

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2020-B-392-z Pembrolizumab

Stand: Februar 2021

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

Pembrolizumab

[kolorektalen Karzinoms mit einer hohen Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder eine Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)]

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	Trifluridin/Tipiracil (D-535) Regorafenib (D-189)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel: Pembrolizumab	
Pembrolizumab L01XC18 Keytruda®	Anwendungsgebiet laut PO: Keytruda as monotherapy is indicated for the first line treatment of metastatic microsatellite instability high (MSI H) or mismatch repair deficient (dMMR) colorectal cancer in adults.
Bevacizumab L01XC07 Avastin®	Bevacizumab wird in Kombination mit einer Chemotherapie auf Fluoropyrimidin-Basis zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom angewendet.
Calciumfolinat V03AF03 (z.B. Calciumfolinat- GRY®®)	in Kombination mit 5-Fluorouracil in der zytotoxischen Therapie <ul style="list-style-type: none"> • bei fortgeschrittenem oder metastasiertem kolorektalem Karzinom
Capecitabin L01BC06 (z.B. Capecitabin Accord)	zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms
Cetuximab L01XC06 Erbitux®	Erbitux ist indiziert zur Behandlung des metastasierenden, EGFR (epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor) exprimierenden Kolorektalkarzinoms mit Ras-Wildtyp <ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit einer Irinotecan-basierten Chemotherapie, • als Erstlinienbehandlung in Kombination mit FOLFOX
5-Fluorouracil L01BC02 (z.B. 5-FU medac 50 mg/ml Injektionslösung)	Fortgeschrittenes oder metastasierendes kolorektales Karzinom

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Irinotecan L01XX19 (z.B. Irinotecan Fresenius)	<p>zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom:</p> <ul style="list-style-type: none">• in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure bei Patienten ohne vorausgegangene Chemotherapie im Stadium einer fortgeschrittenen Erkrankung. <p>In Kombination mit Cetuximab zur Behandlung von Patienten mit EGFR (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-) exprimierendem metastasierenden kolorektalen Karzinom mit KRAS-Wildtyp, die keine vorangehende Behandlung gegen die metastasierende Erkrankung erhalten haben oder nach Versagen einer Irinotecan-haltigen zytotoxischen Therapie angezeigt.</p> <p>In Kombination mit 5-Fluorouracil, Folinsäure und Bevacizumab wird Irinotecan Fresenius als Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasierendem Kolon- oder Rektumkarzinom angewendet.</p> <p>In Kombination mit Capecitabin mit oder ohne Bevacizumab wird Irinotecan Fresenius als Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom angewendet.</p>
Mitomycin L01DC03 (z.B. Mito-medac®)	Mitomycin wird in der palliativen Tumortherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: <ul style="list-style-type: none">• fortgeschrittenes kolorektales Karzinom
Oxaliplatin L01XA03 (z.B. Oxaliplatin onkovis)	Oxaliplatin wird in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Folinsäure angewendet. <ul style="list-style-type: none">• Zur Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms.
Regorafenib (Stivarga®)	Stivarga ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, 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

Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®)	Lonsurf wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecanbasierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen.
Panitumumab L01XC08 (Vectibix®)	zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom mit RAS-Wildtyp <ul style="list-style-type: none">• in der Erstlinientherapie in Kombination mit FOLFOX oder FOLFIRI.

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2020-B-392z (Pembrolizumab)

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 6. Januar 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte.....	6
3.2 Cochrane Reviews	8
3.3 Systematische Reviews.....	15
3.4 Leitlinien.....	36
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	73
Referenzen	75
Anhang	77

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluorouracil
AE	Adverse Events
AIOM	Italian Medical Oncology Association
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BSC	Best supportive Care
CapeOX	Oxaliplatin and capecitabine
CT/CTC	Chemotherapie
dMMR	Deficient mismatch repair
EGFR	Epidermal growth factor receptor
EGFR MAB	EGFR monoclonal antibodies
EGFR TKI	EGFR tyrosine kinase inhibitors
ESMO	European Society for Medical Oncology
FOLFIRI	Irinotecan, infusional fluorouracil, and leucovorin
FOLFOX	Oxaliplatin, infusional fluorouracil, and leucovorin
FOLFOXIRI	Irinotecan, oxaliplatin, fluorouracil/leucovorin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRI	Irinotecan
KI	Konfidenzintervall
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
LoE	Level of Evidence
LV	Leucovorin
mCRC/KRK	Metastasiertes Kolorektales-Karzinom
MSI	Mikrosatelliteninstabilität

MT	KRAS exon 2 mutant
NHMRC	National Health and Medical Research Council
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
Nordic FLUX	Nordic 5-fluorouracil/leucovorin bolus schedule combined with oxaliplatin
OR	Odds Ratio
ORR	Overall response rate
OS	Overall Survival (dt. Gesamtüberleben)
PD	Progressive disease
PFS	Progression-free survival
PS	Performance status
RR	Relative risk
RT	Radiotherapy
SAE	Severe adverse events
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TKI	Tyrosine kinase inhibitors
TRIP	Turn Research into Practice Database
TPP	Time to progression
VEGF	Vascular endothelial growth factor
WHO	World Health Organization
Wt	Wild-type

1 Indikation

Zur Behandlung der Erstlinie des nicht resezierbaren oder metastasierten Kolorektalkarzinoms bei Erwachsenen.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation metastasiertes Kolorektalkarzinom durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 29.06.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 1952 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 18 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte

G-BA, 2020 [5].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V **Trifluridin/Tipiracil** (Neubewertung nach Fristablauf: metastasiertes kolorektales Karzinom) Vom 1. Oktober 2020.

Anwendungsgebiet

Lonsurf wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und AntiEGFR-Substanzen.

Vergleichstherapie

Best-Supportive-Care

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

G-BA, 2017 [6].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 02. Februar 2017 - **Trifluridin/Tipiracil**

Anwendungsgebiet

Lonsurf wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen.

Vergleichstherapie

Best Supportive Care

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

G-BA, 2016 [7].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. März 2016 – **Regorafenib**

Anwendungsgebiet

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.

Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Regorafenib zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die eine vorangegangene Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGF-basierte Therapie, und, sofern ein kras-Wildtyp vorliegt, eine Anti-EGFR-basierte Therapie gehabt haben, oder für eine solche Therapie nicht infrage kommen, ist Best-Supportive-Care.

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, Patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Dabei wird in Bezug auf das vorliegende Anwendungsgebiet von einem fortgeschrittenen Behandlungsstadium ausgegangen, in dem die derzeit empfohlenen und zugelassenen Standardtherapien für die Behandlung im metastasierten Stadium bereits ausgeschöpft worden sind und für das weitere anti-neoplastische Therapien nicht regelhaft infrage kommen. Mit der Bestimmung von Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie wird von einer ausschließlich palliativen Zielsetzung der Behandlung ausgegangen.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

3.2 Cochrane Reviews

Chan DLH et al., 2017 [4].

Epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors for metastatic colorectal cancer.

Fragestellung

To determine the efficacy, safety profile, and potential harms of **EGFR inhibitors** in the treatment of people with metastatic colorectal cancer when given alone, in combination with chemotherapy, or with other biological agents.

Methodik

Population:

- People with a histological diagnosis of colorectal carcinoma and confirmed evidence of unresectable, metastatic disease.

Intervention/ Komparator:

- EGFR MAb
 - first-line treatment with chemotherapy and an EGFR inhibitor compared to chemotherapy alone;
- EGFR TKI
 - treatment with chemotherapy and EGFR TKI compared to chemotherapy alone;
 - treatment with EGFR TKI compared to best supportive care.

Different EGFR inhibitor regimens

- treatment with one EGFR inhibitor compared to treatment with another EGFR inhibitor;
- treatment with one regimen of an EGFR inhibitor compared to treatment with another regimen of the same EGFR inhibitor.
- EGFR inhibitors in combination with chemotherapy and anti-angiogenic agents
 - treatment with chemotherapy and anti-angiogenic agent compared to chemotherapy and EGFR inhibitor;
 - treatment with chemotherapy and anti-angiogenic agent compared to treatment with chemotherapy, antiangiogenic agent, and EGFR inhibitor.

Endpunkte:

- PFS, OS, Response, AE, QoL

Recherche/Suchzeitraum:

- September 2016
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (the Cochrane Library, Issue 9, 2016)
 - Ovid MEDLINE (from 1950)
 - Ovid Embase (from 1974)

- Hand-searches for meeting proceedings of major conferences (European Society for Medical Oncology (ESMO), American Society of Clinical Oncology (ASCO), and ASCO GI) from 2012 to March 2016 on 14-15 January 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane 'Risk of bias' tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 33 Studien (N=15.025 Patienten)
- In total, 7948 participants were enrolled and KRAS status was assessable in 6969 participants: 4402 were KRAS exon 2 WT and 2567 were KRAS exon 2 mutant (MT).

