

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

**und**

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

**Vorgang: 2015-B-134 Trifluridin/Tipiracil**

Stand: Oktober 2015

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

[Firmenadresse]

**zur Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms (mCRC) bei Erwachsenen, welche bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder nicht für diese geeignet sind, wie Fluoropyrimidin- Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, sowie Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Therapien**

### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

<p>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p>	<p><i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.</i></p>
<p>Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p>	<p>chirurgische Resektion (neoadjuvante) Radio(-Chemo)therapie Radiofrequenz-Ablation/ [Hochfrequenz-]Thermoablation</p>
<p>Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beschluss vom 15. August 2013 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Aflibercept</li> <li>• Beschluss vom 20. März 2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Regorafenib</li> <li>• Abnahme des Abschlussberichts zum Qualitätssicherungsverfahren Kolorektales Karzinom der Institution nach §137a SGB V, Beschluss vom 15.12.2011</li> <li>• Abschlussbericht Beratungsverfahren nach § 137c SGB V (Krankenhausbehandlung): Protonentherapie bei Lebermetastasen, 07.04.2011</li> <li>• Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (Protonentherapie bei Lebermetastasen), Beschluss vom 20.01.2011</li> <li>• Aufhebung der Anlage XI der Arzneimittel-Richtlinie (Abschnitt N Verordnung besonderer Arzneimittel) wegen Aufhebung des § 73d SGB V mit Inkrafttreten des AMNOG, Beschluss 20.01.2011</li> <li>• Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XI–Besondere Arzneimittel nach § 73d SGB V bei der Behandlung des vorbehandelten, metastasierten Kolorektalkarzinoms: Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab, Beschluss vom 17.09.2009</li> <li>• Richtlinien Methoden Krankenhausbehandlung (Protonentherapie beim Rektumkarzinom), Beschluss vom 18.10.2007</li> <li>• Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Anlage B „Nicht anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“ der Richtlinie zur</li> </ul>

	Bewertung medizinischer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (BUB-Richtlinie) – 42. Hyperthermie
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche.</i>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/ Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Trifluridine/ Tipiracil	<u>Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u> Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms (mCRC) bei Erwachsenen, welche bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder nicht für diese geeignet sind, wie Fluoropyrimidin- Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, sowie Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Therapien
5-Fluorouracil L01BC02 (Benda 5-FU®)	Fortgeschrittenes kolorektales Karzinom [...] Bezüglich der Anwendung 5-Fluorouracil enthaltender Protokolle in Kombination mit neueren Chemotherapeutika (z. B. Oxaliplatin, Irinotecan) wird auf die Fachliteratur verwiesen. [...]
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 – als adjuvante Chemotherapie des Kolonkarzinoms Stadium III (T1–4 N1–2) nach vorausgegangener kurativer Resektion des Primärtumors
Mitomycin L01DC03	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: fortgeschrittenes kolorektales Karzinom

(generisch, z.B. Mitomycin medac)	
Oxaliplatin L01XA03 (Oxaliplatin-bendalis®)	Oxaliplatin wird in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure angewendet – zur adjuvanten Behandlung eines Kolonkarzinoms des Stadiums III (Dukes C) nach vollständiger Entfernung des primären Tumors, – zur Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms
Irinotecan L01XX19 (z.B. Irinotecan HCl-ratiopharm®)	Irinotecan HCl-ratiopharm® wird zur Behandlung von metastasiertem Dickdarm-/Mastdarmkrebs angewendet: – in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure bei erwachsenen Patienten ohne vorausgegangene Chemotherapie im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung. – als <b>Monotherapie</b> bei erwachsenen Patienten, die auf eine Vorbehandlung mit einem <b>5-Fluorouracil enthaltenden Regime nicht angesprochen</b> haben. – in <b>Kombination mit Cetuximab</b> wird Irinotecan HCl-ratiopharm® bei erwachsenen Patienten mit EGFR (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)-exprimierendem, metastasiertem Dickdarm-/Mastdarmkrebs mit KRAS-Wildtyp angewendet, deren metastasierte Erkrankung nicht vorbehandelt ist oder die auf eine <b>vorangegangene Irinotecan-haltige Chemotherapie nicht mehr ansprechen</b> . – in Kombination mit Bevacizumab, 5-Fluoro-uracil und Folinsäure wird Irinotecan HCl-ratiopharm® als Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Dickdarm- oder Mastdarmkrebs angewendet. – in Kombination mit Capecitabin mit oder ohne Bevacizumab wird Irinotecan HCl-ratiopharmals Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Dickdarm- oder Mastdarmkrebs angewendet.
<b>VEGF-Antikörper</b>	
Bevacizumab L01XC07 (Avastin®)	Bevacizumab wird in Kombination mit einer Chemotherapie auf Fluoropyrimidin-Basis zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom angewendet.
Aflibercept L01XX44 (ZALTRAP®)	ZALTRAP <b>in Kombination mit</b> einer Chemotherapie bestehend aus Irinotecan/ 5-Fluorouracil/Folinsäure ( <b>FOLFIRI</b> ) wird angewendet bei Erwachsenen mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC), das <b>unter oder nach einem Oxaliplatin-haltigen Regime fortgeschritten</b> ist.
<b>EGFR-Antikörper</b>	
Cetuximab L01XC06 (Erbix®)	Erbix® ist indiziert zur Behandlung des metastasierenden, EGFR (epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor) exprimierenden Kolorektalkarzinoms mit Ras-Wildtyp – in Kombination mit einer Irinotecan-basierten Chemotherapie, – als Erstlinienbehandlung in Kombination mit FOLFOX, – als <b>Monotherapie</b> bei Patienten, bei denen die <b>Therapie mit Oxaliplatin und Irinotecan versagt hat</b> und die Irinotecan nicht vertragen.
Panitumumab	zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC) mit RAS-Wildtyp – in der Erstlinientherapie in Kombination mit FOLFOX oder FOLFIRI

L01XC08 (Vectibix®)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– in der Zweitlinientherapie in Kombination mit FOLFIRI bei Patienten, die in der Erstlinientherapie eine Fluoropyrimidinhaltige Chemotherapie erhalten haben (ausgenommen Irinotecan).</li> <li>– als <b>Monotherapie nach Versagen von Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-haltigen Chemotherapieregimen.</b></li> </ul>
<b>Multi-Kinase-Inhibitor</b>	
Regorafenib L01XE21 Stivarga®	Stivarga ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (KRK), die <b>zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind.</b> Diese Therapien umfassen Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGF-Therapie und eine Anti-EGFR-Therapie.

Quelle: Fachinformationen Stand September 2015

## **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):**

### **Inhalt**

<a href="#">Indikation für die Recherche bei Trifluridine/Tipiracil (TAS-102):</a>	6
<a href="#">Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:</a>	6
<a href="#">Systematische Recherche:</a>	7
<a href="#">IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse</a>	8
<a href="#">Cochrane Reviews</a>	10
<a href="#">Systematische Reviews</a>	10
<a href="#">Leitlinien</a>	13
<a href="#">Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren</a>	29
<a href="#">Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:</a>	33
<a href="#">Anhang:</a>	35
<a href="#">Literatur:</a>	37

### **Indikation für die Recherche bei Trifluridine/Tipiracil (TAS-102):**

Zur Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC), welche bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder nicht für diese geeignet sind, wie Fluoropyrimidin- Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, sowie Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Therapien.

### **Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:**

siehe Unterlage zur Beratung in AG: Übersicht zVT, Tabellen „I. Zweckmäßige Vergleichstherapie“ und „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.“

## Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Kolorektalkarzinom“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 19.10.2015 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Aufgrund der onkologischen Indikation wurde zusätzlich in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgende Organisationen gesucht: CCO, ESMO, NCI. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **1404** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität anhand Titel und Abstract gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden **170** Quellen eingeschlossen und einem Volltextscreening unterzogen. Insgesamt ergab dies **18** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

### Abkürzungen

5-FU	5-Fluorouracil
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BSC	Best supportive care
CAPOX	CAP=Capecitabine OX=Oxaliplatin
CCO	Cancer Care Ontario
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society for Medical Oncology
FOLFOX	FOL=Folinsäure (Leucovorin) F=5-Fuorouracil (als Dauerinfusion) OX=Oxaliplatin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
HRQoL	Health Related Quality of Life
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k. A.	Keine Angabe
mCRC	Metastatic colorectal cancer
MDT	multidisciplinary teams
NCI	National Cancer Institute
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
TRIP	Turn Research into Practice Database
UE	Unerwünschte Ereignisse

## IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

<p><b>IQWiG, 2013 [7]. Nr. 200: Regorafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V</b></p>	<p><b>Fragestellung/Ziele:</b></p> <p>Bewertung des Zusatznutzens von Regorafenib im Vergleich zu best supportive care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie</p> <p><b>Population:</b></p> <p>Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (mCRC), die zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind (Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGF (vascular endothelial growth factor)-Therapie und eine Anti-EGFR (epidermal growth factor receptor)-Therapie)</p> <p><b>Methodik:</b></p> <p>direkt vergleichende Studie (CORRECT): multinationale, randomisierte, parallele, placebokontrollierte und doppelblinde Phase-III-Studie zum Vergleich von Regorafenib + BSC mit Placebo + BSC (n=760 Patienten)</p> <p><b>Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben/Mortalität</li><li>• Sekundärer Endpunkt: mediane Behandlungsdauer, Morbidität (Symptomatik), gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE).</li></ul> <p><b>Ergebnis /Fazit:</b></p> <p><u>Mortalität:</u> Regorafenib + BSC ergab für die Datenschnitte vom 21. Juli 2011 und 13. November 2011 jeweils eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Placebo + BSC → ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Regorafenib + BSC für das Gesamtüberleben im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.</p> <p><u>Morbidität:</u> verfügbaren Daten nicht ausreichend → daher <i>kein</i> Zusatznutzen von Regorafenib + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC</p> <p><u>HRQoL:</u> Instrument = EORTC QLQ-C30 &amp; EQ-5D → verfügbaren Daten nicht ausreichend → daher <i>kein</i> Zusatznutzen von Regorafenib + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC</p> <p><u>Nebenwirkungen:</u> statistisch nicht signifikant für die Endpunkte: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) &amp; Therapieabbrüche; für schwere UE des CTCAE-Grades 3 = Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Regorafenib + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.</p> <p>CORRECT-Studie und ihre Unsicherheiten der Aussagekraft: unklar ob die im Rahmen der BSC ausgeschlossenen Anti-Tumor-Therapien gegebenenfalls zur Linderung von Symptomen Bestandteil der BSC hätten sein können; Studie ausschließlich an Patienten mit einem ECOG PS von</p>
---	--

