

## **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

## **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2012-B-026 Regorafenib**

Stand: Juli 2012

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

### Regorafenib

Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (KRK), die zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien umfassen Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGF-Therapie und eine Anti-EGFR-Therapie.

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

*siehe Übersicht "II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet"*

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen keine Beschlüsse vor.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

*siehe Recherche und Synopse der Evidenz*

Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

nicht angezeigt

[...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.

nicht angezeigt

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Regorafenib L01XE21 Stivarga®	Stivarga ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (KRK), die zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien umfassen Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGF-Therapie und eine Anti-EGFR-Therapie.
5-Fluorouracil L01BC02 (Benda 5-FU®)	Fortgeschrittenes kolorektales Karzinom
Tegafur L01BC03 (UFT®)	UFT ist indiziert zur primären Chemotherapie bei metastasiertem kolorektalem Karzinom, in Kombination mit Calciumfolinat.
Capecitabin L01BC06 (Xeloda®)	Zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms.
Calciumfolinat V03AF03 (Bendafolin®)	In Kombination mit 5-Fluorouracil in der zytotoxischen Therapie – bei fortgeschrittenem oder metastasiertem kolorektalem Karzinom
Oxaliplatin L01XA03 (Oxaliplatin-GRY®)	Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Folinsäure (FA) ist angezeigt zur: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms</li> </ul>
Irinotecan L01XX19 (Irinotesin®)	Zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure bei Patienten ohne vorausgegangene Chemotherapie eines fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung</li> <li>▪ als Monotherapie bei Patienten, die auf ein etabliertes, 5-Fluorouracil enthaltendes Behandlungsregime nicht angesprochen haben.</li> </ul> <p>In Kombination mit Cetuximab zur Behandlung von Patienten mit epidermalemem Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-exprimierendem metastasierten kolorektalem Karzinom (KRAS Wildtyp), deren metastasierte Erkrankung nicht vorbehandelt ist oder nach Versagen einer Irinotecan einschließenden zytotoxischen Therapie.</p>

	<p>In Kombination mit 5-Fluorouracil, Folinsäure und Bevacizumab zur First-Line-Therapie bei Patienten mit metastasiertem Karzinom des Kolons oder Rektums.</p> <p>In Kombination mit Capecitabin mit oder ohne Bevacizumab als Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Dickdarm- oder Mastdarmkrebs.</p>
<p>Mitomycin L01DC03 (Mitomycin 2 medac®)</p>	<p>Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt.</p> <p>Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: fortgeschrittenes kolorektales Karzinom</p>
<p>Bevacizumab L01XC07 (Avastin®)</p>	<p>In Kombination mit einer Chemotherapie auf Fluoropyrimidin-Basis zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom.</p>
<p>Cetuximab L01XC06 (Erbix®)</p>	<p>zur Behandlung des metastasierenden, EGFR (epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor) exprimierenden Kolorektalkarzinoms mit Wildtyp-KRAS-Gen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ in Kombination mit einer Irinotecan-basierter Chemotherapie,</li> <li>▪ als Erstlinienbehandlung in Kombination mit FOLFOX,</li> <li>▪ als Monotherapie bei Patienten, bei denen die Therapie mit Oxaliplatin und Irinotecan versagt hat und die Irinotecan nicht vertragen.</li> </ul>
<p>Panitumumab L01XC08 (Vectibix®)</p>	<p>zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC) mit Wildtyp-KRAS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ in der Erstlinientherapie in Kombination mit FOLFOX.</li> <li>▪ in der Zweitlinientherapie in Kombination mit FOLFIRI bei Patienten, die in der Erstlinientherapie eine Fluoropyrimidinhaltige Chemotherapie erhalten haben (ausgenommen Irinotecan).</li> <li>▪ als Monotherapie nach Versagen von Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-haltigen Chemotherapieregimen.</li> </ul>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

# **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2012-B-026 (Regorafenib)**

Datum: 10.07.2012

Indikation für die Recherche:

metastasiertes kolorektales Karzinom

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Irinotecan, Oxaliplatin, 5-FU, Capecitabin, Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „metastasiertes kolorektales Karzinom“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die Jahre 2007 bis 2012 eingeschränkt und die Recherche am 16.05.2012 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 326 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden 30 Quellen die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

Ergänzend wurde eine Quelle zu möglichen Komparatoren von Regorafenib identifiziert und eingeschlossen (National Horizon Scanning Centre. Regorafenib for metastatic colorectal cancer. August 2011).

Cochrane Reviews	
<p><b>Best et al.</b> <u>Palliative chemotherapy</u> for advanced or metastatic colorectal cancer. Stand: 2008. Cochrane Database of Systematic Reviews <b>2000</b>; (1): CD001545.</p>	<p>Schlussfolgerung der Autoren: "Chemotherapy is effective in prolonging time to disease progression and survival in patients with advanced colorectal cancer. The survival benefit may be underestimated by this meta-analysis, as a proportion of patients in the control arms of some trials received chemotherapy. No age related differences were found in the effectiveness of chemotherapy, but elderly patients were under represented in trials. Treatment toxicity and impact upon quality of life and symptom control have been inadequately assessed in the majority of trials and further research is needed to clarify the palliative benefit of chemotherapy."</p> <p>Anmerkung FBMed: keine näheren Hinweise zur Second-line, Third-line Chemotherapie oder späteren Therapiestadien.</p>
<p><b>Roqué i Figuls et al.</b> <u>Second-line chemotherapy</u> in advanced and metastatic CRC. Cochrane Database of Systematic Reviews <b>2009</b>; (2): CD006875.</p>	<p>Systematischer Review. 7 RCTs eingeschlossen. <u>Second-line Chemotherapie vs. Best Supportive Care</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Second-line Irinotecan Monotherapie zeigt vs. BSC (refraktäre Pateinten nach 5-FU) einen stat. signifikanten Vorteil beim Gesamtüberleben (9,2 Monate vs. 6,5 Monate, p=0,0001).</li></ul> <p><u>Wirksamkeit von Irinotecan-basierenden Therapien</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• In einem RCT nach Vorbehandlung mit First-line 5-FU zeigt Second-line Irinotecan vs. 5-FU statistisch signifikante Überlegenheit im Gesamtüberleben mit einem Median von 10,8 vs. 8,5 Monaten (p=0,03). Irinotecan führte zu signifikant mehr Fälle des neutropenischen Fieber, Erbrechen und Diarrhö. 5-FU führte zur signifikant höheren neurologischen Toxizität (Rougier et al. Randomised trial of Irinotecan versus Fluorouracil by continuous infusion after Fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. Lancet, 1998; 352(9138):1407–12.)</li></ul> <p><u>Wirksamkeit von Oxaliplatin-basierenden Therapien</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• In einem RCT nach Vorbehandlung mit First-line 5-FU zeigen sich keine stat. sign. Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen Irinotecan und FOLFOX4. (Meeting Abstract. Pitot et al. N9841: A randomised phase III equivalence trial of Irinotecan (CPT-11) versus Oxaliplatin/5-Fluorouracil (5FU)/Leucovorin (FOLFOX4) in patients</li></ul>