Charakteristika der Population:

1. Twelve studies examined the effect of adding EGFR MAbs to either chemotherapy (10 studies) or best supportive care (2 studies) on progression-free survival (PFS) in the KRAS exon 2 wild-type (WT) setting. Ten studies compared the combination of EGFR MAb and chemotherapy (8 with cetuximab, 2 with panitumumab) to the same chemotherapy alone with KRAS status available. (*Adams COIN 2011; Bokemeyer OPUS 2009; Ciardiello CAPRI-GOIM 2016; Douillard PRIME 2010; Passardi ITACA 2015; Peeters 2010; Seymour PICCOLO 2013; Tveit NORDIC VII 2012; Van Cutsem CRYSTAL 2009; Ye 2013*). Two studies (one with cetuximab and one with panitumumab) examined the effect of EGFR MAb as monotherapy (*Amado 2008; Karapetis CO17 2008 – 3.Therapielinie*). In total, 7948 participants were enrolled and KRAS status was assessable in 6969 participants: 4402 were KRAS exon 2 WT and 2567 were KRAS exon 2 mutant (MT).
2. Three studies examined the effect of adding EGFR MAb to chemotherapy in the KRAS unselected setting; this involved 1483 KRAS unselected participants (*Borner 2008; Polikoff EXPLORE 2005; Sobrero EPIC 2008*).
3. One study involving 42 participants solely examined the effect of adding EGFR MAb to chemotherapy in the KRAS mutant setting (*Siena 2013*); we considered this trial in combination with the KRAS mutant cohorts of the studies in 1).
4. Four studies examined the effect of adding EGFR MAb to chemotherapy on progression-free survival compared to adding another (non-EGFR) biological agent to chemotherapy in 2189 KRAS exon 2 WT participants. All trials used bevacizumab as the second biological agent, which permitted its use as the comparator. All four trials compared the combination of chemotherapy with EGFR MAb to the combination of the same chemotherapy with bevacizumab. The chemotherapy backbone was an investigator's choice of mFOLFOX6 or FOLFIRI in Venook CALGB 80405 2014; FOLFIRI in Hecht SPIRITT 2015; mFOLFOX6 in Schwartzberg PEAK 2014; and FOLFIRI in Heinemann FIRE-3 2014. (these, as well as subsequent chemotherapy regimens, are briefly explained in Appendix 6).
5. Six studies examined the effect of using one EGFR inhibitor (whether MAb or TKI) compared to another EGFR inhibitor in 1708 participants. Imgatuzumab (GA201) was compared to cetuximab in KRAS exon 2 WT participants, with FOLFIRI being the chemotherapy backbone (*Bridgewater GAIN-C 2015*). Afatinib was compared to cetuximab in KRAS exon 2 WT participants in the second trial, both of which were given as monotherapy (*Hickish 2014*). Brodowicz 2013 compared two different regimens of cetuximab in combination with first-line

FOLFOX chemotherapy. Ma 2013 compared the combination of continuous erlotinib and CAPOX chemotherapy to intermittent erlotinib with CAPOX therapy. Price ASPECCT 2014 compared cetuximab and panitumumab as monotherapies. Finally, Wasan COIN-B 2014 compared a strategy of intermittent mFOLFOX6 with cetuximab (with mFOLFOX6 with cetuximab ceased after 12 weeks, and assuming stable disease or better with initial treatment, re-introduction of the same treatment on progression) with the same strategy of intermittent mFOLFOX6 with cetuximab, but with maintenance cetuximab in between these treatments.

6. Two studies examined the effect of adding EGFR TKI to chemotherapy on progression-free survival in the KRAS unselected setting in 195 participants. Santoro 2008 investigated gefitinib with initiation of FOLFIRI chemotherapy, which was continued until progression. Vincent 2011 studied erlotinib plus capecitabine in people unsuitable for usual first-line combination chemotherapy.

7. Six studies examined the effect of adding EGFR inhibitor (whether MAb or TKI) to a combination of chemotherapy and anti-angiogenic agent on progression-free survival compared to chemotherapy and anti-angiogenic agent only in 1571 participants. (Hagman ACT2 2014; Hecht PACCE 2009; Johnsson Nordic ACT 2013; Passardi ITACA 2015; Tol CAIRO2 2008; Tournigand DREAM 2015). Two studies investigated EGFR TKI (erlotinib in Hagman ACT2 2014 and gefitinib in Tournigand DREAM 2015) added to bevacizumab in the maintenance setting commenced after stable disease or better with bevacizumab-containing induction chemotherapy. The other three studies investigated EGFR MAb (panitumumab in Hecht PACCE 2009 and cetuximab in Passardi ITACA 2015 and Tol CAIRO2 2008) commenced at the start of first-line chemotherapy together with bevacizumab in both arms. We note that Passardi ITACA 2015 was also mentioned in section 1) above.

Qualität der Studien:

The evidence we identified was generally of moderate to high quality. Our main reason for not judging the evidence for all outcomes as high quality was that in some studies the treating doctors assessed their patients' scans for tumour shrinkage or growth, and their knowledge of what treatment the patient received resulted in a higher risk of bias. Another reason for our judging of the evidence as lower quality was that there were differences between the studies grouped in the meta-analyses calculations (heterogeneity).

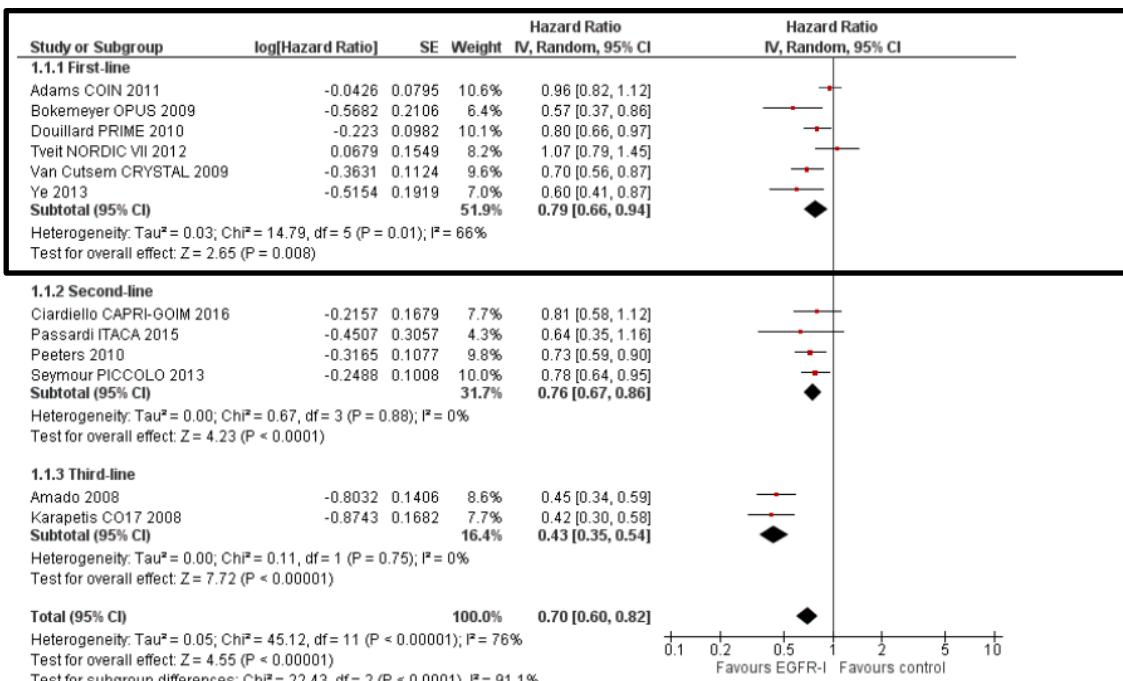
Studienergebnisse:

Hinweis: berichtet werden ausschließlich die Ergebnisse zur 1. Therapielinie

The addition of EGFR MAb to standard therapy in KRAS exon 2 WT populations

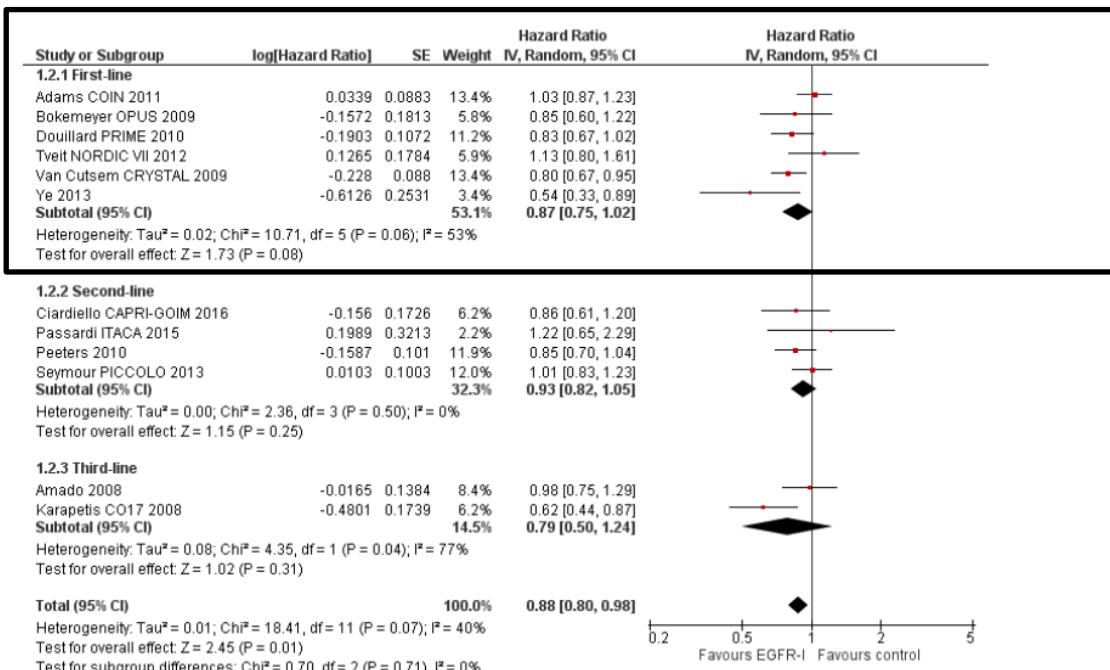
- PFS

Figure 5. Forest plot of comparison: I EGFR MAb in KRAS exon 2 WT, outcome: I.1 Progression-free survival.



- **OS**

Figure 6. Forest plot of comparison: I EGFR MAb in KRAS exon 2 WT, outcome: I.2 Overall survival.