	<p>0 oder 1, obwohl Zulassung auch für Patienten mit einem höheren ECOG PS</p> <p>Insgesamt ergibt sich ein <b>Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen</b> von Regorafenib + BSC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>
<p><b>IQWiG, 2014 [8]. Nr. 207: Addendum zum Auftrag A13-37 (Regorafenib)</b></p>	<p>Zusammenfassend ändern weder die nachgereichten Daten des pU zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität noch die Ausführungen des pU zu UE mit CTCAE-Grad 1 oder 2 das Ergebnis der Nutzenbewertung A13-37. Insgesamt ergibt sich daher weiterhin ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Regorafenib gegenüber BSC</p>
<p><b>G-BA, 2014 [6]. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel- Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Regorafenib [Vom 20. März 2014]</b></p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Regorafenib ist Best-Supportive-Care.</p> <p><b>Fazit:</b></p> <p><b><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Für Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind, liegt ein Anhaltspunkt für einen <u>geringen Zusatznutzen</u> vor.</p> <p><b><u>Begründung:</u></b></p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Regorafenib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine relevante Verlängerung der Überlebensdauer bei gleichzeitig existierenden Schadensaspekten erreicht wird.</p> <p><b><u>Grundlage der Bewertung:</u></b></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens liegen die Ergebnisse der CORRECT-Studie vor</p>

## Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Quellen identifiziert werden.

## Systematische Reviews

<p><b>Anwar S. et al., 2012 [2].</b></p> <p><b>Palliative excisional surgery for primary colorectal cancer in patients with incurable metastatic disease. Is there a survival benefit? A systematic review</b></p>	<p><b>Fragestellung</b></p> <p>The aim of this review is to examine studies that included both symptomatic and asymptomatic patients with stage IV colorectal cancer, comparing palliative resectional surgery of the primary tumour with other treatments such as chemoradiotherapy and nonresectional surgical procedures, including bypass and stoma formation.</p>
	<p><b>Methodik</b></p> <p>Population: patients with stage IV colorectal disease</p> <p>Intervention: palliative surgery defined as ‘surgery in the presence of residual local disease in the operative field or non-resectable distant metastasis’</p> <p>Komparator: chemotherapy and / or radiotherapy</p> <p>Endpunkt: Survival</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): MEDLINE, Pubmed, Embase and the Cochrane Library database was performed from 1980 to 2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): keine RCTs, 21 non-randomised controlled trial (davon 8 Studien relevant für die Synopse, n=1,118)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Newcastle-Ottawa Score (NOS)</p>
	<p><b>Ergebnisdarstellung</b></p>

**Table 1** Comparative studies between surgical resection and chemotherapy or chemoradiotherapy for stage IV colorectal cancer.

Study	Study period	Study design	Primary site	Metastatic spread	Number of patients (resection vs nonresection)	Mortality, % (resection vs nonresection)	Morbidity (resection vs nonresection)	Survival	Quality Assessment Scale
Scoggins <i>et al.</i> 27	1985–1997	Nonrandomized retrospective	Colon/rectum	Hepatic and	66 vs 23	4.6 in resection group	30.3 in resection group	Similar median survival in both groups	*****
Tebbut <i>et al.</i> 28	1990–2000	Nonrandomized retrospective	Colon/rectum	Omental and peritoneal	280 vs 82	Not specified	Intestinal complications 48 vs 77	Survival advantage in resection group	*****
Kaufman <i>et al.</i> 29	1998–2003	Non randomized	Colon/rectum	Not stated	115 vs 70	Not specified	Not specified	Survival advantage in resection group	*****
Cummins <i>et al.</i> 30	1985–2003	Nonrandomized	Colon/rectum	Hepatic/pulmonary/omental	49 vs 25	2.8 in resection group	Not specified	Survival advantage in resection group	*****
Michel <i>et al.</i> 31	1996–1999	Non- randomized	Colon/rectum	Liver/peritoneal	31 vs 23	No operative mortality	Not specified	Similar median survival	*****
Galizia <i>et al.</i> 32	1995–2005	Non- randomized	Colon/rectum	Hepatic	42 vs 23	Not specified	Complications 21 vs 30	Survival advantage in resection group	*****
Benoist <i>et al.</i> 33	1997–2002	Case matched	Colon/rectum	Hepatic	32 vs 27	Not specified	19 vs 15	Similar median survival	*****
Ruo <i>et al.</i> 6	1996–1999	Retrospective	Colon/rectum	Hepatic and other distant	127 vs 103	Mortality in resection group 1.6	Morbidity in resection group 20.5	Survival advantage in resection group	*****

Einzelstudien:

- Scoggings: FU-based combination chemotherapie; no difference in survival

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tebbutt: 8.2 mo in chemotherapy group vs. 14 mo in surgery group</li> <li>• Kaufmann: no further information</li> <li>• Cummins: resection group showed a median survival of 11.2 months, compared with 6.5 months in the nonoperative group (P &lt; 0.05)</li> <li>• Michel: no further information</li> <li>• Galizia: A clear survival benefit was demonstrated in patients in the resection group. On multivariate analysis, the extent of liver involvement and type of treatment were the only covariates independently associated with survival [Anmerkung FB-Med: im adjustierten Modell scheint Operation keinen Überlebensvorteil gegenüber Chemotherapie zu haben]</li> <li>• Benoist: both groups achieved the same median survival; six out of 32 patients in the surgery group experienced increased morbidity; four patients in the chemotherapy group required surgery for obstructive symptoms. The authors concluded that chemotherapy should be the preferred primary treatment modality for these patients.</li> <li>• Ruo: prolonged median survival in patients undergoing resection, potential selection bias in favour of the resection group, which had a higher frequency of both right-sided cancers and metastatic disease restricted to the liver</li> </ul>
	<p><b>Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>there may be a survival benefit for primary resection of colorectal cancer in stage IV disease.</p> <p><b>Hinweise durch FB Med:</b></p> <p>Es wurden nur die Ergebnisse zum Vergleich Chemotherapie/Chemoradiotherapie vs. chirurgische Resektion dargestellt.</p> <p>Evidenzniveau der eingeschlossenen Studien entspricht nicht Ib, aber wurde aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz berücksichtigt → höheres Verzerrungspotential durch fehlende Randomisierung.</p> <p>Keine nähere Betrachtung der Heterogenität der Studienergebnisse</p>

## Leitlinien

<p><b>NICE, 2011 [13].</b></p> <p>Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer</p>	<p><b>Fragestellung(n)</b></p> <p>In patients with colorectal cancer presenting with overt synchronous metastatic disease, what is the effectiveness of treating metastatic disease before, after or at the same time as treating the primary tumour?</p> <p>What is the effectiveness of oxaliplatin and irinotecan-based chemotherapy regimens for patients with advanced and metastatic colorectal cancer?</p> <p>What is the most effective additional treatment to systemic chemotherapy to achieve cure or long term survival in patients with apparently unresectable metastatic disease?</p>
<p><b>NICE, 2014 [13].</b></p> <p>Addendum to clinical guideline 131, Colorectal cancer</p>	<p><b>Methodik</b></p> <p><u>Grundlage der Leitlinie:</u></p> <p>The basic steps in the process of developing a guideline are listed and discussed below:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- using the remit, define the scope which sets the inclusion/exclusion criteria of the guideline</li> <li>- forming the GDG</li> <li>- developing clinical questions</li> <li>- developing the review protocol</li> <li>- systematically searching for the evidence</li> <li>- critically appraising the evidence</li> <li>- incorporating health economic evidence</li> <li>- distilling and synthesising the evidence and writing recommendations</li> <li>- agreeing the recommendations</li> <li>- structuring and writing the guideline</li> <li>- updating the guideline (siehe Addendum zur LL).</li> </ul> <p>Suchzeitraum: bis 2012</p> <p>LoE/GoR: Anwendung von GRADE oder NICE methodology checklist for randomised trials/ "To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations."</p> <p><u>Sonstige methodische Hinweise</u></p> <p>Für die Indikation relevante Empfehlungen entsprechen der Version von 2011 und wurden im Jahr 2012 auf Aktualisierungsbedarf hin geprüft („NICE’s routine surveillance programme“). Im Ergebnis haben sie weiter Bestand.</p> <p>Für die Indikation relevante Empfehlungen zur Chemotherapie basieren auf einer „mixed or indirect treatment comparison“. Daher fand GRADE keine Anwendung.</p> <p>Empfehlungen sind direkt mit Literaturstellen verknüpft (siehe unten).</p>
	<p><b>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</b></p> <p><b>4.1 Management of patients presenting in stage IV</b></p> <p><u>Recommendations</u></p>