	<p>with advanced colorectal cancer previously treated with 5FU. J Clin Oncol, 2005. ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No. J Clin Oncol 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings;23:16S (ab 3506).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zusammenfassung der Autoren: „Second-line chemotherapy (irinotecan) showed moderate benefits in overall survival and progression-free survival over Best Supportive Care (BSC) and fluorouracil (5-FU). Fractionated administration has not proven to be more beneficial and is more toxic. Definitive results concerning the benefits and risks of oxaliplatin are pending publication.“</li> </ul>
<p><b>Wagner et al.</b>  <u>Anti-angiogenic therapies</u>  for metastatic colorectal cancer.  Cochrane Database of Systematic Reviews <b>2009</b>;  (3): CD005392.</p>	<p><u>Second-line Therapie mit vs. ohne Bevacizumab</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bevacizumab+FOLFOX4 (nach Vorbehandlung mit 5-FU und Irinotecan) zeigt in einem RCT einen statistisch signifikanten Vorteil beim Gesamtüberleben (HR 0,75; 95% KI 0,63-0,89, p=0,001). Dies korreliert mit dem Anstieg der medianen Überlebensdauer von 10,8 auf 12,9 Monate und Überlebensraten von 43% auf 56%(1 Jahr) und von 15% auf 22% (2 Jahre).</li> <li>Die Behandlung mit Bevacizumab nicht statistisch signifikant unterschiedlich bezüglich der behandlungsbezogenen Mortalität und 60-Tage Mortalität.</li> <li>Statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Therapie ohne Bevacizumab bei folgenden Toxizität-Outcomes: Any adverse events (Grade 3 or 4), Hypertonie (Grade 3 or 4), Blutungen (Grade 3 or 4).</li> </ul>
<b>Systematische Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichte</b>	
<p><b>Cao et al.</b>  A meta-analysis of randomized controlled trials comparing <u>chemotherapy plus bevacizumab</u> with chemotherapy alone in metastatic colorectal cancer.  Int J Colorectal Dis <b>2009</b>;  24 (6): 677-85.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse aus 5 RCTs. Darunter ein RCT zu FOLFOX vs. FOLFOX+Bevacizumab vs. Bevacizumab Monotherapie nach Vorbehandlung mit einem Fluoropyrimidin und Irinotecan (Giantonio et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer. Results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol. 2007;25:1539–1544.)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Statistisch signifikanter Vorteil beim medianen Gesamtüberleben bei Giantonio et al. 2007 für Bevacizumab+FOLFOX mit HR von 0,75 (95% KI: 0,63-0,89).</li> </ul> <p>Anmerkung FBMed: 12,9 Monate vs. 10,8 Monate (FOLFOX) und 10,2 Monate (Bevacizumab) (p=0,001; Angaben aus der Originalpublikation).</p>
<p><b>Clarke et al.</b>  <u>Single-agent irinotecan or FOLFIRI as second-line chemotherapy</u> for advanced colorectal cancer; results of a randomised phase II study (DaVINCI) and meta-analysis.  Eur J Cancer <b>2011</b>; 47 (12): 1826-36.</p>	<p>Phase II RCT (DaVINCI) und ein systematischer Review (mit Meta-Analyse) zum Einsatz von Irinotecan vs. FOLFIRI als Second-line Therapie.</p> <p>Ergebnis des RCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Medianes Gesamtüberleben HR 0,72 (95% KI 0,46-1,12)</li> <li>Diarrhö (Grad 3 oder 4) OR 0,46 (95% KI 0,13-1,67)</li> <li>Alopecia (Grad 2) (aus 2 RCTs) OR 0,28 (95% KI 0,10-0,81)</li> <li>Any Toxicity (Grad 4 oder 4) OR 0,95 (95% KI 0,41-2,23)</li> </ul> <p>Ergebnis der Meta-Analyse aus 3 RCTs: <u>DaVINCI</u>, ein RCT nach Vorbehandlung mit Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin (<u>Graeven et al.</u> A randomised phase II study of irinotecan in combination with 5-FU/FA compared with irinotecan alone as second-line treatment of patients with metastatic colorectal carcinoma. Onkologie 2007; 30(4):169-74) und ein RCT nach einer Vorbehandlung (<u>Seymour et al.</u> Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. Lancet 2007 Jul 14;370(9582):143-52.).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Medianes Gesamtüberleben nach 6 Monaten HR 0,92 (95% KI 0,51-1,67)</li> <li>Diarrhö (Grad 3 oder 4) OR 0,45 (95% KI 0,27-0,75)</li> <li>Alopecia (Grad 2) (aus 2 RCTs) OR 0,28 (95% KI 0,13-0,60)</li> </ul> <p>Anmerkung FBMed: Ergebnisse der Meta-Analyse mit unkontrollierten Studien nicht übernommen.</p>
<p><b>Galfrascoli et al.</b>  Risk/benefit profile of</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse aus 6 RCTs. Darunter ein RCT zu FOLFOX vs. FOLFOX+Bevacizumab vs. Bevacizumab Monotherapie nach Vorbehandlung mit</p>