- **Tumour response rate**

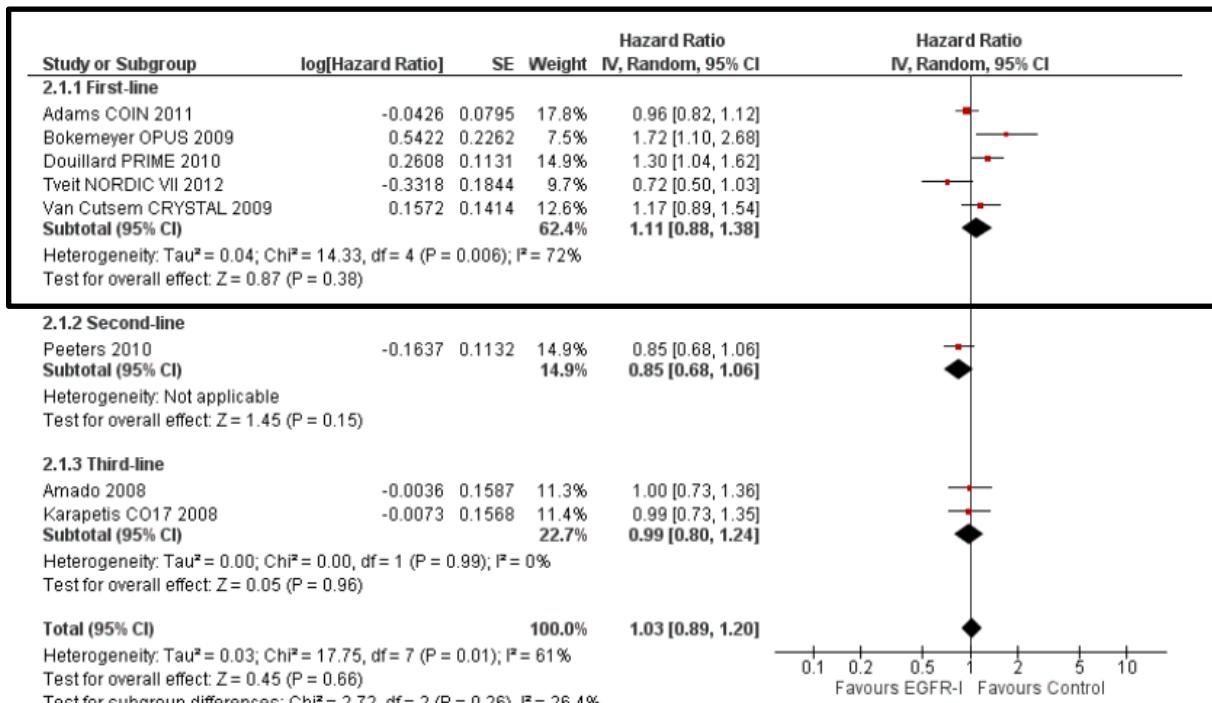
Pooled analysis of first-line trials (6 RCTs, 2447 participants) in KRAS exon 2 WT populations showed that adding EGFR Mab to first-line chemotherapy increased the rate of response by 12.0% from 575/1243 (46.3%) to 702/1204 (58.3%) (OR 1.73, 95% CI 1.33 to 2.25; $P < 0.001$;

Analysis 1.3.1). Moderate statistical heterogeneity was present ($\text{Chi}^2 = 10.86$, $\text{df} = 5$, $P = 0.10$, $I^2 = 54\%$), likely due to the pooling of trials using different chemotherapy backbones.

EGFR MAb in KRAS exon 2 mutant participants

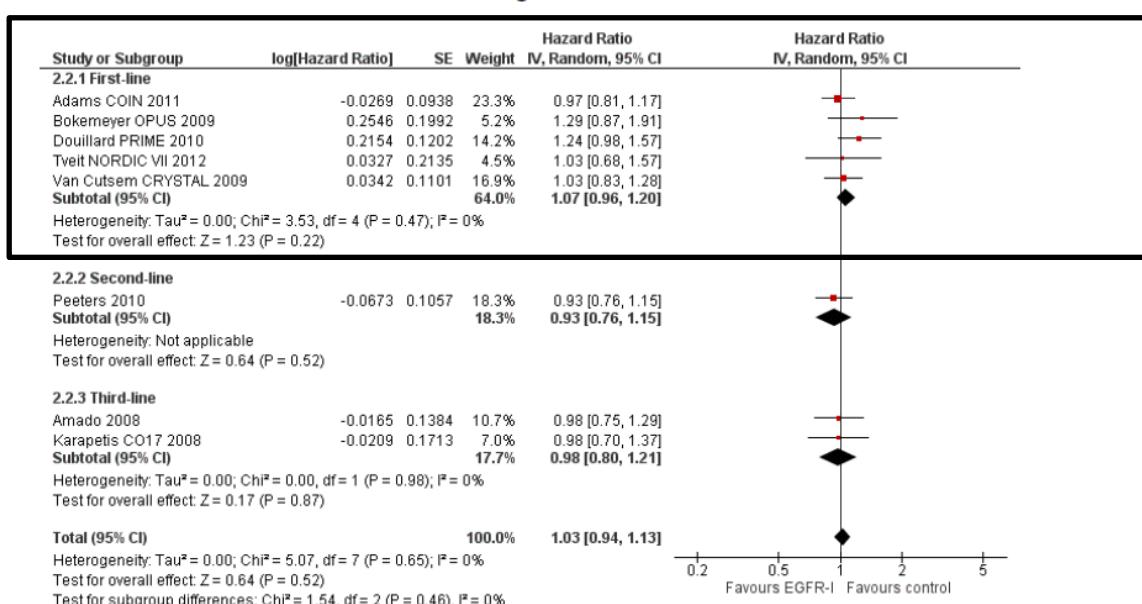
- PFS

Figure 7. Forest plot of comparison: 2 EGFR MAb in KRAS exon 2 MT, outcome: 2.1 Progression-free survival.



- OS

Figure 8.



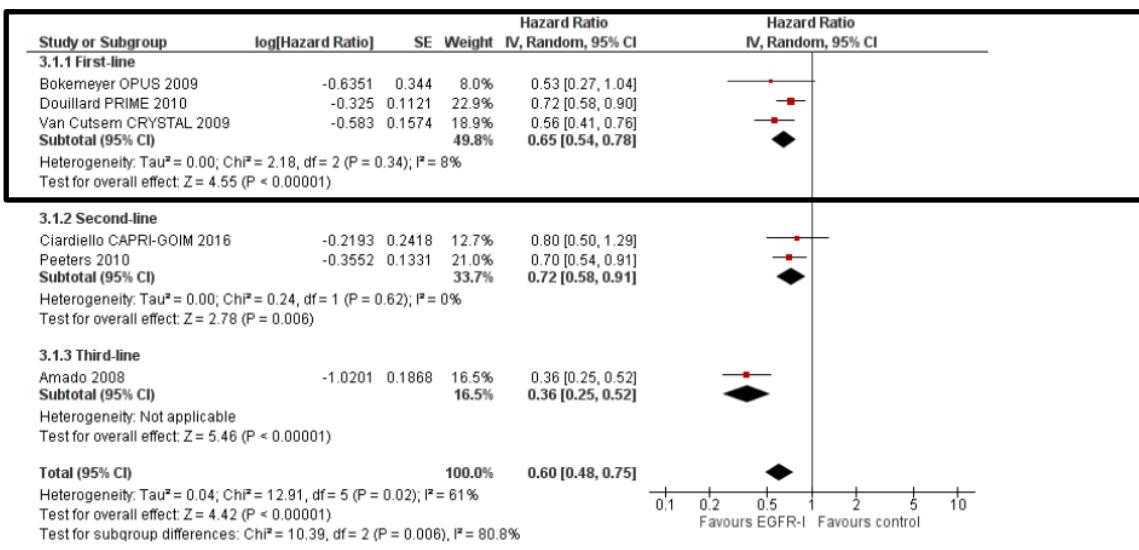
- **Tumor response rate**

Pooled analysis of first-line trials (4 RCTs, 1066 participants) also demonstrated no significant increase in odds of tumour response (OR 0.90, 95% CI 0.66 to 1.22; P = 0.51; Analysis 2.3.1). No important heterogeneity was present ($\chi^2 = 4.11$, df = 3, P = 0.25, I² = 27%).

EGFR MAb in extended RAS WT participants

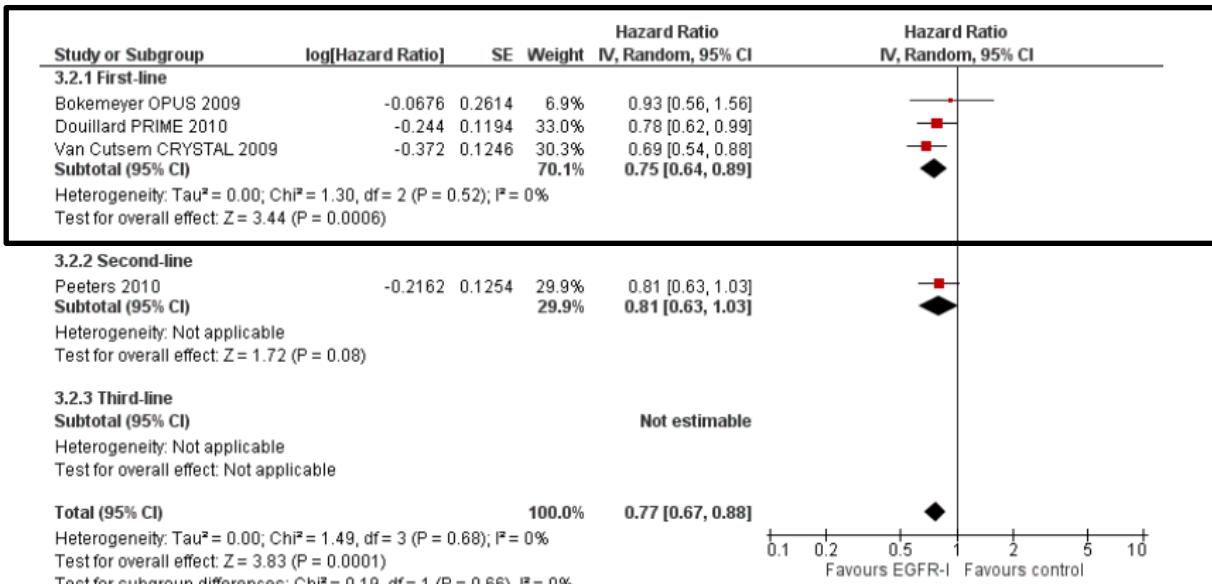
- **PFS**

Figure 9. Forest plot of comparison: 3 EGFR MAb in extended RAS WT, outcome: 3.1 Progression-free survival.