	<p>Prioritise treatment to control symptoms if at any point the patient has symptoms from the primary tumour.</p> <p>If both primary and metastatic tumours are considered resectable, anatomical site-specific MDTs should consider initial systemic treatment followed by surgery, after full discussion with the patient. The decision on whether the operations are done at the same time or separately should be made by the anatomical site-specific MDTs in consultation with the patient.</p> <p><b>4.5 Biological agents in metastatic colorectal cancer</b></p> <p>Refer to „Bevacizumab in combination with oxaliplatin and either fluorouracil plus folinic acid or capecitabine for the treatment of metastatic colorectal cancer“. NICE technology appraisal guidance 212 (2010). Available from <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/TA212">www.nice.org.uk/guidance/TA212</a>. (siehe “Ergänzende Dokumente in dieser Synopse”)</p> <p>Refer to „Cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer following failure of oxaliplatin-containing chemotherapy (terminated appraisal)“. NICE technology appraisal 150 (2008). Available from <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/TA150">www.nice.org.uk/guidance/TA150</a> (siehe “Ergänzende Dokumente in dieser Synopse”)</p> <p>Refer to „Bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer“. NICE technology appraisal guidance 118 (2007). Available from <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/TA118">www.nice.org.uk/guidance/TA118</a> (siehe “Ergänzende Dokumente in dieser Synopse”)</p> <p><b>4.6 Adjuncts to chemotherapy in unresectable metastatic disease</b></p> <p>A systematic review of the literature identified no studies comparing any combination of the interventions of interest for this topic and although a small number of non-comparative studies, investigating individual interventions were identified, it was considered that the evidentiary benefits of including such studies was low and would not inform any recommendations regarding the best form of treatment for this patient group.</p> <p><u>Research Recommendations</u></p> <p>Prospective studies should investigate and compare the effectiveness of techniques for refining local ablation (radiofrequency ablation, radioembolisation, microwave, cryotherapy, laser and stereotactic radiotherapy) in patients with metastatic colorectal cancer. Outcomes of interest are technical feasibility, local control, disease-free survival, overall survival, toxicity and quality of life.</p> <p>Consider patients for entry into NCRN approved studies on local ablative therapies.</p> <p>Novel techniques for the treatment of metastatic disease, including peritoneal carcinomatosis, should be carefully audited so that case-mix adjusted outcome data may be collected and evaluated.</p>
<p><b>Leitlinienprogramm Onkologie, 2014 [9].  Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)</b></p>	<p><b>Fragestellung(e)n</b></p> <p>Im Aktualisierungsprozess 2012/2013 legte die Leitliniengruppe fest, dass u.a. zu folgenden Fragen Stellung genommen werden sollte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Welche Maßnahmen der Prävention können das KRK-Risiko reduzieren?</li> <li>• Welche Methoden sollten zur Vorsorge/Früherkennung eingesetzt werden?</li> </ul>

<p>S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Welche Verfahren sollten in der präoperativen Diagnostik beim KRK eingesetzt werden?</li> <li>• Was ist bei der Stomaanlage zu beachten?</li> <li>• Wie ist der Stellenwert laparoskopischer Resektionsverfahren?</li> <li>• Zu welchem Zeitpunkt beginnt die Tumornachsorge?</li> <li>• Welchen Stellenwert haben Rehabilitation und Tertiärprävention nach kurativer Tumoroperation?</li> </ul>																		
	<p><b>Methodik (S3-Leitlinie)</b></p> <p><u>Grundlage der Leitlinie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Das methodische Vorgehen richtet sich nach dem AWMF Regelwerk (<a href="http://www.awmf-leitlinien.de">http://www.awmf-leitlinien.de</a>) und ist im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie (siehe z. B. <a href="http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html">http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html</a>) dargelegt.</li> <li>– <u>Update:</u> Entsprechend dieser Fragestellungen wurden alle Empfehlungen auf Aktualität überprüft und gegebenenfalls nach Literaturrecherchen überarbeitet.</li> <li>– <u>Suchzeitraum:</u> bis 2010 (für relevante Fragestellungen)</li> <li>– <u>Weitere Kriterien für die Qualität einer LL:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Die Gültigkeitsdauer der 2011/2012 überarbeiteten Themenkomplexe I, II, III, V, und VIII bzw. Kapitel 3, 4, 5, 7, 10 wird auf 5 Jahre geschätzt, sie werden spätestens 2017 einer erneuten Revision unterzogen.</i></li> <li>• <i>Aktualisierung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation, der Deutschen Krebshilfe.</i></li> <li>• <i>Alle Mitglieder der Leitliniengruppe legten eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten vor</i></li> <li>• <i>Die Gefahr der Beeinflussung durch Interessenkonflikte wurde reduziert, indem für die Recherche, Auswahl und Bewertung der Literatur politisch besonders brisanter Themen externe Institute beauftragt worden sind.</i></li> <li>• <i>Die formale Konsensbildung und die interdisziplinäre Erstellung sind weitere Instrumente, die Einflussnahme der Industrie zu minimieren.</i></li> </ul> </li> </ul> <p>LoE: Zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien wurde in dieser Leitlinie das System des Oxford Centre for Evidence-based Medicine in der Version von 2009 verwendet (siehe Anhang dieser Synopse)</p> <p>GoR: In der Regel bestimmt der Evidenzklassifikation den Empfehlungsgrad. Abweichungen sind in begründeten Fällen möglich</p> <table border="1" data-bbox="608 1570 1445 1742"> <thead> <tr> <th>Empfehlungsgrad</th> <th>Beschreibung</th> <th>Ausdrucksweise</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>Starke Empfehlung</td> <td>soll</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Empfehlung</td> <td>sollte</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>Empfehlung offen</td> <td>kann</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Sonstige methodische Hinweise</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Empfehlungen erfolgen im Rahmen Konsensusverfahrens</b></li> <li>– <b>Klassifikation der Konsensusstärke</b></li> </ul> <table border="1" data-bbox="608 1854 1485 1989"> <thead> <tr> <th>Konsensusstärke</th> <th>Beschreibung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Starker Konsens</td> <td>Zustimmung von &gt; 95% der Teilnehmer</td> </tr> <tr> <td>Konsens</td> <td>Zustimmung von &gt; 75-95% der Teilnehmer</td> </tr> </tbody> </table>	Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise	A	Starke Empfehlung	soll	B	Empfehlung	sollte	0	Empfehlung offen	kann	Konsensusstärke	Beschreibung	Starker Konsens	Zustimmung von > 95% der Teilnehmer	Konsens	Zustimmung von > 75-95% der Teilnehmer
Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise																	
A	Starke Empfehlung	soll																	
B	Empfehlung	sollte																	
0	Empfehlung offen	kann																	
Konsensusstärke	Beschreibung																		
Starker Konsens	Zustimmung von > 95% der Teilnehmer																		
Konsens	Zustimmung von > 75-95% der Teilnehmer																		

Mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von >50-75% der Teilnehmer
Kein Konsens	Zustimmung von < 50% der Teilnehmer

**Freitext/Empfehlungen/Hinweise**

Der folgende Teil der S3-Leitlinie enthält 2007/2008 aktualisierte Empfehlungen zur Tumorthherapie beim metastasierten Kolorektalkarzinom, die vor allem Erkenntnisse aus Studien der Jahre 2003-2007 Jahre widerspiegeln.

9.2 Patienten mit einer Indikation für eine intensivierete systemische Therapie

**Radiofrequenzablation (RFA).**

9.16	Empfehlung	2013
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Eine RFA kann durchgeführt werden, wenn nicht resektable Lebermetastasen vorliegen oder der Allgemeinzustand des Patienten eine Resektion nicht zulässt, insbesondere nach vorangegangener Leberresektion.	
Level of Evidence <b>3a</b>	De Novo: [588-590]	
Starker Konsens		

Die derzeitige Evidenzlage zur Sicherheit und Effektivität der Radiofrequenzablation bei kolorektalen Lebermetastasen ist angemessen, um die Verwendung dieser Methode bei Patienten zu befürworten bei denen entweder nicht resektable Lebermetastasen vorliegen, deren Zustand eine Resektion nicht zulässt, oder bei denen zuvor eine Leberresektion durchgeführt worden ist. [588]. Die RFA kann auch primär in Kombination mit der chirurgischen Resektion durchgeführt werden. Neuere Arbeiten legen die Vermutung nahe, dass bei solitären Lebermetastasen <3cm mittels RFA ähnlich gute Ergebnisse wie durch die Resektion erzielt werden können [589, 590]. Die bisherige Datenlage hierzu ist aber widersprüchlich und es fehlen weiterhin vergleichende kontrollierte-randomisierte Studien.

Evidenzbasis:  
 588. (NICE), N.I.f.C.E., *Radiofrequency ablation for the treatment of colorectal metastases in the liver.* . 2011: London.  
 589. Kim, K.H., et al., *Comparative analysis of radiofrequency ablation and surgical resection for colorectal liver metastases.* J Korean Surg Soc, 2011. **81**(1): p. 25-34.  
 590. Mulier, S., et al., *Radiofrequency ablation versus resection for resectable colorectal liver metastases: time for a randomized trial?* Ann Surg Oncol, 2008. **15**(1): p. 144-57.

9.2.2. Patienten mit einer Indikation für eine intensivierete palliative Therapie

Das Vorgehen in dieser Patientengruppe entspricht im Wesentlichen dem in Abschnitt 9.2.1 beschriebenen.