<p><u>bevacizumab</u> in metastatic colon cancer: a systematic review and meta-analysis. Dig Liver Dis <b>2011</b>; 43 (4): 286-94.</p>	<p>einem Fluoropyrimidin und Irinotecan (Giantonio et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer. Results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol. 2007;25:1539–1544.)          Statistisch signifikanter Vorteil beim medianen Gesamtüberleben bei Giantonio et al. 2007 für Bevacizumab+FOLFOX mit HR von 0,75 (95% KI: 0,63-0,89).</p> <p>Anmerkung FBMed: 12,9 Monate vs. 10,8 Monate (FOLFOX) und 10,2 Monate (Bevacizumab) (p=0,001; Angaben aus der Originalpublikation).</p>
<p><b>Ibrahim et al.</b>  <u>Cetuximab-based therapy</u> for metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of the effect of K-ras mutations. Int J Colorectal Dis <b>2010</b>; 25 (6): 713-21</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse. 10 Studien eingeschlossen, darunter ein RCT zu Cetuximab nach Vorbehandlung (<u>Karapetis et al.</u> 2008 K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med 359:1757–1765)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In der Studie von Karapetis et al. 2008 ein stat. signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben für Cetuximab+BSC vs. BSC (Median 9,5 vs. 4,8 Monate, HR 0,55, 95% KI: 0,41-0,74, p&lt;0,0001).</li> </ul>
<p><b>Ibrahim et al.</b>          Clinical outcome of <u>panitumumab</u> for metastatic colorectal cancer with wild-type KRAS status: a meta-analysis of randomized clinical trials. Med Oncol <b>2011</b>; 28 (Suppl 1): S310-S317.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse. 4 RCTs eingeschlossen, darunter ein zu Panitumumab in der späteren Therapiesequenz und ein RCT in der Second-Line Therapie (<u>Amado et al.</u> Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008;26(10):1626–34; <u>Peeters et al.</u> Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2010; 28(31): 4706–13).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Meta-Analyse aus den oberen 2 RCTs zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied beim Gesamtüberleben.</li> </ul>
<p><b>Lin et al.</b>          Effect of KRAS mutational status in advanced colorectal cancer on the outcomes of <u>anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy</u>: a systematic review and meta-analysis. Clin Colorectal Cancer <b>2011</b>; 10 (1): 63-9.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse. Darunter 4 RCTs (Wild-Typ) nach Vorbehandlung eingeschlossen. Ein RCT zu Panitumumab nach mind. 2 Chemotherapie (<u>Amado et al.</u> Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008;26(10):1626–34), ein RCT zu Cetuximab nach Vorbehandlung (<u>Karapetis et al.</u> 2008 K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med 359:1757–1765), ein RCT zu Cetuximab+Irinotecan vs. Irinotecan Monotherapie nach Fluoropyrimidin+Oxaliplatin Versagen (EPIC Trial, siehe Sobrero et al. 2008) und ein RCT zu Panitumumab in der Second-Line Therapie (<u>Peeters et al.</u> Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2010; 28(31): 4706–13)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Subgruppen Meta-Analyse zur Therapie nach Vorbehandlung (als Second-line Therapie aufgeführt) zeigt keinen stat. sign. Vorteil für die Anti-EGFR Therapie im Gesamtüberleben (OR 0,74, KI: 0,27-2,06).</li> </ul>
<p><b>Liu et al.</b>  <u>Cetuximab-based therapy</u> vs noncetuximab therapy in advanced or metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. Colorectal Dis <b>2010</b>; 12 (5): 399-406.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse. Darunter ein RCT zu Cetuximab+Irinotecan vs. Irinotecan Monotherapie nach Fluoropyrimidin+Oxaliplatin Versagen (<u>Sobrero et al.</u> EPIC: Phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008;26:2311–2319.) und ein RCT zu Cetuximab+BSC vs. BSC nach Versagen von Fluoropyrimidin, Irinotecan und Oxaliplatin (<u>Jonker et al.</u> Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. N Engl J Med. 2007;357:2040–2048.)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Meta-Analyse aus oberen zwei RCTs zeigt einen statistisch signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben für Cetuximab mit HR 0,90 (KI 95%: 0,81-1,00, Heterogenität p=0,056)</li> </ul>
<p><b>Oostendorp et al.</b>          Systematic review of benefits and risks of second-line <u>irinotecan</u></p>	<p>Systematischer Review mit 30 eingeschlossenen Studien (25 Phase II und 5 Phase III Studien). Die Ergebnisse der Studien werden nur für einzelne Studienarme mit Irinotecan-Monotherapie berichtet (kein Vergleich zu Kontrollgruppen berichtet).</p>



<p><u>monotherapy</u> for advanced colorectal cancer. Anticancer Drugs <b>2010</b>; 21 (8): 749-58.</p>	
<p><b>Petrelli et al.</b> <u>Cetuximab and panitumumab</u> in KRAS wild-type colorectal cancer: a meta-analysis. Int J Colorectal Dis <b>2011</b>; 26 (7): 823-33.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse. Von den eingeschlossenen Studien ein RCT zu Cetuximab nach Chemotherapie-Vorbehandlung (<u>Karapetis et al.</u> 2008 K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med 359:1757–1765) und zwei RCTs zu Panitumumab in der Second-line Therapie oder einer späteren Therapiesequenz (<u>Amado et al.</u> Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008;26(10):1626–34.; <u>Peeters et al.</u> Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2010; 28(31): 4706–13).</p> <p>Ergebnisse der Meta-Analyse zu den oberen drei RCTs:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein statistisch signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben für Cetuximab oder Panitumumab (HR 0,78, 95% KI: 0,57-1,06, p=0,11, I<sup>2</sup>=78%).</li> <li>• Anmerkung FBMed: von den drei eingeschlossenen Studien zeigt sich nur in der Studie von Karapetis et al. 2008 ein stat. signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben für Cetuximab+BSC vs. BSC (Median 9,5 vs. 4,8 Monate, HR 0,55, 95% KI: 0,41-0,74, p&lt;0,0001).</li> </ul>
<p><b>Tol et al.</b> <u>Monoclonal antibodies</u> in the treatment of metastatic colorectal cancer: a review. Clin Ther <b>2010</b>; 32 (3): 437-53.</p>	<p>Systematischer Review. Darunter ein RCT zu Cetuximab+Irinotecan vs. Irinotecan Monotherapie nach Fluoropyrimidin+Oxaliplatin Versagen (<u>Sobrero et al.</u> EPIC: Phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008;26:2311-2319.), ein RCT zu Cetuximab+BSC vs. BSC nach Versagen von Fluoropyrimidin+Irinotecan und Oxaliplatin (<u>Jonker et al.</u> Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. N Engl J Med. 2007;357:2040-2048.) und ein RCT zu Panitumumab+BSC vs. BSC nach Versagen von Fluoropyrimidin, Irinotecan und Oxaliplatin (<u>Van Cutsem et al.</u> Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy refractory metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2007;25:1658–1664.) sowie ein RCT zu FOLFOX vs. FOLFOX+Bevacizumab vs. Bevacizumab Monotherapie nach Vorbehandlung mit einem Fluoropyrimidin und Irinotecan (<u>Giantonio et al.</u> Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol. 2007;25:1539–1544.)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein statistisch signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben bei Sobrero et al. 2008.</li> <li>• Statistisch signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben bei Jonker et al. 2007 mit Median 6,1 Monate vs. 4,6 Monate bzw. HR 0,77; 95% KI 0,64 bis 0,92, p=0,005.</li> <li>• Kein statistisch signifikanter Vorteil beim PFS bei van Cutsem et al. 2007 (Anmerkung FBMed: auch kein sign. Unterschied beim Gesamtüberleben).</li> <li>• Statistisch signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben bei Giantonio et al. 2007 für Bevacizumab+FOLFOX mit Median 12,9 Monate vs. 10,8 Monate (FOLFOX) und 10,2 Monate (Bevacizumab) (p=0,001).</li> </ul>
<p><b>Vale et al.</b> Does anti-EGFR therapy improve outcome in advanced colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev <b>2011</b>.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse. Darunter ein RCT zu Panitumumab in der Second-line Therapie (<u>Peeters et al.</u> Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2010; 28(31): 4706–13), ein RCT zu Panitumumab+BSC vs. BSC nach Versagen von Fluoropyrimidin, Irinotecan und Oxaliplatin (<u>Van Cutsem et al.</u> Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy refractory metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2007;25:1658–1664.) und ein RCT zu Cetuximab nach Chemotherapie-</p>