- **OS**

Figure 10. Forest plot of comparison: 3 EGFR MAb in extended RAS WT, outcome: 3.2 Overall survival.



EGFR MAb in extended RAS mutant participants

- **PFS**

- Pooled analysis of first-line trials (3 RCTs, 1175 participants) in extended RAS MT populations showed that adding EGFR MAb to first-line chemotherapy statistically increased the risk of progression by 27% (HR 1.27, 95% CI 1.08 to 1.48; $P = 0.004$; Analysis 4.1.1). No important heterogeneity was present ($\text{Chi}^2 = 2.24$, $df = 2$, $P = 0.33$, $I^2 = 11\%$). This is an important finding because actual harm to participants was observed.

- **OS**

- Pooled analysis of first-line trials (3 RCTs, 1175 participants) showed a statistically significant increase in risk of death (HR 1.16, 95% CI 1.02 to 1.33; $P = 0.03$). No important heterogeneity was present ($\text{Chi}^2 = 1.92$, $df = 2$, $P = 0.38$, $I^2 = 0\%$). The one secondline study, Peeters 2010, (574 participants) reported no reduction in risk of death (HR 0.91, 95% CI 0.76 to 1.10; $P = 0.34$).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our main finding was that the addition of EGFR MAb drugs to standard treatment in people whose tumours were KRAS wild type reduces the risk of disease progression by 30%. The risk of death is reduced by 12% (i.e. patients live longer overall), and the chance of tumour shrinkage is increased from 31% to 46%. In people who are both KRAS and NRAS (extended RAS) wild type, the risk of disease progression is reduced by 40%; risk of death is reduced by 23%; and the rate of tumour shrinkage increases from 21% to 48%.

There was no evidence of any difference in outcome between the combination of EGFRMAb plus chemotherapy and the combination of bevacizumab (another targeted drug) plus chemotherapy.

There was no evidence that the use of EGFR TKI improved outcomes, although the number of studied participants (and trials) was too small for a formal analysis.

There was no evidence that adding EGFR MAb to both chemotherapy and bevacizumab improved outcomes, and in fact was found to increase toxicity.

The addition of EGFR MAb to standard therapy in KRAS exon 2 WT participants increased the likelihood of tumour response with an odds ratio of 2.41. Significant heterogeneity was again present, likely attributable to varying lines of therapy where different degrees of benefit were observed (OR 1.73 in first-line compared to OR 38.44 in third-line settings), which was probably due to the fact that placebo was used as the control arm in third-line trials, whereas combination chemotherapy was the control in first- and second-line trials. Significant heterogeneity again remained in the first-line subgroup of trials, which was likely due to the pooling of trials using different chemotherapy backbones. The benefits of EGFR-I in KRAS exon 2 WT populations come at the cost of increased toxicity (OR 2.45, 95% CI 2.07 to 2.89). Considering specific toxicities, the risks of diarrhoea and rash were increased but not the risk of neutropenia. For the above comparison, we considered the OS outcome to be at low risk of bias, PFS and response rate at unclear risk of bias, and the toxicity outcomes (not including neutropenia) as at high risk of bias with corresponding downgrading in GRADE, which was primarily due to the presence of significant measurement bias.

Kommentare zum Review

- 6 Studien zur Erstlinie

3.3 Systematische Reviews

Li, R. et al., 2020 [10].

Chemotherapeutic Effectiveness of Combining Cetuximab for Metastatic Colorectal Cancer Treatment: A System Review and Meta-Analysis.

Fragestellung

to investigate the clinical effectiveness for combining cetuximab treatment with chemotherapy for treating metastatic colorectal cancer (mCRC).

Methodik

Population:

- mCRC patients

Intervention:

- cetuximab in combination with chemotherapy

Komparator:

- Siehe Ergebnisse

Endpunkte:

- overall survival (OS), progression-free survival (PFS), disease control rate (DCR), overall response rate (ORR)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Medline, Cochrane Library, CNKI, ChineseCqvip and Wanfang Database, time range from January 2004 to July 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 RCTs involved 7,108 patients with mCRC
- The patients received chemotherapy with (3,521 cases) or without cetuximab (3,587 cases)

Charakteristika der Population:

TABLE 1 | Characteristics of the RCT studies included in our meta-analysis.

References	Sex (male/female)	Country	Treatments		Age (median, range)		A period of treatment(d)	Duration
			Control	Experiment	Control	Experiment		
Bokemeyer et al. (16)	181/156	Europe	FOLFOX	FOLFOX +cetuximab	60 (30-82)	62 (24-82)	14	Depending on disease progression and severity of adverse reactions
Huang et al. (28)	78/68	Europe	FOLFIRI	FOLFIRI +cetuximab	57 (25-82)	59 (30-82)	14	6 months
Dewdney et al. (29)	101/63	Multicenter	CAPOX	CAPOX +cetuximab	65 (28-79)	61 (28-79)	14	2 months
Van Cutsem et al. (27)	725/473	Europe	FOLFIRI	FOLFIRI +cetuximab	61 (19-84)	61 (22-82)	14	Depending on disease progression and severity of adverse reactions
Van Cutsem et al. (24)	725/473	Europe	FOLFIRI	FOLFIRI +cetuximab	61 (19-84)	61 (22-82)	14	Depending on the disease progression, the degree of adverse reactions or the informed consent was withdrawn
Tveit et al. (31)	220/159	Multicenter	FLOX	FLOX +cetuximab	61.2 (29.9-74.8)	60.8 (24.1-74.4)	14	Depending on disease progression and severity of adverse reactions
Ye et al. (26)	88/50	Europe or North America	FOLFOX or FOLFIRI	FOLFOX or FOLFIRI +cetuximab	59 (35-75)	57 (26-75)	14	Depending on the reaction after liver metastasis of cancer, disease progression or the degree of adverse reactions
Borner et al. (20)	44/30	Multicenter	CAPOX	CAPOX+cetuximab	63 (47-80)	60 (37-81)	21	4.5 months or disease progression
Maughan et al. (21)	1068/562	UK	CAPOX or FOLFOX	CAPOX or FOLFOX +cetuximab	63 (56-69)	63 (58-70)	14	Depending on disease progression
Ciardiello et al. (23)	72/81	Chinese	FOLFOX	FOLFOX+cetuximab	49-59	49-59	14	Depending on the disease progression, the degree of adverse reactions or the informed consent was withdrawn
Qin et al. (22)	266/127	Multicenter	FOLFOX	FOLFOX +cetuximab	56 (21-78)	56 (21-83)	14	Depending on disease progression and severity of adverse reactions
Sobrero et al. (25)	816/482	Multicenter	Irinotecan	Irinotecan +cetuximab	62 (21-90)	61 (23-85)	21	Depending on disease progression and severity of adverse reactions

Qualität der Studien:

	Allocation concealment	Adequate sequence generation	Blinding	Incomplete outcome data addressed	Free of selective reporting	Free of other bias
Alice D 2012	-	?	?	+	+	+
Bokemeyer C 2011	?	+	?	+	+	?
Borner M 2008	?	+	?	+	+	+
Ciardiello F 2016	-	?	?	+	+	+
Eric VC 2009	?	+	?	+	+	+
Eric VC 2011	?	+	?	+	+	+
Jocelin H 2014	?	+	?	+	+	+
Kjell MT 2012	-	+	?	+	+	?
Maughan TS 2011	-	+	?	+	+	+
Qin S 2018	?	+	?	+	+	+
Sobrero AF 2008	?	+	?	+	+	?
Ye LC 2013	?	+	?	+	+	+

FIGURE 1 | Bias assessment of 12 RCTs included.

Studienergebnisse:

- Chemotherapy alone group has shorter OS, PFS, and ORR than the chemotherapy plus cetuximab group, with significant differences (PFS:HR = 0.77, 95% CI = 0.72–0.82, P <

0.00001; OS:HR = 0.88, 95% CI = 0.79–0.99, P = 0.03; ORR:OR = 1.79, 95% CI = 1.30–2.47; P = 0.0003).

- Results of subgroup analysis showed that cetuximab treatment prolonged PFS and OS in KRAS wild-type patients, with statistically significant differences (PFS:HR = 0.79, 95% CI = 0.65–0.95, P = 0.01; OS:HR = 0.85, 95% CI = 0.74–0.98, P = 0.02).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, compared with chemotherapy alone, combined with cetuximab can significantly prolong PFS and OS in mCRC patients. Limited by the quality and sample size of included studies, this conclusion needs to be verified by a larger sample of RCTs with strict design and long-term follow-up.

Baraniskin, A. et al., 2019 [2].

Efficacy of bevacizumab in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

to evaluate the additive effect of bevacizumab when combined with first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer (mCRC).

