapportés après commercialisation (voir rubrique 4.4 du RCP).

Autres populations particulières

Aucune différence globale en termes de tolérance ou d'efficacité n'a été observée chez les patients âgés (≥ 65 ans) traités par Vectibix en monothérapie. Cependant, une incidence plus élevée d'événements indésirables graves a été rapportée chez les patients âgés traités par Vectibix en association avec une chimiothérapie FOLFIRI (45% vs 37%) ou FOLFOX (52% vs 37%) par rapport aux patients traités par chimiothérapie seule (voir rubrique 4.4 du RCP). Les événements indésirables graves dont l'incidence a le plus augmenté ont été les diarrhées chez les patients traités par Vectibix en association avec FOLFOX ou FOLFIRI, et les déshydratations et embolies pulmonaires lorsque les patients étaient traités par Vectibix en association avec FOLFIRI.

La tolérance de Vectibix n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.