	<p>Vorbehandlung (<a href="#">Karapetis et al. 2008</a> K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med 359:1757–1765)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein statistisch signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben für Panitumumab im RCT von Peeters et al. 2010.</li> <li>• Kein statistisch signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben für Panitumumab bei van Cutsem et al. 2007.</li> <li>• in der Studie von Karapetis et al. 2008 zeigt sich ein stat. signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben für Cetuximab+BSC vs. BSC (Median 9,5 vs. 4,8 Monate, HR 0,55, 95% KI: 0,41-0,74, p&lt;0,0001).</li> <li>• Meta-Analyse zum Gesamtüberleben aus 2 RCTs von Karapetis et al. 2008 und van Cutsem et al. 2007 (als Third-line Therapie aufgeführt) zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil HR = 0,76, 95% KI 0,62–0,92, p = 0,006, I<sup>2</sup>=88%</li> </ul>
<p><b>Welch et al.</b>  <a href="#">Bevacizumab</a> combined with chemotherapy for patients with advanced colorectal cancer: a systematic review.  Ann Oncol <b>2010</b>; 21 (6): 1152-62.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse. Ein RCT zu Bevacizumab+FOLFOX vs. Bevacizumab in der Second-line Therapie (nach Vorbehandlung mit Irinotecan und einem Fluoropyrimidin) eingeschlossen (<a href="#">Giantonio et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol. 2007;25: 1539–1544).</a></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schlussfolgerung der Autoren (Ausschnitt):  “The addition of bevacizumab to fluoropyrimidine-based chemotherapy also improves survival for patients with advanced colorectal cancer receiving second-line therapy if they did not receive bevacizumab as part of their initial treatment.”</li> </ul> <p>Anmerkung FBMed: vgl. Wagner et al. 2009 und Welch et al./CCO 2008.</p>
<p><b>Zhang et al.</b>  Overall and KRAS-specific results of combined cetuximab treatment and chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a meta-analysis.  Int J Colorectal Dis <b>2011</b>; 26 (8): 1025-33.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse. Darunter ein RCT zu Cetuximab+Irinotecan vs. Irinotecan Monotherapie nach Fluoropyrimidin+Oxaliplatin Versagen (<a href="#">Sobrero et al. EPIC: Phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008;26:2311-2319.</a>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein statistisch signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben bei Sobrero et al. 2008.</li> </ul>

RCTs	
	- Keine eingeschlossen

Leitlinien	
<p><b>Schmiegel et al.</b>  S3-Leitlinie "Kolorektales Karzinom". Ergebnisse evidenzbasierter Konsensuskonferenzen am 6./7. Februar 2004 und am 8./9. Juni 2007 (für die Themenkomplexe IV,VI und VII).  Z Gastroenterol <b>2008</b>; 46 1-73.</p> <p>siehe auch:  <b>Schmiegel et al.</b>  S3-Leitlinie "Kolorektales</p>	<p><u>Therapeutisches Vorgehen bei Metastasierung und in der palliativen Situation</u>  <u>Chemotherapieprotokolle in der Zweit- und Drittlinientherapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• „Aufgrund unzureichender Evidenz soll <u>mit Ausnahme</u> der Fluoropyrimidine oder der Gabe von Irinotecan in Kombination mit Cetuximab nach Versagen einer irinotecanhaltigen Therapie <u>keines der oben beschriebenen</u> Therapeutika nach dokumentiertem Progress unter Therapie <u>weiter appliziert</u> werden. Dies gilt auch für Cetuximab und Bevacizumab.“  Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 2, starker Konsens.</li> </ul> <p><u>Aufgeführte Kombinationstherapien in der Zweit- und Drittlinientherapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Irinotecan oder Oxaliplatin + Fluoropyrimidin</li> <li>• Irinotecan + Cetuximab</li> <li>• Oxaliplatin + 5-FU-Folinsäure + Bevacizumab</li> <li>• Mitomycin C + Fluoropyrimidin</li> </ul>

<p>Karzinom" - Aktualisierung 2008. Z Gastroenterol <b>2008</b>; 46 (8): 799-840.</p>	<p><u>Aufgeführte Monotherapie mit biologischen Substanzen in der Drittlinientherapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cetuximab</li> <li>• Panitumumab</li> </ul>
<p><b>ACCC (NL) - Dutch Association of Comprehensive Cancer Centres.</b> Rectal cancer (english version). National evidence-based guideline. Utrecht: Integraal Kankercentrum Nederland, <b>2008</b>.</p> <p><b>ACCC (NL) - Dutch Association of Comprehensive Cancer Centres.</b> Colon cancer (english version). National evidence-based guideline. Utrecht: Integraal Kankercentrum Nederland, <b>2008</b>.</p>	<p>Anmerkung FBMed: keine expliziten Hinweise zur Behandlung nach einer vorangegangenen Chemotherapie.</p>
<p><b>Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)</b> Guidelines for the Management of Colorectal Cancer. <b>2007</b>.</p>	<p>"Palliative treatment using fluoropyrimidines alone or 5FU in combination with oxaliplatin or irinotecan are NICE approved for the treatment of metastatic colorectal cancer." (GoR A)</p>
<p><b>NICE</b> Colorectal cancer. The diagnosis and management of colorectal Cancer. (CG 131) <b>2011</b>.</p> <p>auf der Basis von: <b>NICE</b> Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer. Evidence review. <b>2011</b>.</p> <p>Hinweis: ersetzt die TA93 „Irinotecan, oxaliplatin and raltitrexed for advanced colorectal cancer" Stand: 2005 basierend auf Hind et al. The use of irinotecan, oxaliplatin and raltitrexed</p>	<p><u>Chemotherapy for advanced and metastatic colorectal cancer</u> <u>Oxaliplatin and irinotecan in combination with fluoropyrimidines</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• "When offering multiple chemotherapy drugs to patients with advanced and metastatic colorectal cancer, consider one of the following sequences of chemotherapy unless they are contraindicated: <ul style="list-style-type: none"> <li>- FOLFOX (folinic acid plus fluorouracil plus oxaliplatin) as first-line treatment then single agent irinotecan as second-line treatment <i>or</i></li> <li>- FOLFOX as first-line treatment then FOLFIRI (folinic acid plus fluorouracil plus irinotecan) as second-line treatment <i>or</i></li> <li>- XELOX (capecitabine plus oxaliplatin) as first-line treatment then FOLFIRI (folinic acid plus fluorouracil plus irinotecan) as second-line treatment."</li> </ul> </li> </ul> <p>Verweis der Autoren zu FOLFIRI: "At the time of publication (November 2011), irinotecan did not have UK marketing authorisation for second-line combination therapy. Informed consent should be obtained and documented."</p>