Methodik

Population:

- patients with mCRC

Intervention:

- Bevacizumab added to CT (in first-line)

Komparator:

- Siehe Ergebnisse

Endpunkte:

- progression-free survival (PFS) and overall survival (OS)

Recherche/Suchzeitraum:

- EMBASE, MEDLINE, the Cochrane Library in April 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 randomised studies

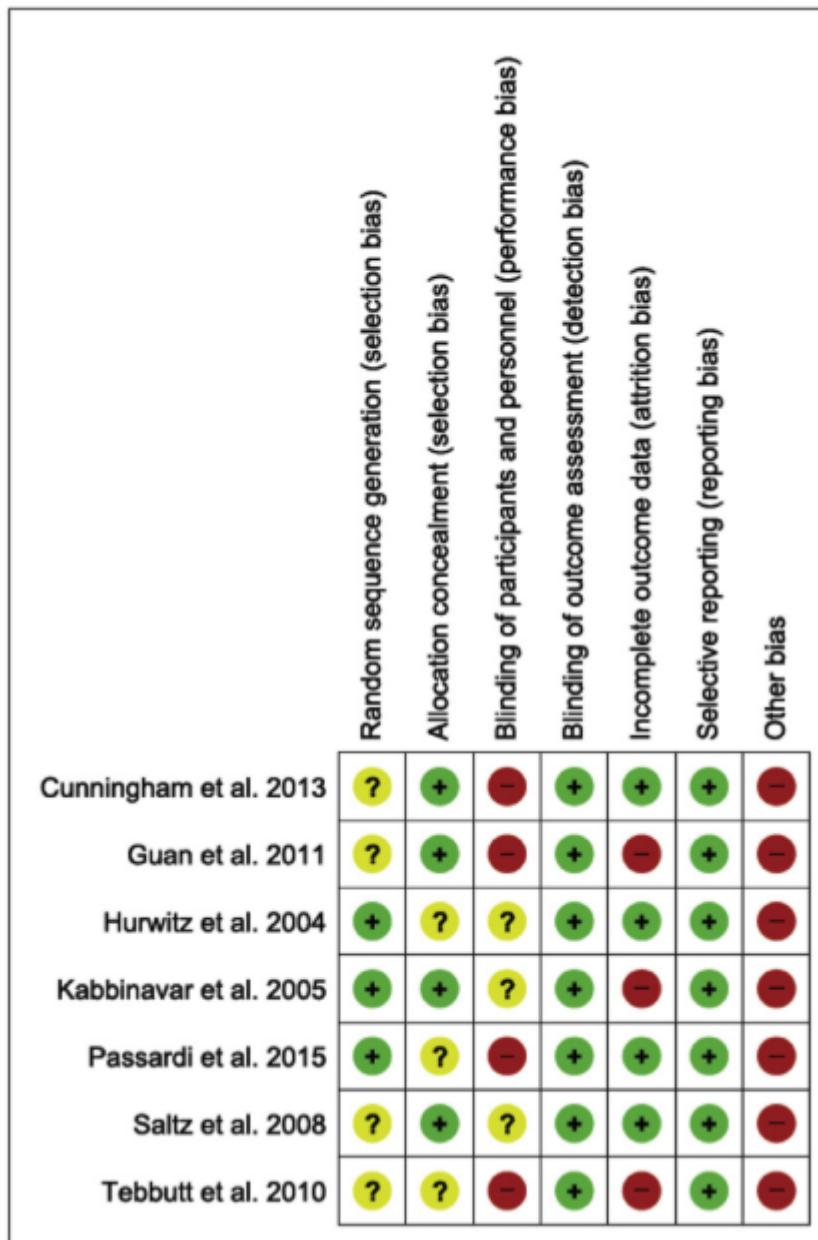
Charakteristika der Population:

Table 1
Characteristics of randomised studies evaluating bevacizumab plus chemotherapy in patients with mCRC in first-line chemotherapy.

Publication	Cunningham <i>et al</i> 2013	Guan <i>et al</i> 2011	Hurwitz <i>et al</i> 2004	Kabbinavar <i>et al</i> 2005	Passardi <i>et al</i> 2015	Saltz <i>et al</i> 2008	Tebbutt <i>et al</i> 2010
Study type	Phase III	Phase III	Phase III	Phase III	Phase III	Phase III	Phase III
Number of patients	280	203	813	209	370	1400	313
Control	Cape	IFL	IFL	5-FU/LV	FOLFOX or FOLFIRI	XELOX or FOLFOX	Cape
Experimental	Cape/Bev	IFL/Bev	IFL/Bev	5-FU/LV/Bev	FOLFOX or FOLFIRI/Bev	XELOX or FOLFOX/Bev	Cape/Bev
Primary endpoint	PFS	PFS	OS	OS	PFS	PFS	PFS
PFS	5.1 vs. 9.1	4.2 vs. 8.3	6.2 vs. 10.6	5.5 vs. 9.2	8.4 vs 9.6	8 vs. 9.4	5.7 vs. 8.5
HR for PFS	0.53 (0.41–0.69)	0.44 (0.31–0.63)	0.54 (0.37–0.78)	0.50 (0.35–0.73)	0.86 (0.70–1.07)	0.83 (0.72–0.95)	0.63 (0.50–0.69)
OS	20.7 vs. 16.8	13.4 vs. 18.7	15.3 vs. 20.6	12.9 vs. 16.6	20.8 vs. 21.3	19.9 vs. 21.3	
HR for OS	0.79 (0.57–1.09)	0.62 (0.41–0.95)	0.66 (0.52–0.85)	0.79 (0.56–1.10)	1.13 (0.89–1.43)	0.89 (0.76–1.03)	0.88 (0.68–1.13)

HR: hazard ratio; OS: overall survival; PFS: progression-free survival; Bev: bevacizumab.

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

- The overall effect, PFS (hazard ratio [HR] 0.71, $p < 0.00001$) and OS (HR 0.85, $p = 0.0008$) clearly favoured bevacizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone.

- When the analysis was focused on currently used chemotherapy excluding 5-FU bolus regimens and including only infusional 5-FU plus irinotecan or oxaliplatin, the addition of bevacizumab prolonged PFS (HR 0.79, p < 0.0001) but not OS (HR 0.92, p = 0.18).
- However, addition of bevacizumab to fluoropyrimidine monotherapy lead to a significant prolongation of PFS (HR 0.57, p < 0.00001) and OS (HR 0.83, p = 0.03).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, the present meta-analysis of seven randomised clinical studies showed that the addition of bevacizumab induced a consistent prolongation of PFS in all studies. However, prolongation of OS was achieved only in combination with fluoropyrimidine monotherapy, whereas this was not the case when bevacizumab was added to infusional combination therapy regimens. Prospective examination of survival benefit from the addition of bevacizumab to standard chemotherapy in the first-line setting is clearly needed, not only with regard to the optimal sequence of targeted therapy but also with regard to the molecularly defined subgroups of mCRC where treatment is applied.

Marques, R. P. et al., 2017 [11].

Triplet (FOLFOXIRI) versus doublet (FOLFOX or FOLFIRI) backbone chemotherapy as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

to compare the efficacy, safety and tolerability profiles of triplet chemotherapy (FOLFOXIRI) versus doublet chemotherapy (FOLFOX or FOLFIRI) as first-line therapy for unresectable mCRC.

Methodik

Population:

- people of any age with unresectable mCRC

Intervention/Komparator:

- comparing first-line FOLFOXIRI with FOLFOX/FOLFIRI

Endpunkte:

- OS, PFS, ORR, CR, PR, HRQoL, AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, LILACS and clinical trial registries (International Clinical Trials Registry Platform of WHO and Clinicaltrials.gov). The last electronic search was in January 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 studies comprising 1732 patients

Charakteristika der Population:

Table 1
Selected characteristics of included studies.

Author (Study Name)	Year of Publication	Trial phase	Treatment arms		No. of Patients		Study Population	Primary Endpoint(s)	Median follow-up time (months)	KRAS ^a mutation (%)		BRAF mutation (%)	
			Experimental (triplet)	Control (doublet)	Experimental (triplet)	Control (doublet)				Experimental (triplet)	Control (doublet)	Experimental (triplet)	Control (doublet)
Souglakos et al, (HORG)	2006	III	FOLFOXIRI ^b	FOLFIRI	138	147	mCRC with liver (71%), lung (31%) and other location (43%) metastases	OS	26	NR	NR	NR	NR
Falcone et al (GONO)	2007	III	FOLFOXIRI	FOLFIRI	122	122	mCRC with liver only (33%), other location only (21%) and multiple (46%) metastases	ORR	60.6	NR	NR	NR	NR
Ychou et al, (METHEP) ^c	2013	II	FOLFOXIRI	FOLFIRI/ FOLFOX ^d	30	30 ^e (15 + 15)	mCRC	ORR after 4 cycles	50.4	NR	NR	NR	NR
Gruenberger et al (OLIVIA)	2014	II	FOLFOXIRI + bev	FOLFOX + bev	41	39	mCRC with liver only metastases	Overall resection rate (R0/R1/R2)	NR (> 24 and < 60)	NR	NR	NR	NR
Loupakis et al (TRIBE)	2014	III	FOLFOXIRI + bev	FOLFIRI + bev	252	256	mCRC with liver only (21%) and multiple (79%) metastases	PFS	48.1	52.0	49.2	8.2	6.2
Maughan et al (MRC FOCUS3) ^f	2014	II	FOLFOXIRI ^g	FOLFIRI	64	63	mCRC with liver only (19%), other location only (6%) and multiple (73%) metastases	Feasibility study (NR)	15.2	31.3	34.1	9.4	9.8
Bendell et al, (STEAM) ^h	2016	II	FOLFOXIRI + bev	FOLFOX + bev	93	95	mCRC with liver only (29%) and multiple (71%) metastases	ORR, PFS	> 12.4 and < 13.7	47.9	44.4	NR	NR
Schmoll et al, (CHARTA)	2017	II	FOLFOXIRI + bev	FOLFOX + bev	121	121	mCRC with liver or lung only (29%) and multiple (71%) metastases	PFS rate after 9 months	31.4	42 ⁱ	43 ^j	7	5

FOLFOXIRI: 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Irinotecan; FOLFIRI: 5-Fluorouracil + Irinotecan; FOLFOX: 5-Fluorouracil + Oxaliplatin; bev: bevacizumab; mCRC: Metastatic Colorectal Cancer, considered non-resectable; NR: Not Reported; PFS: Progression Free Survival; OS: Overall Survival; ORR: Objective Response Rate.

^a Total RAS was not available for most of the studies.

^b Reduced intensity FOLFOXIRI.