9.19.	Empfehlung	2008
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Patienten mit tumorbedingten Symptomen, Organkomplikationen oder raschem Progress sollten unter Berücksichtigung des	

		Allgemeinzustandes des Patienten eine möglichst effektive Kombinationstherapie erhalten (intensivierte Therapie).																						
	Level of Evidence <b>5</b>	Starker Konsens																						
<p><b>SIGN, 2013 [18].</b></p> <p>Diagnosis and management of colorectal cancer (126)</p>	<p><b>Fragestellung(n):</b></p> <p>The main aims are:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>to encourage the adoption of measures in the general population and in high-risk groups to reduce the risk of developing colorectal cancer</li> <li>to promote early diagnosis in the general population and in high-risk groups</li> <li>to guide more consistent referral</li> </ul> <p>to improve all aspects of the management of patients with colorectal cancer in order to improve overall and disease-free survival and improve health-related quality of life.</p> <p><b>Methodik</b></p> <p><u>Grundlage der Leitlinie:</u></p> <p>Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung - eigene Checklisten - eigenes Graduierungssystem – repräsentatives Gremium - keine formalisierten Konsensusprozesse beschrieben</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Suchzeitraum: bis März 2011</li> <li><i>Weitere Kriterien für die Qualität einer LL:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>Col auf Anfrage einsehbar</i></li> <li><i>core funding from Healthcare Improvement Scotland</i></li> </ul> </li> </ul> <p>LoE:</p> <table border="1" data-bbox="603 1328 1484 1697"> <thead> <tr> <th colspan="2">KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND GRADES OF RECOMMENDATIONS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">LEVELS OF EVIDENCE</td> </tr> <tr> <td>1**</td> <td>High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias</td> </tr> <tr> <td>1*</td> <td>Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias</td> </tr> <tr> <td>1-</td> <td>Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias</td> </tr> <tr> <td></td> <td>High quality systematic reviews of case control or cohort studies</td> </tr> <tr> <td>2**</td> <td>High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal</td> </tr> <tr> <td>2*</td> <td>Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal</td> </tr> <tr> <td>2-</td> <td>Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Non-analytic studies, eg case reports, case series</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Expert opinion</td> </tr> </tbody> </table> <p>GoR:</p>		KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND GRADES OF RECOMMENDATIONS		LEVELS OF EVIDENCE		1**	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias	1*	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias	1-	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias		High quality systematic reviews of case control or cohort studies	2**	High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal	2*	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal	2-	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal	3	Non-analytic studies, eg case reports, case series	4	Expert opinion
KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND GRADES OF RECOMMENDATIONS																								
LEVELS OF EVIDENCE																								
1**	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias																							
1*	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias																							
1-	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias																							
	High quality systematic reviews of case control or cohort studies																							
2**	High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal																							
2*	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal																							
2-	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal																							
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series																							
4	Expert opinion																							

GRADES OF RECOMMENDATION	
<i>Note: The grade of recommendation relates to the strength of the evidence on which the recommendation is based. It does not reflect the clinical importance of the recommendation.</i>	
<b>A</b>	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1 <sup>++</sup> , and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1 <sup>+</sup> , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
<b>B</b>	A body of evidence including studies rated as 2 <sup>++</sup> , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1 <sup>++</sup> or 1 <sup>+</sup>
<b>C</b>	A body of evidence including studies rated as 2 <sup>+</sup> , directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2 <sup>++</sup>
<b>D</b>	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2 <sup>+</sup>
GOOD PRACTICE POINTS	
<input checked="" type="checkbox"/>	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

**Freitext/Empfehlungen/Hinweise**

**8.8 SURGERY FOR ADVANCED DISEASE**

There is evidence from cohorts with historical controls that survival can be improved by hepatic resection for technically suitable metastatic disease,<sup>140</sup> and the same may be true of lung resection.<sup>141</sup> In situ ablation for liver metastases which are not suitable for resection is also feasible, but the benefit is less clear.<sup>141</sup> This approach can also be used for lung disease.<sup>142</sup> **(LoE: 4, 2+)**

In patients with locally advanced primary or recurrent disease surgical removal offers the only chance of cure, but quality of life may be adversely affected by inappropriate attempts at resection.<sup>143</sup> For disease that is clearly inoperable, interventions such as stenting or laser ablation may provide useful palliation.<sup>144</sup> **(LoE: 4)**

**1. Patients with liver and lung metastases should be considered for resection or, in the case of liver disease, in situ ablation. (GoR: D)**

**2. In patients with advanced local or recurrent disease, careful consideration should be given to surgical excision or palliative intraluminal procedures. (GoR: D)**

**10.2 MANAGEMENT OF PATIENTS WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER**

The optimal treatment strategy for patients with metastatic colorectal cancer should be determined following discussion at a multidisciplinary team meeting and is dependent on the site and extent of metastatic disease and the performance status, organ function and comorbidity of the patient.

**10.2.1 RESECTABLE LIVER METASTASES**

For patients with liver-only metastases complete surgical resection appears to offer the best chance of long term survival (>30% in some series).<sup>163</sup> Some studies have demonstrated that cure is possible in this population. The criterion for determining patient suitability for resection is the likelihood of achieving complete resection of all evident disease with negative surgical margins while maintaining adequate liver reserve.<sup>163</sup> **(LoE: 4)**

In patients with resectable liver metastases there are data suggesting that perioperative chemotherapy with the Fluorouracil (5-FU)/leucovorin/oxaliplatin regimen improves progression-free survival by 7-8% at three years compared to resection alone.<sup>163</sup> **(LoE: 4)**

All patients with liver-only metastases should be discussed at an MDT meeting which includes a liver surgeon in order to determine resectability.

**Surgical resection should be considered for all patients with resectable liver metastases. (GoR: D)**

**Patients with resectable liver metastases should be considered for perioperative chemotherapy with a combination of oxaliplatin and 5-FU/leucovorin for a total period of six months. (GoR: D)**

## **12 Palliative care and the management of symptoms in advanced disease**

### **12.2 SYMPTOM MANAGEMENT**

#### **12.2.1 PAIN**

Involvement of the coeliac plexus, lumbosacral root, spinal cord or cauda equina can cause pain in a nerve root distribution which is difficult to describe and may be burning, numbing, tingling, shooting, or like toothache. Treatment of the pain requires a multidisciplinary approach, and although the pain may respond to opioids, additional drugs such as gabapentin, amitriptyline or ketamine may be used. Perineal pain and tenesmus may respond to opioids and to agents such as gabapentin.

For a more detailed discussion of pain assessment and management see the SIGN guideline on control of pain in patients with cancer.<sup>153</sup>

#### **12.2.2 MALIGNANT BOWEL OBSTRUCTION**

**Medical measures such as analgesics, antiemetics and antisecretory drugs should be used alone or in combination to relieve the symptoms of bowel obstruction. (GoR: D)**

#### **12.2.3 FATIGUE**

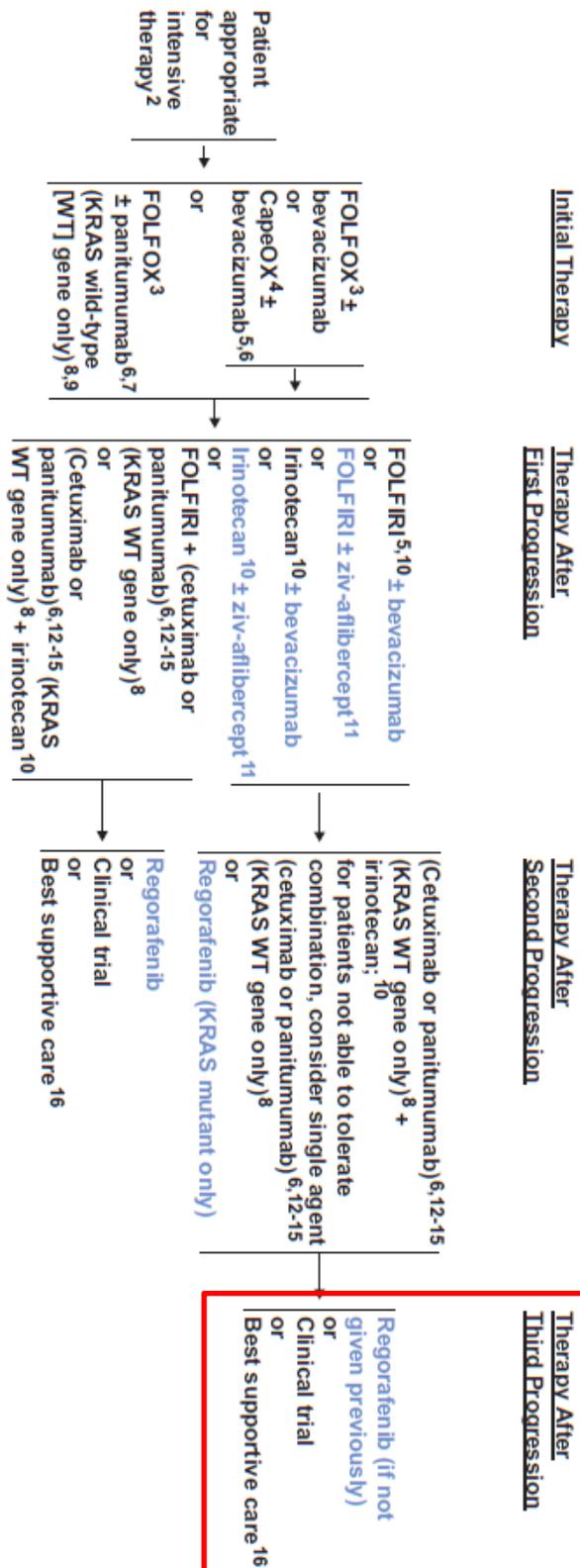
Fatigue has been identified as a common problem for patients.<sup>208</sup> In the absence of any correctable cause corticosteroids may be of some benefit.<sup>209</sup>

Evidenzbasis:

140. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofman A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995;19:59-71.
141. Garden O, Rees M, Poston GJ, Mirza D, Saunders M, Ledermann J, et al. Guidelines for resection of colorectal cancer liver metastases. *Gut* 2006;55(Suppl 3):iii1-8.
142. Yamakado K, Hase S, Matsuoka T, Tanigawa N, Nakatsuka A, Takaki H, et al. Radiofrequency ablation for the treatment of unresectable lung metastases in patients with colorectal cancer: a multicenter study in Japan. *J Vasc Interv Radiol* 2007;18(3):393-8.
143. Sagar PM, Pemberton JH. Surgical management of locally recurrent rectal cancer. *Br J Surg* 1996;83(3):293-304.
144. Dohmoto M, Hunerbein M, Schlag PM. Palliative endoscopic therapy of rectal carcinoma. *Eur J Cancer* 1996;32A(1):25-9.
153. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Control of pain in patients with cancer. Edinburgh: SIGN; 2008.(SIGN Guideline no.106)
163. National Comprehensive Cancer Network. Colon Cancer. National Comprehensive Cancer Network; 2011.
208. Stone P, Richardson A, Ream E, Smith AG, Kerr DJ, Kearney N. Cancer Fatigue Forum. Cancer-related fatigue: inevitable, unimportant and untreatable? Results of a multi-centre patient survey. *Ann Oncol* 2000 11(8):971-5.