<p>for the treatment of advanced colorectal cancer: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2008;12 (15): iii-162.</p>	
<p><b>NICE</b> Bevacizumab in combination with oxaliplatin and either fluorouracil plus folinic acid or capecitabine for the treatment of metastatic colorectal cancer. (TA 212) <b>2010.</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• “Bevacizumab in combination with oxaliplatin and either fluorouracil plus folinic acid or capecitabine is not recommended for the treatment of metastatic colorectal cancer.”</li> </ul>
<p><b>NICE</b> Colorectal cancer (metastatic) 2nd line - cetuximab, bevacizumab and panitumumab (review) (TA242) <b>2012.</b></p> <p>Hinweis: Ersetzt TA 150 “Cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer following failure of oxaliplatin-containing chemotherapy.” (Stand: 2008) und TA 118 “Bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer.” (Stand: 2007)</p>	<p>Alternativer Titel: “Cetuximab, bevacizumab and panitumumab for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy”</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• “Cetuximab monotherapy or combination chemotherapy is not recommended for the treatment of people with metastatic colorectal cancer that has progressed after first-line chemotherapy.</li> <li>• Bevacizumab in combination with non-oxaliplatin (fluoropyrimidine-based) chemotherapy is not recommended for the treatment of people with metastatic colorectal cancer that has progressed after first-line chemotherapy.</li> <li>• Panitumumab monotherapy is not recommended for the treatment of people with metastatic colorectal cancer that has progressed after first-line chemotherapy.”</li> </ul>
<p><b>NCCN (National Comprehensive Cancer Network)</b> Colon Cancer. Version 3.<b>2012</b></p> <p><b>NCCN (National Comprehensive Cancer Network)</b> Rectal Cancer. Version 3.<b>2012</b></p>	<p><u>Patienten, die für eine intensive Therapie geeignet sind</u> <u>Chemotherapie bei fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung</u> <u>Initiale Vorbehandlung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Therapieoptionen nach erster Progression     ➔ nach zweiter Progression</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Nach Vorbehandlung mit FOLFOX±Bevacizumab oder CapeOX±Bevacizumab oder FOLFIRI±Panitumumab (GoR 2A):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- FOLFIRI oder</li> <li>- Irinotecan     ➔ Irinotecan+(Cetuximab oder Panitumumab) (nur für KRAS-Wildtyp)</li> <li>- FOLFIRI+(Cetuximab oder Panitumumab) (nur für KRAS-Wildtyp) oder</li> <li>- Irinotecan+(Cetuximab oder Panitumumab) (nur für KRAS-Wildtyp)     ➔ Klinische Studie oder Best Supportive Care</li> </ul> </li> <li>• <u>Nach Vorbehandlung mit FOLFIRI+ Bevacizumab oder FOLFIRI±(Cetuximab oder Panitumumab) (GoR 2A):</u></li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- FOLFOX oder CapeOX → Irinotecan+(Cetuximab oder Panitumumab), bei Patienten, die die Kombination nicht vertragen, kann eine Monotherapie mit Cetuximab oder Panitumumab (nur für KRAS-Wildtyp)</li> <li>- Irinotecan+(Cetuximab oder Panitumumab), bei Patienten, die die Kombination nicht vertragen, kann eine Monotherapie mit Cetuximab oder Panitumumab (nur für KRAS-Wildtyp) → FOLFOX oder CapeOX</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Nach Vorbehandlung mit 5-FU/Folinsäure oder Capecitabin± Bevacizumab (GoR 2A):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- FOLFOX oder CapeOX → Irinotecan -&gt; Irinotecan+(Cetuximab oder Panitumumab), bei Patienten, die die Kombination nicht vertragen, kann eine Monotherapie mit Cetuximab oder Panitumumab (nur für KRAS-Wildtyp)</li> <li>- Irinotecan±Oxaliplatin <i>oder</i></li> <li>- FOLFIRI → Irinotecan+(Cetuximab oder Panitumumab), bei Patienten, die die Kombination nicht vertragen, kann eine Monotherapie mit Cetuximab oder Panitumumab (nur für KRAS-Wildtyp)</li> </ul> </li> <li>• <u>Nach Vorbehandlung mit FOLFOXIRI:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Irinotecan+(Cetuximab oder Panitumumab) (nur für KRAS-Wildtyp), bei Patienten, die die Kombination nicht vertragen, kann eine Monotherapie mit Cetuximab oder Panitumumab (nur für KRAS-Wildtyp) erwogen werden. (GoR 2B)</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Patienten, die für eine intensive Therapie geeignet sind</u> Initiale Therapie: 5-FU+Folsäure oder Capecitabin±Bevacizumab (GoR 2A) ODER Cetuximab (nur für KRAS-Wildtyp) (GoR 2B) ODER Panitumumab (nur für KRAS-Wildtyp) (GoR 2B)</p> <p>Nach erster Progression: bei Verbesserung des funktionalen Status -&gt; Fortführung der initialen Therapie keine Verbesserung des funktionalen Status -&gt; Best Supportive Care</p> <p>Anmerkung FBMed: identische Empfehlungen in der „Colon Cancer“- und „Rectal Cancer“-Leitlinie.</p>
<p><b>SIGN</b> Diagnostic and management of colorectal cancer. <b>2011</b></p>	<p><u>Management der Patienten mit dem kolorektalen Karzinom</u> <u>Second-line Chemotherapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• “Second line chemotherapy should be considered for patients with metastatic colorectal cancer with good performance status and adequate organ function.” (GoR: A)</li> <li>• “Irinotecan should be used as second line therapy following first line oxaliplatin (or vice versa).” (GoR: A)</li> </ul> <p>Hintergrundtext: “Decisions regarding second line therapy for patients with metastatic colorectal cancer depend on patient symptoms, overall fitness and previous chemotherapy exposure. In patients with metastatic colorectal cancer previously treated with 5-FU, irinotecan has been found to improve overall survival by approximately two months compared to best supportive care. Tumour-related symptoms and pain-free survival were significantly better, although there was a higher incidence of neutropaenia, nausea, vomiting and diarrhoea. Irinotecan has also been shown to improve overall survival by approximately two months compared to 5-FU. Irinotecan is sometimes used as part of second line combination therapy, but this is currently an unlicensed use. The addition of oxaliplatin to 5-FU improves response rate compared to 5-FU alone in patients previously treated with 5-FU/leucovorin/Irinotecan.”</p>