^c Treatment arms with substantially different chemotherapy dosing and schedules than the regimens FOLFOXIRI, FOLFIRI, and FOLFOX were excluded from the analysis and are absent from this table.

^d Both FOLFIRI and FOLFOX were analyzed together for efficacy and safety, as "control arm".

^e Reduced intensity FOLFOXIRI in older and PS = 2 patients.

^f RAS mutations (KRAS was not reported separately).

Qualität der Studien:

- RoB: The overall risk of bias was moderate-to-high across studies. We considered that two trials, GONO (Falcone et al., 2007) and HORG (Souglakos et al., 2006) (25%) had a low overall risk of bias, while six trials (75%) had a high overall risk of bias.
- GRADE: the overall quality of the evidence using the GRADE approach. We consider that the quality of evidence is moderate for all outcomes with the exception of the risk of grade ≥ 3 AE, which we consider of very low quality.

Studienergebnisse:

- FOLFOXIRI was associated with improvements in efficacy outcomes, notably with a 25% survival increase (95%CI: 10–37%).
- FOLFOXIRI was also associated with increased toxicity, with a non-significant 25% increase in the risk of patients experiencing grade ≥ 3 adverse events (95% CI: -3 to 61%) and with a 1.83 (95% CI: 1.62–2.07) increase in the rate ratio of grade ≥ 3 adverse events.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Moderate quality evidence suggests that first-line FOLFOXIRI provides clinically meaningful efficacy benefits in this setting, at the expense of increased toxicity. Further research is warranted to better characterize safety and to evaluate the most beneficial combination with targeted agents.

Sun H et al., 2019 [16].

Efficacy and safety of anti-EGFR monoclonal antibodies combined with different chemotherapy regimens in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: A meta-analysis.

Fragestellung

To investigate the efficacy and safety of adding anti-epidermal growth factor receptor [EGFR] MoAbs to various chemotherapy regimens in patients with RAS wild-type metastasized colorectal cancer (RAS WT metastatic colorectal cancer [mCRC]) and to identify the optimal combination regimens.

Methodik

Population:

- patients with KRAS, NRAS, or HRAS WT mCRC

Intervention/Komparator:

- intervention included multiple chemotherapy regimens, with or without anti-EGFR MoAbs, anti-EGFR MoAbs monotherapy versus best supportive care (BSC), and cetuximab

Endpunkte:

- progression-free survival (PFS), overall survival (OS), overall response rate (ORR), and grade 3 or higher adverse events (AEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, and CENTRAL from the inception date to 20th May 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 18 RCTs (First-line: n=9)

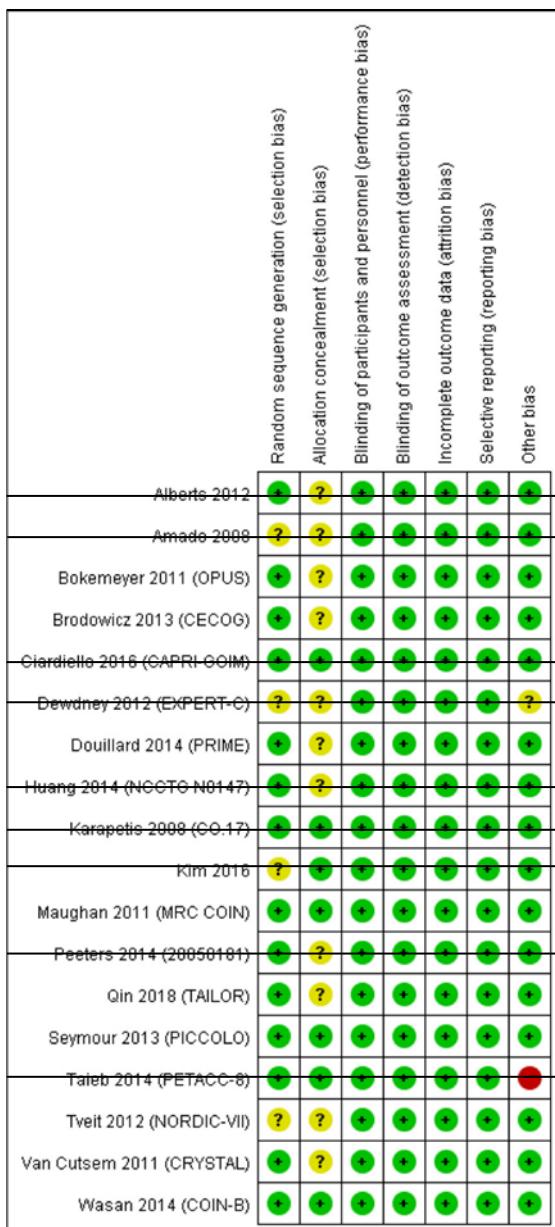
Charakteristika der Population:

TABLE 1 Characteristics of the included studies and patients

Included study	Line of treatment	Genotype	Treatment	Number of patients N (M/F)	Age (years), Median (range)	ECOG or WHO PS (0, 1, ≥2), %	Median follow-up (range)	Outcome			
								ORR	PFS	OS	AE
A. Oxaliplatin-based chemotherapy											
Bokemeyer et al ²¹	First line	KRAS WT [§]	Cet + FOLFOX	82 (42/40)	62 (24–75)	32, 44, 6 ^a	NA	✓	✓	✓	✓
			FOLFOX	97 (55/42)	59 (36–82)	38, 49, 10 ^a					
Tveit et al ²⁰	First line	KRAS WT [§]	Cet + Nordic FLOX	97 (49/48)	60 (24.1–74.4)	68, 28, 4 ^b	NA		✓	✓	✓
			Nordic FLOX	97 (64/33)	60 (35.2–74.6)	73, 22, 5 ^b					
Maughan et al ²⁷	First line	KRAS WT [§]	Cet + CapeOX	362 (253/109)	64 (59–70)	47, 47, 6 ^b	21 m (18–29)	✓	✓	✓	✓
			CapeOX	367 (245/122)	63 (56–69)	48, 45, 7 ^b	23 m (17–29)				
Douillard et al ³³	First line	KRAS WT [§]	Pani + FOLFOX	325 (217/108)	62 (27–85)	94, 5 ^a	89 w (0–199)	✓	✓	✓	✓
			FOLFOX	331 (204/127)	61 (24–82)	96, 4 ^a	74 w (0–201)				
Qin et al ⁴⁰	First line	KRAS/ NRAS WT [#]	Cet + FOLFOX	193 (127/66)	56 (21–83)	32.6, 67.4 ^a	44.4 m	✓	✓	✓	✓
			FOLFOX	200 (139/61)	56 (21–78)	33.0, 67.0 ^a	48.7 m				
Van Cutsem et al ²²	First line	KRAS WT [§]	Cet + FOLFIRI	316 (196/120)	61 (24–79)	57.9, 38.0, 4.1 ^b	46.8 m	✓	✓	✓	✓
			FOLFIRI	350 (211/139)	59 (19–84)	57.1, 38.9, 4.0 ^b	46.2 m				

Seymour et al ³²	First line	KRAS WT ^{\$}	Pani + Iri Iri	230 (160/70) 230 (158/72)	64 (57-70) 63 (56-69)	94, 6 ^b 94, 6 ^b	25.4 m (22.5-30.8)	✓	✓	✓	✓
D. Cet q1w + FOLFOX4 vs Cet q2w + FOLFOX4											
Brodowicz et al ³¹	First line	KRAS WT [#]	Cetq1w + FOL- FOX4	75 (45/30)	56.0 (30-80)	40, 45, 15 ^c	NA	✓	✓	✓	✓
			Ceta2w + FOL- FOX4	77 (42/35)	62.0 (30-75)	42, 40, 18 ^c	34.2 m				
Wasan et al ³⁷	First line	KRAS WT [#]	Cet q1w + FOLFOX	91 (55/36)	64 (54-71)	44, 46, 10 ^b	32.8 m	✓	✓	✓	✓
			Cet q2w + FOLFOX	78 (48/30)	63 (56-70)	49, 45, 6 ^b					

Qualität der Studien:



- Although all studies were open label, the risk of bias was low using OS or PFS as the primary endpoint and was not influenced by no blinding. All studies reported loss of follow-up or had complete outcome data and were free of other sources of bias [...].

Studienergebnisse:

- For the first-line treatment, the chemotherapeutic regimen was FOLFOX in three studies, CapeOX in two studies, and Nordic FLOX in one study. Sensitivity analysis based on adding anti-EGFR MoAbs to FOLFOX as first-line treatment indicated a PFS and OS benefits (PFS HR = 0.74, 95% CI: 0.64 to 0.84, $P < .0001$; OS HR = 0.83, 95% CI: 0.73 to 0.95, $P = .008$, respectively), without significant heterogeneity (PFS $P = .28$, $I^2 = 23\%$; OS $P = .64$, $I^2 = 0\%$, respectively).