	209. Bruera E, Ernst S, Hagen N, Spachynski K, Belzile M, Hanson J, et al. Effectiveness of megestrol acetate in patients with advanced cancer: a randomized, double-blind, crossover study. <i>Cancer Prev Control</i> 1998;2(2):74-8.
<p><b>Benson AB et al., 2013 [3].</b></p> <p><b>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</b></p> <p>Metastatic Colon Cancer, Version 3.2013: Featured Updates to the NCCN Guidelines</p>	<p><b>Fragestellungen:</b></p> <p>k.A.</p> <hr/> <p><b>Methodik</b></p> <p><u>Grundlage der Leitlinie:</u></p> <p>Allgemeiner NCCN-Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung mit Konsensusprozessen - ob formalisierte Verfahren angewendet werden ist unklar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Suchzeitraum: k. A.</li> <li>- <i>Weitere Kriterien für die Qualität einer LL:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Repräsentativität des Gremiums unklar</i></li> <li>• <i>industriefinanziert</i></li> <li>• <i>Interessenkonflikte unklar (Link zu „NCCN Guideline Panel Disclosures“ nur über passwortgeschützten Zugang aktivierbar)</i></li> <li>• <i>Empfehlungen nicht hervorgehoben</i></li> <li>• <i>Empfehlungen, Algorithmen und Literatur nicht eindeutig miteinander verknüpft</i></li> </ul> </li> </ul> <p>LoE/GoR:</p> <p><b>NCCN Categories of Evidence and Consensus</b></p> <p><b>Category 1:</b> Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p><b>Category 2A:</b> Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p><b>Category 2B:</b> Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p><b>Category 3:</b> Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.</p> <p><i>All recommendations are category 2A unless otherwise noted.</i></p> <p><i>Clinical trials: NCCN believes that the best management for any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.</i></p> <p>Hinweise FB-Med:</p> <p><i>„Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt.“</i></p> <hr/> <p>Freitext/Empfehlungen/</p>

CONTINUUM OF CARE - CHEMOTHERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE: 1 (PAGE 1 of 9)

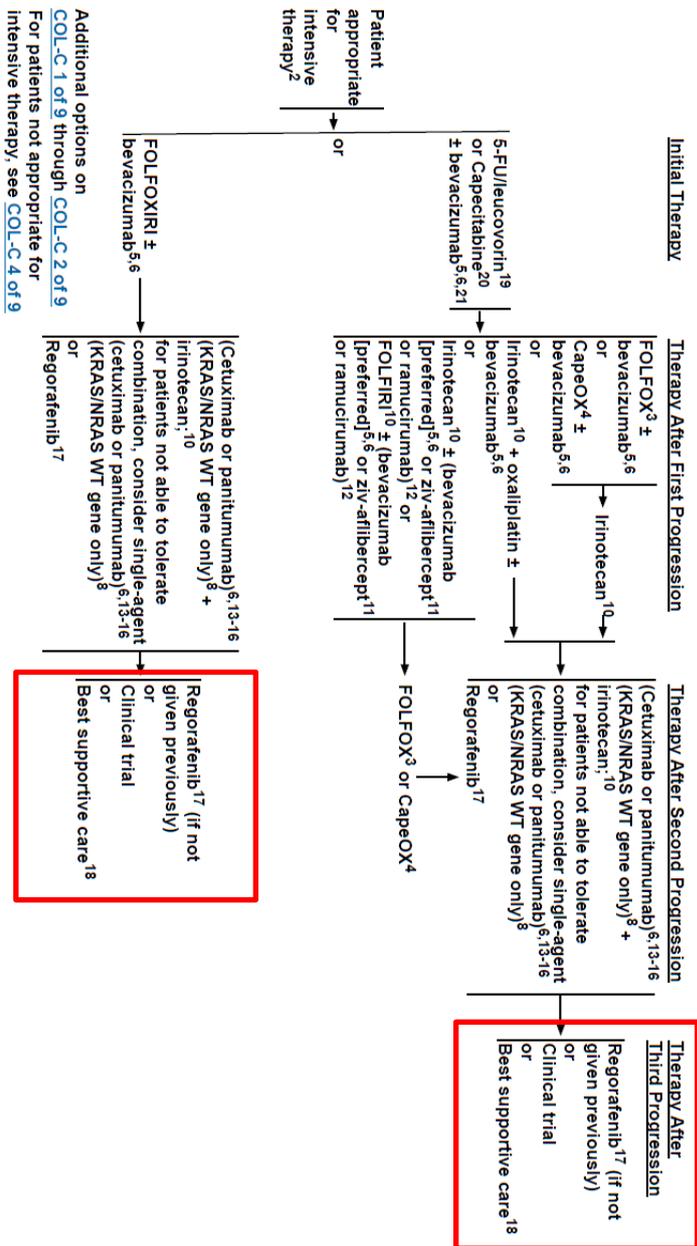


16: Single-agent or combination therapy with capecitabine, mitomycin, or gemcitabine has not been shown to be effective in this setting.

	<p>Regorafenib has only shown activity in patients who have experienced progression on all standard therapies. Therefore, the panel decided to add regorafenib as an additional line of therapy for patients with metastatic colorectal cancer refractory to chemotherapy. For patients with mutant <i>KRAS</i>, regorafenib can be used in the third-line setting; patients with wild-type <i>KRAS</i> can receive regorafenib as a third or fourth line of therapy. This addition to the systemic therapy continuum was made as a category 2A recommendation because it is based on only 1 trial with a modest clinical benefit, and toxicities associated with regorafenib are significant.</p> <p><u>Evidenzbasis:</u></p> <p>42. Grothey A, Sobrero A, Siena S, et al. Results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (CORRECT) of regorafenib plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) who have progressed after standard therapies [abstract]. J Clin Oncol 2012;30(Suppl 4):Abstract LBA385.</p>
<p><b>NCCN, 2015 [10,11].</b></p> <p><b>National Comprehensive Cancer Network</b></p> <p>Colon Cancer – Version 3.2105</p> <p>Rectal Cancer – Version 3.2015</p>	<p><b>Fragestellungen:</b></p> <p>k.A.</p> <hr/> <p><b>Methodik</b></p> <p><u>Grundlage der Leitlinie:</u></p> <p>Allgemeiner NCCN-Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung mit Konsensusprozessen - ob formalisierte Verfahren angewendet werden ist unklar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Update: jährlich</li> <li>- Suchzeitraum: Update-Recherche: July 23 2013- July 23 2014</li> <li>- <i>Weitere Kriterien für die Qualität einer LL:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Repräsentativität des Gremiums unklar</i></li> <li>• <i>industriefinanziert</i></li> <li>• <i>Interessenkonflikte unklar (Link zu „NCCN Guideline Panel Disclosures“ nur über passwortgeschützten Zugang aktivierbar)</i></li> <li>• <i>Empfehlungen nicht hervorgehoben</i></li> <li>• <i>Empfehlungen, Algorithmen und Literatur nicht eindeutig miteinander verknüpft</i></li> </ul> </li> </ul> <p>LoE/GoR:</p>

	<p><b>NCCN Categories of Evidence and Consensus</b></p> <p><b>Category 1:</b> Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p><b>Category 2A:</b> Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p><b>Category 2B:</b> Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p><b>Category 3:</b> Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.</p> <p>All recommendations are category 2A unless otherwise noted.</p> <p>Clinical trials: NCCN believes that the best management for any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.</p> <p>Hinweise FB-Med:</p> <p><i>„Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt.“</i></p> <hr/> <p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p><b>Colon Cancer:</b></p>
--	--

CONTINUUM OF CARE - CHEMOTHERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE: 1 (PAGE 3 of 9)



<sup>17</sup>Regorafenib is a treatment option for patients who have progressed through all available regimens (eg, KRAS/NRAS mutant or KRAS/NRAS WT with previous exposure to anti-EGFR inhibitor.)

<sup>18</sup>Single-agent or combination therapy with capecitabine, mitomycin, or gemcitabine has not been shown to be effective in this setting.

Therapieschema:

Regorafenib<sup>27</sup>  
Regorafenib 160 mg PO daily days 1-21  
Repeat every 28 days

### *Regorafenib*

Regorafenib is a small molecule inhibitor of multiple kinases (including VEGF receptors, fibroblast growth factor [FGF] receptors, platelet-derived growth factor [PDGF] receptors, BRAF, KIT, and RET) that are involved with various processes including tumor growth and angiogenesis.<sup>623</sup> The phase III CORRECT trial randomized 760 patients who progressed on standard therapy to best supportive care with placebo or regorafenib.<sup>424</sup> The trial met its primary endpoint of OS (6.4 months for regorafenib vs. 5.0 months for placebo; HR, 0.77; 95% CI, 0.64–0.94;  $P = .005$ ). PFS was also significantly but modestly improved (1.9 months vs. 1.7 months; HR, 0.49; 95% CI, 0.42–0.58;  $P < .000001$ ).

Regorafenib has only shown activity in patients who have progressed on all standard therapy. Therefore, the panel added regorafenib as an additional line of therapy for patients with metastatic colorectal cancer refractory to chemotherapy. For patients with mutant *KRAS/NRAS*, regorafenib can be used in the third-line setting; patients with wild-type *KRAS/NRAS* can receive regorafenib as a third or fourth line of therapy.

The most common grade 3 or higher adverse events in the regorafenib arm of the CORRECT trial were hand-foot skin reaction (17%), fatigue (10%), hypertension (7%), diarrhea (7%), and rash/desquamation (6%).<sup>424</sup> Severe and fatal liver toxicity occurred in 0.3% of 1100 patients treated with regorafenib across all trials.<sup>623</sup> In a meta-analysis of 4 studies that included 1078 patients treated with regorafenib for colorectal cancer, GIST, renal cell carcinoma, or hepatocellular carcinoma, the overall incidence of all-grade and high-grade hand-foot skin reactions was 60.5% and 20.4%, respectively.<sup>624</sup> In the subset of 500 patients with colorectal cancer, the incidence of all-grade hand-foot skin reaction was 46.6%.