	<p><u>Biologische Therapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• “Cetuximab should be considered in combination with 5-FU/leucovorin/oxaliplatin or 5-FU/leucovorin/irinotecan chemotherapy for patients with unresectable liver metastases if patients fulfil the SMC criteria. The use of cetuximab in combination with oxaliplatin and capecitabine cannot currently be recommended.” (GoR: B)</li> </ul>
<p><b>Van Cutsem et al. / ESMO</b> Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. Annals of Oncology <b>2010</b>; 21 (Suppl 5): v93–v97.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• “Second-line chemotherapy should be proposed for patients with good performance status and adequate organ function.</li> <li>• In patients refractory to a fluoropyrimidine in monotherapy, second-line treatment must consist of a combination with oxaliplatin or irinotecan.</li> <li>• In patients refractory to FOLFOX or CAPOX, an irinotecan-based regimen is proposed in the second-line treatment. Irinotecan monotherapy (350 mg/m<sup>2</sup> q3weeks) and FOLFIRI are options. There is no strong evidence that 5-FU significantly increases the activity of irinotecan in this setting, but there are clear safety advantages of the FOLFIRI regimen, compared with irinotecan monotherapy. In patients refractory to FOLFIRI, FOLFOX or CAPOX is proposed as second-line treatment [I, B].</li> <li>• Bevacizumab, an anti-VEGF antibody, should be considered in patients with metastatic CRC, as it increases the activity of an active cytotoxic regimen. It increases the survival, progression-free survival and response rate in first-line treatment in combination with 5-FU/LV/irinotecan and in combination with 5-FU/LV or capecitabine alone [I, B]. Bevacizumab improves also the survival and progression-free survival in combination with FOLFOX in second-line treatment [I, B].</li> <li>• There is no strong evidence for postprogression continuation of bevacizumab. Bevacizumab is usually continued in combination with a cytotoxic agent (fluoropyrimidine alone 6 oxaliplatin or irinotecan) until progression, toxicity or until the metastases are resectable.</li> <li>• The anti-EGFR antibodies cetuximab and panitumumab are active as single agent in chemorefractory metastatic CRC. The activity of the anti-EGFR antibodies is confined to KRAS wildtype tumours [I, B].</li> <li>• It has been shown that cetuximab improves the survival of chemorefractory patients compared with best supportive care (BSC) [I, B]. Panitumumab improves the progression-free survival compared with BSC in chemorefractory metastatic KRAS wild-type CRC [I, B]. The panitumumab trial did not show a survival difference due to the cross-over design of the trial. The combination of cetuximab with irinotecan is more active than cetuximab monotherapy in chemorefractory patients [II, A].</li> <li>• Cetuximab increases the activity of a cytotoxic doublet in the first-line treatment in KRAS wild-type patients. A survival, progression-free survival and response rate advantage has been demonstrated for the combination FOLFIRI/cetuximab compared with FOLFIRI alone in the first-line treatment of KRAS wild-type patients [I, B]. An improved response rate and progression-free survival of the combination of FOLFOX and cetuximab in KRAS wild-type patients has been reported, but not consistently confirmed in first-line treatment.</li> <li>• The progression-free survival and response rate were improved for the combination cetuximab/irinotecan compared with irinotecan alone in the second-line treatment of metastatic CRC [I, B].</li> <li>• The panitumumab studies in first- and second-line treatment of KRAS wild-type metastatic CRC also showed an increased progression-free survival for panitumumab when combined with FOLFOX in first-line treatment and an increased response rate and progression-free survival when combined with FOLFIRI in second-line treatment. No survival advantage has been shown in these trials [I, B].</li> <li>• The anti-EGFR antibodies should not be combined with bevacizumab [I, B].</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>The activity of the anti-EGFR antibodies is confined to KRAS wild-type tumours and they should not be used in KRAS mutant CRC [I, B].”</li> </ul>
<b>Welch et al. / Cancer Care Ontario (CCO)</b> The Role of Bevacizumab (Avastin®) Combined With Chemotherapy in the Treatment of Patients With Advanced Colorectal Cancer: Guideline Recommendations. <b>2008.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>“The addition of bevacizumab to fluoropyrimidine-based chemotherapy is also recommended for patients with advanced colorectal cancer receiving second-line therapy if they did not receive bevacizumab as part of their initial treatment.</li> <li>The role of continuing bevacizumab after disease progression on a bevacizumab-containing regimen is not clear due to the absence of evidence. Therefore, the continuation of bevacizumab in patients who have progressed on this therapy cannot currently be recommended outside of clinical trials.”</li> </ul> <p>Second line Behandlungsoptionen beim fortgeschrittenen Kolorektalkarzinom:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>FOLFOX ± Bevacizumab nach First-line FOLFIRI</li> <li>FOLFIRI ± Bevacizumab nach First-line FOLFOX</li> <li>Irinotecan</li> </ul>

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren	
<b>National Horizon Scanning Centre</b> Regorafenib for metastatic colorectal cancer. <b>August 2011.</b>	<p>“First line chemotherapy options include:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Oxaliplatin plus 5FU/FA (FOLFOX).</li> <li>Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX).</li> <li>Irinotecan plus 5FU/FA (FOLFIRI).</li> <li>5FU plus folinic acid (5FU/FA).</li> <li>Oral analogues of 5FU (capecitabine and tegafur with uracil).</li> <li>Raltitrexed for palliation of advanced colorectal cancer when 5FU/FA cannot be used (not recommended by NICE).</li> <li>Irinotecan plus capecitabine (XELIRI).</li> </ul> <p>Second line chemotherapy options include:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Irinotecan.</li> <li>FOLFOX.</li> <li>FOLFOX and irinotecan.</li> <li>XELIRI.</li> <li>XELOX.</li> </ul> <p>Third line chemotherapy options include:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Panitumumab as monotherapy in EGFR-expressing non-mutated KRAS metastatic colorectal cancer.</li> </ul> <p>Cetuximab, in combination with irinotecan, is licensed for first or second line treatment in patients with tumours expressing epidermal growth factor receptor (not recommended by NICE). Although not licensed for this indication, bevacizumab may also be used in combination with a second line chemotherapy regimen (not recommended by NICE).”</p>

#### Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Medline (Pub Med) am 16.05.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "colorectal neoplasms"[MeSH Terms]	130262
#2	Search (((((((("cancer"[Title]) OR "cancers"[Title]) OR "tumor"[Title]) OR "tumors"[Title]) OR "tumour"[Title]) OR "tumours"[Title]) OR "neoplasm"[Title]) OR "neoplasms"[Title]) OR "carcinoma"[Title]) OR carcinoma*[Title]) OR "adenocarcinoma"[Title]) OR adenocarcinoma*[Title]	1137943
#3	Search (((("colorectal"[Title]) OR "rectal"[Title]) OR "rectum"[Title]) OR "colon"[Title]) OR "bowel"[Title]) OR "large intestine"[Title]	151870