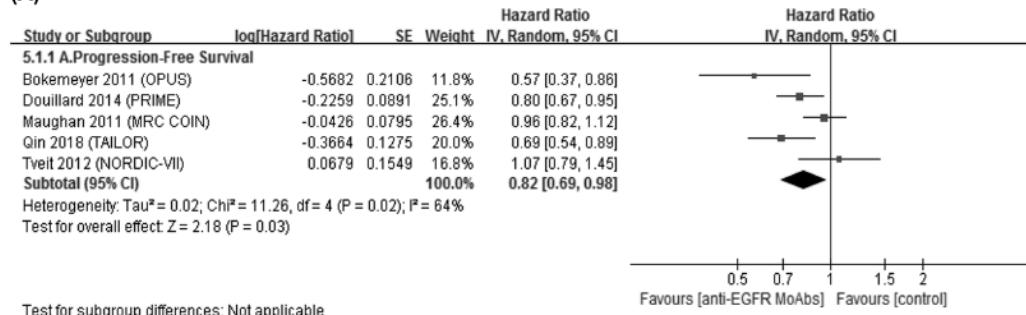
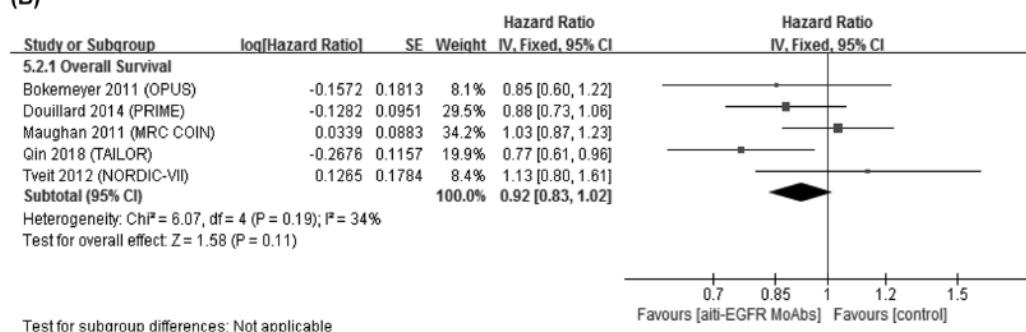
(A)

(B)


FIGURE 3 Sensitivity analysis for anti-EGFR MoAbs plus oxaliplatin-based chemotherapy as first-line on PFS(A) and OS (B)

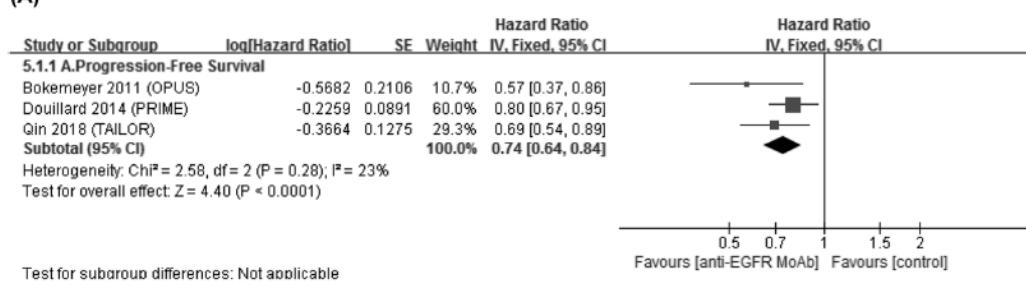
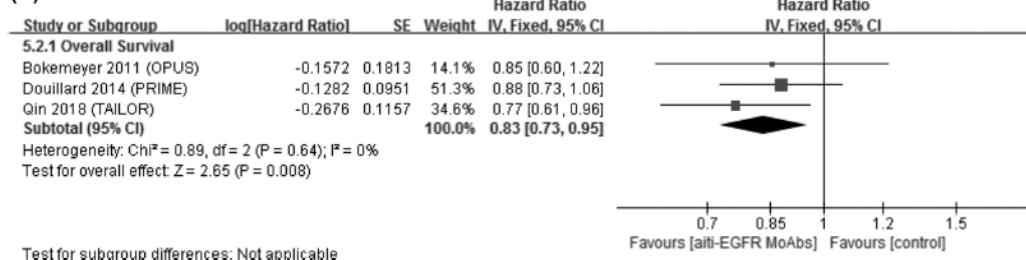
(A)

(B)


FIGURE 4 Sensitivity analysis for anti-EGFR MoAbs plus FOLFOX regimens as first-line on PFS (A) and OS (B)

- Adverse events:

[Methodikernanmerkung: Dieser Endpunkt wird nicht dargestellt, da hier nicht zwischen Therapielinien differenziert wurde.]

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, [...] there is no clear benefit in oxaliplatin-based chemotherapy, except for the combination of anti-EGFR MoAbs with FOLFOX as first-line treatment. [...] For the weekly and biweekly regimens for cetuximab, efficacy and safety of both arms were comparable. Due to the limited number of studies and RAS WT data derived from subgroup analysis, higher-quality RCTs for RAS WT are needed to evaluate the optimal combination of anti-EGFR MoAbs and different chemotherapy regimens.

Another meta-analysis showed that ORR, PFS, and OS benefits were only obtained in adding anti-EGFR MoAbs to irinotecan-based, but not with oxaliplatin-based chemotherapy. This result is consistent with our review. However, further analysis revealed the benefits of combined anti-EGFR MoAbs with FOLFOX as the first-line treatment of mCRC.

Kommentare zum Review

- Vorliegend wurden nur die Ergebnisse der Metaanalyse zu Studien mit ausschließlicher Erstlinientherapie dargestellt.

Jiang W et al., 2018 [8].

Efficacy of bevacizumab versus epidermal growth factor receptor inhibitors for wild-type RAS metastatic colorectal cancer: a meta-analysis.

Fragestellung

Here, we performed this meta-analysis to review available clinical trial data to evaluate the efficacy of chemotherapy in combination with a VEGF inhibitor versus EGFR inhibitors in patients with wild-type RAS mCRC, including wild-type KRAS mCRC.

Methodik

Population:

- mCRC patients regardless of the study regimen and number of previous treatments
[Methodikeranmerkung: Subgruppenanalyse zur Erstlinie]

Intervention/ Komparator:

- VEGF inhibitor (bevacizumab) and EGFR inhibitors (cetuximab or panitumumab)

Endpunkte:

ORR, PFS und OS [Methodikeranmerkung: Der Endpunkt ORR wird hier nicht dargestellt, da sich die diesbezüglichen Ergebnisse der Referenz Jiang W et al., 2018 und Zhou M et al., 2016 zu widersprechen scheinen. Auf Grund methodischer Mängel aller hier aufgeführten SRs, lässt sich diese Diskrepanz nicht zweifelsfrei erklären.]

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and the Cochrane databases) from inception until January 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad quality score

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 RCTs (3 Studien relevant, da First-Line)

Charakteristika der Population:

Study	Phase	Treatment line	Year of study	Treatment regimen	Response assessment	Quality scores	References
CALGB/ SWOG 80405	III	First line	2017	CT (either mFOLFOX6 or FOLFIRI) + Cet vs CT + Bev	RECIST 1.0	3	11
FIRE-3	III	First line	2014	FOLFIRI + Cet vs FOLFIRI + Bev	RECIST 1.0	3	12, 13
PEAK	II	First line	2014	mFOLFOX + Pan vs mFOLFOX + Bev	RECIST 1.0	3	14, 15
SPIRITT	II	Second line	2014	FOLFIRI + Pan vs FOLFIRI + Bev	RECIST 1.0	3	16
WJOG 6210G	II	Second line	2016	FOLFIRI + Pan vs FOLFIRI + Bev	RECIST 1.1	3	17

Abbreviations: VEGF, vascular endothelial growth factor; EGFR, epidermal growth factor receptor; CT, chemotherapy; FOLFIRI, folinate, fluorouracil, and irinotecan; Cet, cetuximab; Bev, bevacizumab; RECIST, The Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; mFOLFOX, modified folinic acid-fluorouracil-oxaliplatin; Pan, panitumumab.

[Methodikmerkung: Angaben zu relevanten Patientencharakteristika (e. g. Alter, ECOG-Status) sind nicht berücksichtigt und dargestellt worden. Dieses stellt eine methodische Einschränkung dar, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden sollte.]

Qualität der Studien:

- Die Qualität der Studien ist moderat. Zwei relevante Studien (jeweils Quality Score von 3).

Studienergebnisse: [Es werden nur die Subgruppenergebnisse für die 3 relevanten Studien (Erstlinientherapie) berichtet:]

Table 2 Efficacy outcomes from included studies for patients with wild-type KRAS and wild-type RAS metastatic colorectal cancer

Study	Study arms	Wild-type KRAS				Wild-type RAS			
		N	ORR (%)	Median PFS, months	Median OS, months	N	ORR (%)	Median PFS, months	Median OS, months
CALGB/SWOG 80405 ¹¹	CT + Cet	578	59.6	10.5	30.0	270	68.6	11.2	32.0
	CT + Bev	559	55.2	10.6	29.0	256	53.6	11.0	31.2
	p>0.05		HR: 0.95 (0.84–1.08)	HR: 0.88 (0.77–1.01)		p<0.01	HR: 1.03 (0.86–1.24)	HR: 0.88 (0.72–1.08)	
FIRE-3 ^{12,13}	FOLFIRI + Cet	297	62	10.0	28.7	199	65.3	10.3	33.1
	FOLFIRI + Bev	295	58	10.3	25	201	58.7	10.2	25
	p=0.18		HR: 1.06 (0.88–1.26)	HR: 0.77 (0.62–0.96)		p=0.18	HR: 0.97 (0.78–1.20)	HR: 0.70 (0.54–0.90)	
PEAK ^{14,15}	mFOLFOX + Pan	142	57.8	10.9	34.2	88	65	12.8	36.9
	mFOLFOX + Bev	143	53.5	10.1	24.3	82	60	10.1	28.9
	NR		HR: 0.87 (0.65–1.17)	HR: 0.62 (0.44–0.89)		p=0.86	HR: 0.68 (0.48–0.96)	HR: 0.76 (0.53–1.11)	
SPIRITT ¹⁶	FOLFIRI + Pan	87	32	7.7	18.0				
	FOLFIRI + Bev	83	19	9.2	21.4				
			HR: 1.01	HR: 1.06					

(V./V-1.00) (V./V-1.00) (V./T-1.0) (V./T-1.0)
Abbreviations: ORR, objective response rate; PFS, progression-free survival; OS, overall survival; CT, chemotherapy; Cet, cetuximab; Bev, bevacizumab; HR, hazard ratio; FOLFIRI, folinate, fluorouracil, and irinotecan; Pan, panitumumab; mFOLFOX, modified folinic acid-fluorouracil-oxaliplatin; NR, not recorded.