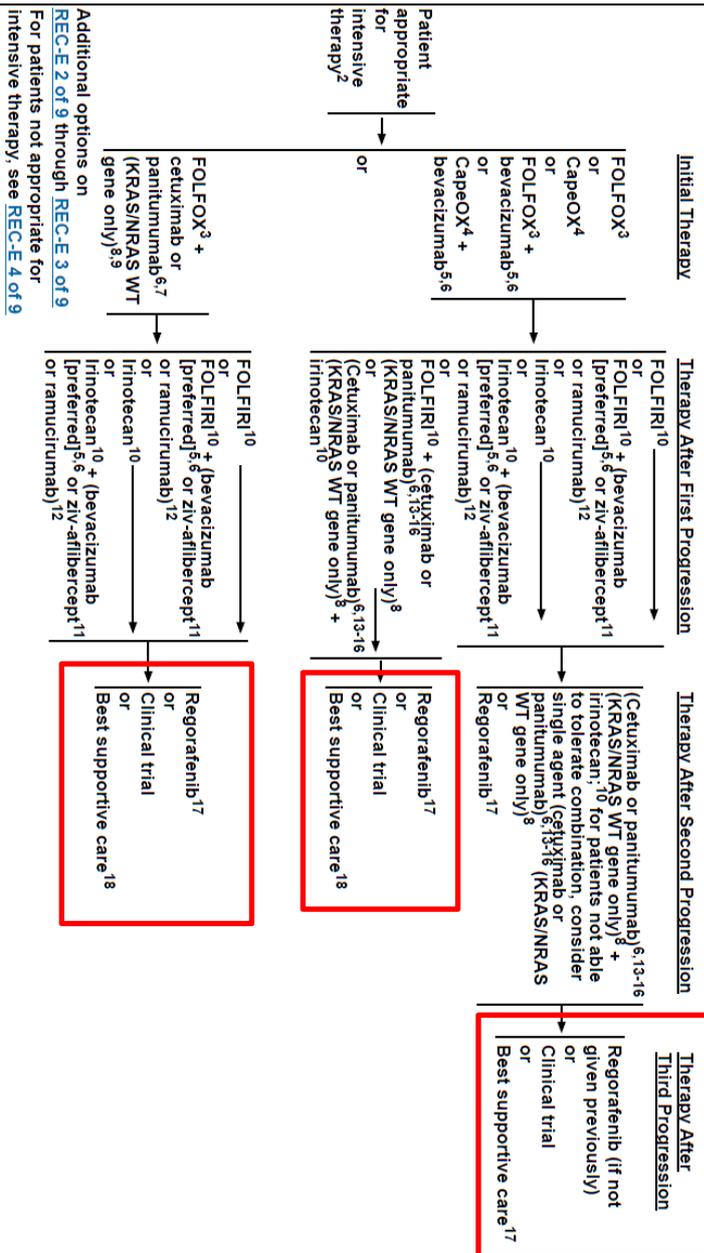
#### Evidenzbasis:

424. 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* 2013;381:303-312. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23177514>.

623. Package Insert. STIVARGA (regorafenib) tablets, oral. Wayne, N.J.: Bayer HealthCare Pharmaceuticals; 2013. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/203085s001lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/203085s001lbl.pdf). Accessed August 15, 2014.

#### Rectal Cancer:

CONTINUUM OF CARE - CHEMOTHERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE: <sup>1</sup> (1 of 9)



<sup>17</sup>Regorafenib is a treatment option for patients who have progressed through all available regimens (eg, KRAS/NRAS mutant or KRAS/NRAS WT with previous exposure to anti-EGFR inhibitor.)

<sup>18</sup>Single-agent or combination therapy with capecitabine, mitomycin, or gemcitabine has not been shown to be effective in this setting.

Behandlungsschema:

**Regorafenib<sup>27</sup>**  
**Regorafenib 160 mg PO daily days 1-21**  
**Repeat every 28 days**

<sup>27</sup>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 2013;381:303-312. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23177514>.

**Fragestellung:**

<p><b>Alberta Health Services, 2015 [1].</b></p> <p>METASTATIC COLORECTAL CANCER I</p> <p><b>CLINICAL PRACTICE GUIDELINE GI-003</b></p> <p>Version 8</p>	<p>What are the recommended treatment regimens for adult patients with metastatic colorectal cancer?</p>
	<p><b>Methodik</b> (aus dem allgemeinen Methodenreport)</p> <p><b>Literature Review:</b> literature search using the search parameters identified by the guideline lead(s). The Medline, EMBASE, and Cochrane databases, as well as the National Guidelines Clearinghouse and other relevant clinical practice guideline databases and websites such as the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) and the National Institute for Health and Clinical Excellence, (NICE) will be searched, as appropriate.</p> <p><b>Evidence Tables:</b> generation of evidence tables, existing guidelines on the topic will be assessed using portions of the Agree II instrument and those meeting the minimum requirements will be included in the evidence document no regular ranking of the level of evidence; rather, the methodology portion of the evidence table contains the pertinent information required for the reader to judge for himself the quality of the studies.</p> <p><b>Deciding on a Methodology.</b> The choice to adopt, adapt, or develop <i>de novo</i> guideline recommendations will depend on the questions to be addressed by the guideline and the volume, quality, relevance, and novelty of existing guidelines.</p> <p><b>GUIDELINE DEVELOPMENT</b></p> <p><b>Formulating Recommendations.</b> The working group members formulate the guideline recommendations based on the evidence synthesized by the KM Specialist during the planning process, blended with expert clinical interpretation of the evidence. As detailed above, the working group members may decide to adopt the recommendations of another institution without any revisions, adapt the recommendations of another institution or institutions to better reflect local practices, or develop their own set of recommendations by adapting some, but not all, recommendations from different guidelines.</p> <p>LoE/GoR: The degree to which a recommendation is based on expert opinion of the working group and/or the Provincial Tumour Team members will be explicitly stated in the guideline recommendations. GURU does not use formal rating schemes for describing the strength of the recommendations, but rather describes, in conventional and explicit language, the type and quality of the research and existing guidelines that were taken into consideration when formulating the recommendations.</p> <p>Sonstige methodische Hinweise</p> <p><i>„Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund limitierter aktueller Evidenz ergänzend dargestellt.“:</i></p> <p><b>Freitext/Empfehlungen/Hinweise:</b></p> <p>8. Patients who have progressed on all standard therapy <u>can receive regorafenib</u> as a fourth-line therapy. The phase III CORRECT trial randomized 760 patients who progressed on standard therapy to best supportive care with placebo or regorafenib.<sup>32</sup> OS for patients on regorafenib was 6.4 months versus 5.0 months for the placebo arm (HR 0.77, 95% CI 0.64–</p>

0.94,  $p=0.005$ ). PFS improved modestly but significantly (1.9 months versus 1.7 months; HR 0.49, 95% CI 0.42 – 0.58,  $p<0.000001$ ). The most common adverse events observed in the trial were hand-foot skin reactions (17%), fatigue (10%), hypertension (7%), diarrhea (7%) and rash/desquamation (6%).

Evidenzbasis:

32. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013 Jan 26;381(9863):303-312 PubMed ID 23177514.

Level of Evidence: 1b

## Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p><b>NICE, 2015 [16].</b> Regorafenib for metastatic colorectal cancer after treatment for metastatic disease (terminated appraisal)</p>	<p>NICE is unable to make a recommendation about the use in the NHS of regorafenib for metastatic colorectal cancer after treatment for metastatic disease because no evidence submission was received from Bayer for the technology.</p>
<p><b>NICE, 2014 [15].</b> Aflibercept in combination with irinotecan and fluorouracil-based therapy for treating metastatic colorectal cancer that has progressed following prior oxaliplatin-based chemotherapy</p>	<p><u>Guidance</u> 1.1 Aflibercept in combination with irinotecan and fluorouracil-based therapy is <u>not recommended</u> within its marketing authorisation for treating metastatic colorectal cancer that is resistant to or has progressed after an oxaliplatin containing regimen. 1.2 People currently receiving aflibercept in combination with irinotecan and fluorouracil-based therapy for treating metastatic colorectal cancer that is resistant to or has progressed after an oxaliplatin-containing regimen should be able to continue treatment until they and their clinician consider it appropriate to stop.</p>
<p><b>NICE, 2012 [14].</b> Cetuximab, bevacizumab and panitumumab for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy (technology appraisal guidance 242)</p> <p>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)</p>	<p><u>Guidance</u> 1.1 Cetuximab monotherapy or combination chemotherapy is <u>not recommended</u> for the treatment of people with metastatic colorectal cancer that has progressed after first-line chemotherapy. 1.2 Bevacizumab in combination with non-oxaliplatin (fluoropyrimidine-based) chemotherapy is <u>not recommended</u> for the treatment of people with metastatic colorectal cancer that has progressed after first-line chemotherapy. 1.3 Panitumumab monotherapy is <u>not recommended</u> for the treatment of people with metastatic colorectal cancer that has progressed after first-line chemotherapy. 1.4 People currently receiving cetuximab monotherapy or combination chemotherapy, bevacizumab in combination with non-oxaliplatin chemotherapy, or panitumumab monotherapy for the treatment of metastatic colorectal cancer that has progressed after first-line chemotherapy should have the option to continue treatment until they and their clinician consider it appropriate to stop.</p>
<p><b>NICE, 2010 [12].</b> Bevacizumab in combination with oxaliplatin and either fluorouracil plus folinic acid or capecitabine for the treatment of metastatic colorectal cancer</p>	<p><u>Guidance</u> 1.1 Bevacizumab in combination with oxaliplatin and either fluorouracil plus folinic acid or capecitabine is <u>not recommended</u> for the treatment of metastatic colorectal cancer. 1.2 People currently receiving bevacizumab in combination with oxaliplatin and either fluorouracil plus folinic acid or capecitabine for the treatment of metastatic colorectal cancer should have the option to continue treatment until they and their clinicians consider it appropriate to stop.</p>
<p><b>Rothschedl, 2013 [17].</b> Horizon Scanning in Oncology Regorafenib (Stivarga®) for heavily pretreated patients with metastatic colorectal cancer</p>	<p><u>2 Indication</u> Regorafenib (Stivarga®) is indicated in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) who have been previously treated with: a fluoropyrimidine-, oxaliplatin- and irinotecan-based chemotherapy; an anti-VEGF therapy; an anti-EGFR therapy (if KRAS wild-type) <u>5 Current treatment</u></p>

Therapy after second progression will again depend on previously used regimens and include:

- Cetuximab or panitumumab + irinotecan
- FOLFOX or CapeOX
- Regorafenib
- Clinical trial
- Best supportive care (BSC)

For later lines of therapy, the remaining treatment options are limited:

- Clinical trial
- BSC [15].