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#4	Search (#2) AND #3	75102
#5	Search (#1) OR #4	138985
#6	Search ("colorectal neoplasms/drug therapy"[MeSH Terms]) OR "colorectal surgery/therapy"[MeSH Terms]	16785
#7	Search (((therapy[Title/Abstract]) OR therapeutic[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR treatment[Title/Abstract]) OR treatments[Title/Abstract]	3582895
#8	Search (#6) OR #7	3588700
#9	Search (#5) AND #8	47364
#10	Search "colorectal neoplasms/secondary"[MeSH Terms]	1436
#11	Search "neoplasm metastasis"[MeSH Terms]	140263
#12	Search ((((((metastat*[Title/Abstract]) OR metastas*[Title/Abstract]) OR advanced[Title/Abstract]) OR recurrent[Title/Abstract]) OR non resectable[Title/Abstract]) OR non-resectable[Title/Abstract])	620187
#13	Search ((#10) OR #11) OR #12	676881
#14	Search ((#5) AND #8) AND #13	19583
#15	Search HTA[Title/Abstract]	1151
#16	Search (technology[Title/Abstract]) AND report[Title/Abstract]	8266
#17	Search (technology[Title/Abstract]) AND assessment[Title/Abstract]	11064
#18	Search (meta[Title/Abstract]) AND analysis[Title/Abstract]	38890
#19	Search (meta[Title/Abstract]) AND analyt*[Title/Abstract]	3376
#20	Search (((meta-analyt*[Title/Abstract]) OR meta-analysis[Title/Abstract]) OR "metaanalysis"[Title/Abstract]) OR metaanalyt*[Title/Abstract]	37654
#21	Search (systematic[Title/Abstract]) AND review[Title/Abstract]	42436
#22	Search ((((((#15) OR #16) OR #17) OR #18) OR #19) OR #20) OR #21	92181
#23	Search (#14) AND #22	277
#24	Search ((#5) AND #8) AND #13 Filters: Meta-Analysis	140
#25	Search ((#5) AND #8) AND #13 Filters: Meta-Analysis; Technical Report	141
#26	Search (#23) OR #25	325
#30	Search (#23) OR #25 Filters: Publication date from 2007/01/01 to 2012/12/31	197

Cochrane Library am 16.05.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor Colorectal Neoplasms explode all trees	4297
#2	(cancer*):ti or (tumor*):ti or (tumour*):ti or (neoplasm*):ti or (carcinoma*):ti	45979
#3	(adenocarcinoma*):ti	503
#4	(colorectal):ti or (colon):ti or (rectum):ti or (rectal):ti or (bowel):ti	9282
#5	(large intestine):ti	46
#6	(#2 OR #3)	46434
#7	(#4 OR #5)	9325
#8	(#6 AND #7)	4887
#9	(#1 OR #8)	6400
#10	MeSH descriptor Colorectal Neoplasms explode all trees with qualifier: DT	1368



Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#11	MeSH descriptor Colorectal Neoplasms explode all trees with qualifier: TH	354
#12	(therapy):ti,ab,kw or (therapeutic):ti,ab,kw or (therapies):ti,ab,kw or *therapy:ti,ab,kw or (treatment*):ti,ab,kw	426921
#13	(#10 OR #11 OR #12)	426921
#14	(#9 AND #13)	4039
#15	MeSH descriptor Colorectal Neoplasms explode all trees with qualifier: SC	50
#16	MeSH descriptor Neoplasm Metastasis explode all trees	3276
#17	(metastat*):ti,ab,kw or (metastas*):ti,ab,kw or (advanced):ti,ab,kw or (recurrent):ti,ab,kw or (non resectable):ti,ab,kw	36150
#18	(non-resectable):ti,ab,kw	72
#19	(#15 OR #16 OR #17 OR #18)	36207
#20	(#14 AND #19)	1950
#21	(#20), from 2007 to 2012	541

Cochrane Reviews [35] | Other Reviews [54] | Trials [404] | Methods Studies [6] | Technology Assessments [21] | Economic Evaluations [21] | Cochrane Groups [0]

#21: 21 Cochrane Reviews, 9 Other Reviews, 17 Technology Assessments in Datenbank importiert

Leitlinien-Recherche

Medline (PubMed) am 14.05.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#2	Search "colorectal neoplasms"[MeSH Terms]	130191
#3	Search (colorectal or bowel or colon or rectum or rectal) and (cancer or tumor or tumors or tumour or tomours or carcinoma or carcinomas or adenocarcinoma or adenocarcinomas or adenoma or neoplasm or neoplasms)	206772
#4	Search (#2) OR #3	222364
#5	Search guideline[Title]	6164
#9	Search #4 Filters: Publication date from 2007/01/01 to 2012/12/31	61104
#10	Search #4 Filters: Publication date from 2007/01/01 to 2012/12/31; Practice Guideline	122
#11	Search (#5) AND #9	52
#12	Search (#10) OR #11	159

#12 – 64 Leitlinien in die Datenbank importiert

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC, TRIP und DAHTA per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Begriffen Kolorektalkarzinom, Rektumkarzinom, Kolonkarzinom, Darmkrebs, Colorectal Cancer, Bowel Cancer, colon cancer, rectum cancer in verschiedenen Variationen gesucht.

Insgesamt wurden 326 Dokumente durch die Recherche gefunden.

---

## Literatur:

**Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland.** Guidelines for the management of colorectal cancer. London (UK): Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland, 2007.

[http://www.acpghi.org.uk/assets/documents/COLO\\_guides.pdf](http://www.acpghi.org.uk/assets/documents/COLO_guides.pdf), Zugriff am 14.05.2012.

**Best L, Simmonds P, Baughan C, Buchanan R, Davis C, Fentiman I, George S, Gosney M, Northover J, Williams C, Collaboration Colorectal Meta analysis.** Palliative chemotherapy for advanced or metastatic colorectal cancer. Stand: 2008. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000; (1): CD001545.

**Cao Y, Tan A, Gao F, Liu L, Liao C, Mo Z.** A meta-analysis of randomized controlled trials comparing chemotherapy plus bevacizumab with chemotherapy alone in metastatic colorectal cancer. Int J Colorectal Dis 2009; 24 (6): 677-85.

**Clarke SJ, Yip S, Brown C, van Hazel GA, Ransom DT, Goldstein D, Jeffrey GM, Tebbutt NC, Buck M, Lowenthal RM, Boland A, GebSKI V, ZalcbERG J, Simes RJ.** Single-agent irinotecan or FOLFIRI as second-line chemotherapy for advanced colorectal cancer; results of a randomised phase II study (DaVINCI) and meta-analysis [corrected]. Eur J Cancer 2011; 47 (12): 1826-36.

**Dutch Association of Comprehensive Cancer Centres (ACCC-NL).** Colon Cancer. Utrecht: Integraal Kankercentrum Nederland, 2008. <http://www.oncoline.nl/coloncancer>, [http://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&richtlijn\\_id=598](http://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&richtlijn_id=598), Zugriff am 11.05.2012.