[15] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 3.2013, Colon cancer. [cited 2013-08-01]; Available from: <http://www.nccn.org>.

### 6 Evidence

Overall, 87 references were identified of which two have been included in this report:

- a phase III study, assessing the effect of regorafenib on patients with mCRC that keeps progressing after administration of all approved standard therapies (CORRECT trial) and Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9863):303-12.
- a meta-analysis, evaluating the risk of hand-foot skin reactions in patients treated with regorafenib Belum VR, Wu S, Lacouture ME. Risk of hand-foot skin reaction with the novel multikinase inhibitor regorafenib: a meta-analysis. *Investigational New Drugs*. 2013:1-9.

### 8 Ongoing research

In July 2013 a search in databases [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) and [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu) was conducted; the following phase III trials were identified:

- NCT01853319: an open-label phase III study of regorafenib in patients with mCRC who have progressed after standard therapy. The aim of this study is to provide additional information about the safety of regorafenib. The estimated study completion date is July 2014.
- NCT01786538: a randomized phase III study of oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin (FOLFOX) with or without regorafenib in patients with mCRC having progressed after first-line irinotecan plus fluoropyrimidines. The estimated study completion date is May 2017.
- NCT01584830: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of regorafenib plus BSC versus placebo plus BSC in Asians with mCRC who have progressed after standard therapy. The estimated study completion date is May 2014.
- NCT01538680 (EudraCT Number: 2011-005836-25): an open-label phase IIIb study of regorafenib in patients with mCRC who have progressed after standard therapy. The primary endpoint of this expanded-access study will be safety. There are four study locations in Austria. The study completion date has not been specified yet.

	<p>Several phase I and phase II studies assessing the use of regorafenib for the first-line or second-line treatment (single-use or combination therapy) of mCRC were identified. For example, one of those studies (NCT01875380, EudraCT Number: 2013-000236-94) aims to evaluate the efficacy and safety of regorafenib in the first-line treatment of patients with mCRC who are frail and/or unfit for polychemotherapy.</p> <p>Moreover, a database search showed a number of studies investigating the effects of regorafenib on other types of cancer such as gastrointestinal stromal tumors (GIST) or hepatocellular carcinoma.</p> <p><u>9 Commentary</u></p> <p>In summary, <b>regorafenib may represent a therapeutic option for patients who received all approved standard therapies</b> while maintaining a good performance status. However, the modest gain in OS and PFS survival, the high-risk for adverse events, lack of improvements in QoL and potentially considerable costs of this therapy call into question whether this drug represents a viable treatment option in unselected patients.</p>
<p><b>pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR), 2013 [4].</b></p> <p>Regorafenib (Stivarga) for Metastatic Colorectal Cancer Final Guidance Report</p>	<p><u>Background:</u> to evaluate the safety and efficacy of regorafenib compared to standard care options or placebo in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) who have been previously treated with fluoropyrimidine-based chemotherapy, oxaliplatin, irinotecan, an anti VEGF therapy and, if KRAS wild type an anti-EGFR therapy</p> <p><u>Evidence:</u> 1 multi-national, multicentre phase III, double-blind randomized controlled trial (RCT), the CORRECT study. <i>Additional evidence:</i> pCODR received input on regorafenib from one patient advocacy group (Colorectal Cancer Association of Canada).</p> <p><u>Conclusion:</u> The Clinical Guidance Panel concluded that there is a net overall clinical benefit to the use of regorafenib over best supportive care alone in patients with treatment-refractory metastatic colorectal cancer. This conclusion is based upon the results of a single high-quality, well-conducted and valid randomized controlled clinical trial, CORRECT, that demonstrates superior disease control rate, progression-free survival, and overall survival with the use of regorafenib when compared to best supportive care (placebo). In making this conclusion, the Clinical Guidance Panel considered that:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Regorafenib fulfills an unmet need for the treatment of patients with metastatic colorectal cancer who have exhausted all other standard systemic therapies.</li> <li>• Regorafenib fails to delay deterioration in quality of life and introduces the risk of relevant but manageable toxicities such as hand-foot skin reaction, fatigue, diarrhea, hypertension, rash, and anorexia.</li> <li>• This impression is congruent with that of the Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA).</li> </ul>
<p><b>pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR), 2015 [5].</b></p>	<p><u>Background:</u> to evaluate the safety and efficacy of regorafenib compared to standard care options or placebo in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) who have been previously treated with</p>

<p>Regorafenib (Stivarga) Resubmission for Metastatic Colorectal Cancer</p>	<p>fluoropyrimidine-based chemotherapy, oxaliplatin, irinotecan, an anti VEGF therapy and, if KRAS wild type an anti-EGFR therapy</p> <p><u>Evidence:</u> 2 multicentre phase III, double-blind randomized controlled trials (RCTs), the CORRECT study (multi-national) and CONCUR study (only Asian countries) <i>Additional evidence:</i> pCODR received input on regorafenib from one patient advocacy group (Colorectal Cancer Association of Canada).</p> <p><u>Conclusion:</u> The Clinical Guidance Panel concludes that there is a net overall clinical benefit with the use of regorafenib over best supportive care alone in patients with treatment-refractory metastatic colorectal cancer. In making this conclusion, the Clinical Guidance Panel considered:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Effectiveness:</b> The efficacy of regorafenib has been demonstrated in two similarly-designed, multi-centre RCTs, CORRECT and CONCUR, with a modest but consistent and statistically significant improvement in OS. There was no associated significant improvement in QoL measures. These trials include patients from Western and Asian populations and are considered generalizable to Canadian patients with treatment-refractory mCRC with an ECOG PS of 0-1.</li> <li>• <b>Safety:</b> Regorafenib introduces the risk of toxicities such as hand-foot skin reaction, fatigue, diarrhea, hypertension, rash, and anorexia. These toxicities can be managed with early intervention and there is an increasing awareness among the Canadian oncology practitioner community regarding the profile and management of such toxicities. Patient advocacy input suggests that patients would be willing to tolerate moderate to significant treatment-related side effects in the hopes of controlling their disease.</li> <li>• <b>Need and Burden of disease:</b> As a leading cause of cancer-related morbidity and mortality, the burden of mCRC among Canadians is significant. Regorafenib fulfills an unmet need for the treatment of patients with mCRC who have exhausted all currently available systemic therapies yet are still well enough to consider further treatment.</li> <li>• In reaching this conclusion the panel was unable to comment on the use of regorafenib in earlier lines of therapy. To the panel's knowledge, there is no evidence currently supporting the use of regorafenib in earlier lines of therapy.</li> </ul> <p><u>Referenzen</u> 2. Grothey A, van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet</i>. 2013 Jan 26;381(9863):303-12. 3. Li J, Qin S, Yau T, Ma B, Pan H, Xu J, et al. CONCUR: A randomized, double-blind, placebocontrolled phase 3 study of regorafenib monotherapy in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (mCRC) [abstract]. <i>Ann Oncol</i>. 2014;25(2):ii114-ii115. (Presented at 16th World Congress on Gastrointestinal Cancer; 2014 June 25-38; Barcelona).</p>
---	---

## Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

**Cochrane Library** (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 14.10.2015**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Colorectal Neoplasms] explode all trees
2	colon or colonic or colorectal or rectal or rectum or bowel or intestin*:ti (Word variations have been searched)
3	tumor* or tumour* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplas* or cancer* or malignan*:ti (Word variations have been searched)
4	#2 and #3
5	#1 or #4
6	#1 or #4 Publication Year from 2010 to 2015, in Cochrane Reviews (Reviews only) and Technology Assessments
7	MeSH descriptor: [Colorectal Neoplasms] explode all trees and with qualifier(s): [Drug therapy - DT, Radiotherapy - RT, Surgery - SU, Therapy - TH]
8	treatment* or therapy or therapies or therapeutic or monotherap* or polytherap* or pharmacotherap* or effect* or efficacy or treating or treated or management or treat* or drug*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
9	#4 and #8
10	#7 or #9
11	#7 or #9 Publication Year from 2010 to 2015, in Other Reviews

## SR, HTAs in Medline (PubMed) am 14.10.2015

#	Suchfrage
1	((("colorectal neoplasms/drug therapy"[MeSH Major Topic]) OR "colorectal neoplasms/radiotherapy"[MeSH Major Topic]) OR "colorectal neoplasms/surgery"[MeSH Major Topic]) OR "colorectal neoplasms/therapy"[MeSH Major Topic]
2	(((((colon[Title]) OR colonic[Title]) OR colorectal[Title]) OR rectal[Title]) OR rectum[Title]) OR bowel[Title]) OR intestin*[Title]
3	(((((tumor*[Title]) OR tumour*[Title]) OR carcinoma*[Title]) OR adenocarcinoma*[Title]) OR neoplas*[Title]) OR cancer*[Title]) OR malignan*[Title]
4	(#2) AND #3
5	((((((((((treatment*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR therapeutic[Title/Abstract]) OR monotherap*[Title/Abstract]) OR polytherap*[Title/Abstract]) OR pharmacotherap*[Title/Abstract]) OR effect*[Title/Abstract]) OR efficacy[Title/Abstract]) OR treating[Title/Abstract]) OR treated[Title/Abstract]) OR management[Title/Abstract]) OR treat*[Title/Abstract])) OR drug*[Title/Abstract])
6	(#4) AND #5
7	(#1) OR #6
8	neoplasm recurrence, local[MeSH Terms]
9	neoplasm metastasis[MeSH Terms]
10	((((((((((advanced[Title/Abstract]) OR recurren*[Title/Abstract]) OR relaps*[Title/Abstract]) OR refractory[Title/Abstract]) OR metastas*[Title/Abstract]) OR metastat*[Title/Abstract]) OR progressive*[Title/Abstract]) OR progression*[Title/Abstract]) OR resistant[Title/Abstract]) OR resistance[Title/Abstract]) OR disseminated[Title/Abstract])
11	((#8) OR #9) OR #10
12	(#7) AND #11

13	(#12) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
14	(#12) AND ((((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))
15	(#13) OR #14
16	((#15) AND ("2010/10/01"[PDAT] : "2015/10/14"[PDAT]))

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 14.10.2015

#	Suchfrage
1	colorectal neoplasm[MeSH Major Topic]
2	((((((colon[Title] OR colonic[Title]) OR colorectal[Title]) OR rectal[Title]) OR rectum[Title]) OR bowel[Title]) OR intestin*[Title]
3	((((((tumor*[Title] OR tumour*[Title]) OR carcinoma*[Title]) OR adenocarcinoma*[Title]) OR neoplas*[Title]) OR cancer*[Title]) OR malignan*[Title]
4	(#2) AND #3
5	(#1) OR #4
6	((#5) AND ((((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title]) OR recommendation*[Title]))
7	((#6) AND ("2010/10/01"[PDAT] : "2015/10/14"[PDAT]))

## Anhang:

### Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2009)“ (aus Leitlinienprogramm Onkologie, 2014)

Level	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis/symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	<a href="#">SR (with homogeneity*) of RCTs</a>	SR (with homogeneity*) of inception cohort studies; CDR† validated in different populations	SR (with homogeneity*) of Level 1 diagnostic studies; CDR† with 1b studies from different clinical centres	<a href="#">SR (with homogeneity*) of prospective cohort studies</a>	<a href="#">SR (with homogeneity*) of Level 1 economic studies</a>
1b	<a href="#">Individual RCT (with narrow Confidence Interval‡)</a>	<a href="#">Individual inception cohort study with &gt; 80% follow-up; CDR† validated in a single population</a>	Validating** cohort study with good††† reference standards; or CDR† tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up****	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
1c	<a href="#">All or none§</a>	All or none case-series	<a href="#">Absolute SpPins and SnNouts††</a>	All or none case-series	Absolute better-value or worse-value analyses †††
2a	<a href="#">SR (with homogeneity*) of cohort studies</a>	<a href="#">SR (with homogeneity*) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs</a>	<a href="#">SR (with homogeneity*) of Level &gt;2 diagnostic studies</a>	<a href="#">SR (with homogeneity*) of 2b and better studies</a>	<a href="#">SR (with homogeneity*) of Level &gt;2 economic studies</a>
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)	<a href="#">Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR† or validated on split-sample§§§ only</a>	Exploratory** cohort study with good†††reference standards; CDR† after derivation, or validated only on split-sample§§§ or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies	"Outcomes" Research		Ecological studies	Audit or outcomes research
3a	<a href="#">SR (with homogeneity*) of case-control studies</a>		<a href="#">SR (with homogeneity*) of 3b and better studies</a>	<a href="#">SR (with homogeneity*) of 3b and better studies</a>	<a href="#">SR (with homogeneity*) of 3b and better studies</a>

Level	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis/symptom prevalence study	Economic and decision analyses
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study, or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations.
4	<a href="#">Case-series (and poor quality cohort and case-control studies§§)</a>	<a href="#">Case-series (and poor quality prognostic cohort studies***)</a>	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on economic theory or "first principles"

## Literatur:

1. **Alberta Health Services (AHS)**. Metastatic colorectal cancer. Clinical practice guideline GI-003, Version 8, Stand: Juli 2015. Edmonton (CAN): AHS 2015; <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi003-colorectal-metastatic.pdf>, Zugriff am 19.10.2015.
2. **Anwar S, Peter MB, Dent J, Scott NA**. Palliative excisional surgery for primary colorectal cancer in patients with incurable metastatic disease. Is there a survival benefit? A systematic review. *Colorectal Dis* 2012; 14 (8): 920-30.
3. **Benson AB, Bekaii-Saab T, Chan E, Chen YJ, Choti MA, Cooper HS, Engstrom PF, Enzinger PC, Fakhri MG, Fenton MJ, Fuchs CS, Grem JL, Hunt S, Kamel A, Leong LA, Lin E, May KS, Mulcahy MF, Murphy K, Rohren E, Ryan DP, Saltz L, Sharma S, Shibata D, Skibber JM, Small W, Jr., Sofocleous CT, Venook AP, Willett CG, Gregory KM, Freedman-Cass DA**. Metastatic colon cancer, version 3.2013: featured updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11 (2): 141-52.
4. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)**. Regorafenib (Stivarga) for Metastatic Colorectal Cancer. Pan-Canadian Oncology Drug Review Final Clinical Guidance Report. Ottawa (CAN): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2013; <http://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-stivargamcrc-fn-cgr.pdf>, Zugriff am 15.10.2015.
5. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)**. Regorafenib (Stivarga) Resubmission for Metastatic Colorectal Cancer. Pan-Canadian Oncology Drug Review Final Clinical Guidance Report. Ottawa (CAN): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2015; [http://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_regorafenib\\_stivarga\\_resub\\_mcrc\\_fn\\_cgr.pdf](http://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_regorafenib_stivarga_resub_mcrc_fn_cgr.pdf), Zugriff am 15.10.2015.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Regorafenib, vom 20. März 2014. Berlin (GER): G-BA 2014; [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-3046/2014-03-20\\_AM-RL-XII\\_Regorafenib\\_2013-10-01-D-077\\_ZD.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-3046/2014-03-20_AM-RL-XII_Regorafenib_2013-10-01-D-077_ZD.pdf), Zugriff am 13.10.2015.
7. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Regorafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Auftrag A13-37, Dossierbewertung, Version 1.0. Köln (GER): IQWiG 2013; [http://www.iqwig.de/download/A13-37\\_Regorafenib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](http://www.iqwig.de/download/A13-37_Regorafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf), Zugriff am 13.10.2015.
8. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Addendum zum Auftrag A13-37 (Regorafenib), Auftrag A14-09, Version 1.0. Köln (GER): IQWiG 2014; [http://www.iqwig.de/download/A14-09\\_Addendum-zum-Auftrag-A13-37\\_Regorafenib.pdf](http://www.iqwig.de/download/A14-09_Addendum-zum-Auftrag-A13-37_Regorafenib.pdf), Zugriff am 13.10.2015.
9. **Leitlinienprogramm Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft, Deutschen Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften**. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, AWMF Registrierungsnummer: 021-007OL, Langversion 1.1, Stand: August 2014. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft 2014; [http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx\\_sbdownloader/LL\\_KRK\\_Langfassung\\_1.1.pdf](http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_KRK_Langfassung_1.1.pdf), Zugriff am 13.10.2015.

10. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN)**. Colon Cancer. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 3.2015. Fort Washington (USA): NCCN 2015; [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf), Zugriff am 12.10.2015.
11. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN)**. Rectal Cancer. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 3.2015. Fort Washington (USA): NCCN 2015; [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/rectal.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf), Zugriff am 12.10.2015.
12. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Bevacizumab in combination with oxaliplatin and either fluorouracil plus folinic acid or capecitabine for the treatment of metastatic colorectal cancer [TA212]. London (GBR): NICE 2010; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta212/resources/guidance-bevacizumab-in-combination-with-oxaliplatin-and-either-fluorouracil-plus-folinic-acid-or-capecitabine-for-the-treatment-of-metastatic-colorectal-cancer-pdf>, Zugriff am 13.10.2015.
13. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Colorectal cancer: The diagnosis and management of colorectal cancer, last modified: December 2014 [CG131]. London (GBR): NICE 2011; <http://www.nice.org.uk/guidance/cg131/resources/guidance-colorectal-cancer-pdf>, Zugriff am 13.10.2015.
14. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. 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) [TA242]. London (GBR): NICE 2012; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta242/resources/guidance-cetuximab-bevacizumab-and-panitumumab-for-the-treatment-of-metastatic-colorectal-cancer-after-firstline-chemotherapy-pdf>, Zugriff am 13.10.2015.
15. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Afibercept in combination with irinotecan and fluorouracil-based therapy for treating metastatic colorectal cancer that has progressed following prior oxaliplatin-based chemotherapy [TA307]. London (GBR): NICE 2014; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta307/resources/guidance-afibercept-in-combination-with-irinotecan-and-fluorouracilbased-therapy-for-treating-metastatic-colorectal-cancer-that-has-progressed-following-prior-oxaliplatinbased-chemotherapy-pdf>, Zugriff am 13.10.2015.
16. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Regorafenib for metastatic colorectal cancer after treatment for metastatic disease (terminated appraisal) [TA334]. London (GBR): NICE 2015; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta334/resources/guidance-regorafenib-for-metastatic-colorectal-cancer-after-treatment-for-metastatic-disease-terminated-appraisal-pdf>, Zugriff am 13.10.2015.
17. **Rothschedl E**. Regorafenib (Stivarga) for heavily pretreated patients with metastatic colorectal cancer. Wien (AUT): Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBIHTA) 2013; [http://eprints.hta.lbg.ac.at/1011/1/DSD\\_HSO\\_Nr.40.pdf](http://eprints.hta.lbg.ac.at/1011/1/DSD_HSO_Nr.40.pdf), Zugriff am 15.10.2015.
18. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)**. Diagnosis and management of colorectal cancer (SIGN publication no. 126). Edinburgh (GBR): SIGN 2011; <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign126.pdf>, Zugriff am 12.10.2015.