**Dutch Association of Comprehensive Cancer Centres (ACCC-NL).** Rectal cancer (english version). National evidence-based guideline. Utrecht: Integraal Kankercentrum Nederland, 2008. [http://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&id=28108&richtlijn\\_id=615&tab=1](http://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&id=28108&richtlijn_id=615&tab=1), Zugriff am 11.05.2012.

**Galfrascoli E, Piva S, Cinquini M, Rossi A, La VN, Bramati A, Moretti A, Manazza A, Damia G, Torri V, Muserra G, Farina G, Garassino MC.** Risk/benefit profile of bevacizumab in metastatic colon cancer: a systematic review and meta-analysis. Dig Liver Dis 2011; 43 (4): 286-94.

**Ibrahim EM, Zekri JM, Bin Sadiq BM.** Cetuximab-based therapy for metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of the effect of K-ras mutations. Int J Colorectal Dis 2010; 25 (6): 713-21.

**Ibrahim EM, Abouelkhair KM.** Clinical outcome of panitumumab for metastatic colorectal cancer with wild-type KRAS status: a meta-analysis of randomized clinical trials. Med Oncol 2011; 28 (Suppl 1): S310-S317.

**Lin AY, Buckley NS, Lu AT, Kouzminova NB, Salpeter SR.** Effect of KRAS mutational status in advanced colorectal cancer on the outcomes of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy: a systematic review and meta-analysis. Clin Colorectal Cancer 2011; 10 (1): 63-9.

**Liu L, Cao Y, Tan A, Liao C, Mo Z, Gao F.** Cetuximab-based therapy vs noncetuximab therapy in advanced or metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. Colorectal Dis 2010; 12 (5): 399-406.

**National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Colon Cancer. Vers. 3.2012. Fort Washington, PA: NCCN, 2012. [https://subscriptions.nccn.org/gi\\_login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colorectal.pdf](https://subscriptions.nccn.org/gi_login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colorectal.pdf), Zugriff am 14.05.2012.

**National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Rectal cancer. Vers. 3.2012. Fort Washington, PA: NCCN, 2012. [https://subscriptions.nccn.org/gi\\_login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/rectal.pdf](https://subscriptions.nccn.org/gi_login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf), Zugriff am 14.05.2012.

**National Horizon Scanning Centre.** Regorafenib for metastatic colorectal cancer. Stand August 2011. Birmingham: NHSC, 2011. <http://www.nhsc-healthhorizons.org.uk/files/downloads/1630/2075.58eb294f.Regorafenib.pdf>, Zugriff am 09.07.2012.

**National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).** Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer. Stand November 2011. London: NICE, 2011. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13597/56957/56957.pdf>, Zugriff am 11.05.2012.

**National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).** Colorectal cancer: The diagnosis and management of colorectal cancer. Evidence Review. London: NICE, 2011. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13597/57047/57047.pdf>, Zugriff am 11.05.2012.

**National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).** Bevacizumab in combination with oxaliplatin and either fluorouracil plus folinic acid or capecitabine for the treatment of metastatic colorectal cancer. London: NICE, 2010. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13291/52091/52091.pdf>, Zugriff am 14.05.2012.

**National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).** Cetuximab, bevacizumab and panitumumab for the treatment of metastatic colorectal cancer after firstline chemotherapy Cetuximab (monotherapy or combination chemotherapy). Bevacizumab (in combination with non-oxaliplatin chemotherapy) and panitumumab (monotherapy) for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy (review of technology appraisal 150 and part review of technology appraisal guidance 118) Stand: Januar 2012. London: NICE, 2012. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13651/57924/57924.pdf>, Zugriff am 16.05.2012.

**Oostendorp LJ, Stalmeier PF, Pasker-de Jong PC, Van der Graaf WT, Ottevanger PB.** Systematic review of benefits and risks of second-line irinotecan monotherapy for advanced colorectal cancer. *Anticancer Drugs* 2010; 21 (8): 749-58

**Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Barni S.** Cetuximab and panitumumab in KRAS wild-type colorectal cancer: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26 (7): 823-33.

**Roqué I Figuls M, Solà I, Martin RM, López JJ, Bonfill C, X.** Second-line chemotherapy in advanced and metastatic CRC. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; (2): CD006875.

**Schmiegel W, Pox C, Reinacher-Schick A, Adler G, Fleig W, Fölsch UR, Frühmorgen P, Graeven U, Hohenberger W, Holstege A, Junginger T, Kopp I, Kühlbacher T, Porschen R, Propping P, Riemann J-F, Rödel C, Sauer R, Sauerbruch T, Schmitt W, Schmoll HJ, Zeitz M, Selbmann HK.** S3 Leitlinie "Kolorektales Karzinom". Ergebnisse evidenzbasierter Konsensuskonferenzen am 6./7. Februar 2004 und am 8./9. Juni 2007 (für die Themenkomplexe IV,VI und VII). *Z Gastroenterol* 2008; 46: 1-73.

**Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, Graeven U, Heinemann V, Porschen R, Riemann J, Rodel C, Sauer R, Wieser M, Schmitt W, Schmoll HJ, Seufferlein T, Kopp I, Pox C.** S3-Leitlinie "Kolorektales Karzinom" - Aktualisierung 2008. *Z Gastroenterol* 2008; 46 (8): 799-840.

**Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Diagnosis and management of colorectal cancer. Edinburgh: SIGN, 2011. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign126.pdf>, Zugriff am 11.05.2012.

**Tol J, Punt CJ.** Monoclonal antibodies in the treatment of metastatic colorectal cancer: a review. *Clin Ther* 2010; 32 (3): 437-53.

**Vale CL, Tierney JF, Fisher D, Adams RA, Kaplan R, Maughan TS, Parmar MK, Meade AM.** Does anti-EGFR therapy improve outcome in advanced colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2011: doi:10.1016/j.ctrv.2011.11.002.

**Van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A.** Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl 5): v93-v97.

**Wagner AD, Arnold D, Grothey Axel AG, Haerting J, Unverzagt S.** Anti-angiogenic therapies for metastatic colorectal cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009; (3): CD005392.

**Welch S, Kocha W, Rumble RB, Spithoff K, Maroun J, Gastrointestinal Cancer Disease Site Group.** The role of bevacizumab (Avastin) combined with chemotherapy in the treatment of patients with advanced colorectal cancer: a clinical practice guideline. Toronto (ON): Cancer Care Ontario (CCO), 2008.  
<http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc2-25f.pdf>, Zugriff am 11.05.2012.

**Welch S, Spithoff K, Rumble RB, Maroun J.** Bevacizumab combined with chemotherapy for patients with advanced colorectal cancer: a systematic review. Ann Oncol 2010; 21 (6): 1152-62.

**Zhang L, Ma L, Zhou Q.** Overall and KRAS-specific results of combined cetuximab treatment and chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. Int J Colorectal Dis 2011; 26 (8): 1025-33.