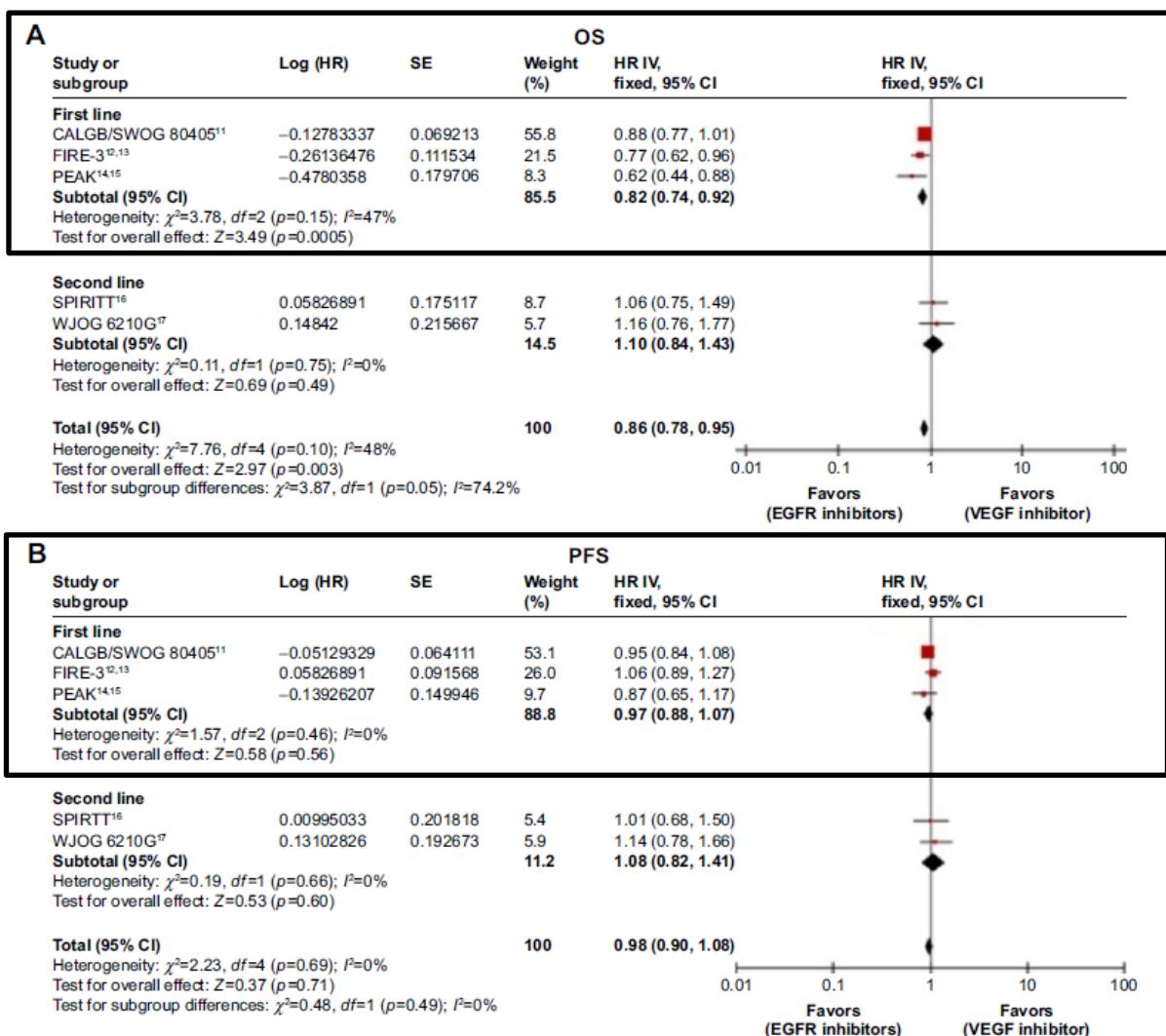


Figure 2 Forest plots of the efficacy of anti-EGFR therapy versus anti-VEGF therapy in wild-type KRAS mCRC patients.

Note: (A) HR of OS, (B) HR of PFS, and (C) OR of ORR.

Abbreviations: EGFR, epidermal growth factor receptor; VEGF, vascular endothelial growth factor; mCRC, metastatic colorectal cancer; HR, hazard ratio; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; OR, odds ratio; ORR, objective response rate.

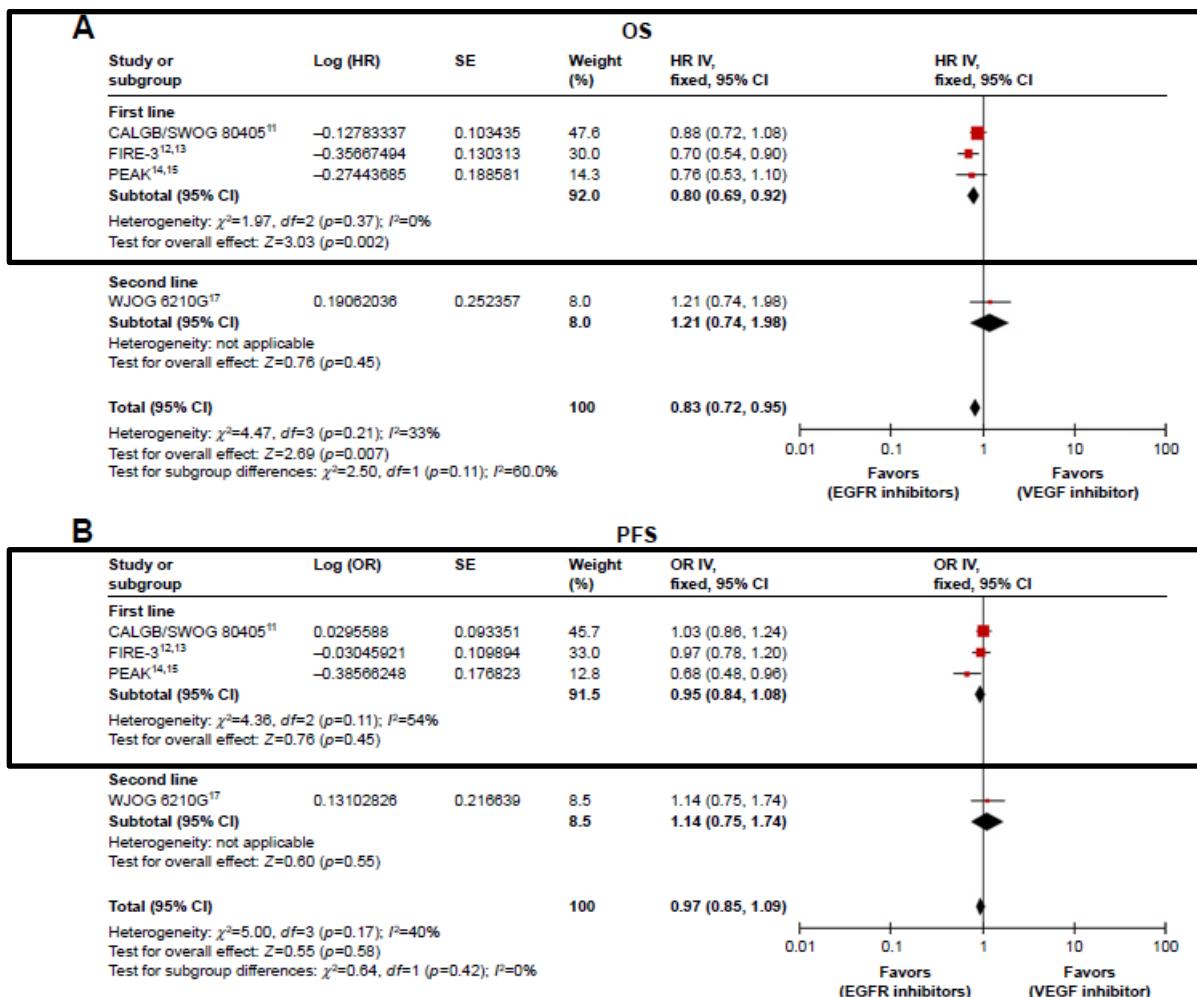


Figure 4 Forest plots of the efficacy of anti-EGFR therapy versus anti-VEGF therapy in wild-type RAS mCRC subpopulation: (A) HR of OS, (B) HR of PFS, and (C) OR of ORR.

Abbreviations: EGFR, epidermal growth factor receptor; VEGF, vascular endothelial growth factor; mCRC, metastatic colorectal cancer; HR, hazard ratio; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; OR, odds ratio; ORR, objective response rate.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This meta-analysis suggests the superiority of anti-EGFR therapy [cetuximab or panitumumab] compared with anti-VEGF therapy [bevacizumab] for mCRC with wild-type RAS. Primary tumor location should be taken into account in target drug selection. Further research is still needed to confirm which inhibitor may be a better choice when combined with different chemotherapy regimens.

Kommentare zum Review

- Siehe auch: Zheng, B. et al., 2019 [18].
- Angaben zu relevanten Patientencharakteristika (e.g. Alter, ECOG-Status) sind nicht berücksichtigt und dargestellt worden. Dieses stellt eine methodische Einschränkung dar, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden sollte.

- Es werden in den relevanten Studien jeweils unterschiedliche Medikationen verwendet. Zudem werden die anti-EGFR Therapien, cetuximab und panitumumab, zusammengefasst.
- Lediglich die Subgruppenanalyse von 3 Studien zur Erslinientherapie scheint im vorliegenden AWG relevant.

Ottiano A et al., 2018 [13].

First Biologic Drug in the Treatment of RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Anti-EGFR or Bevacizumab? Results From a Meta-Analysis

Fragestellung

We performed a meta-analysis in order to analyze and quantify the effect on survival of starting therapy in RAS wild-type (wt) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients with anti-EGFR agents or bevacizumab.

Methodik

Population:

- patients with RAS wt or K-RAS

Intervention/Komparator:

- anti-EGFR agents or bevacizumab in combination with CT

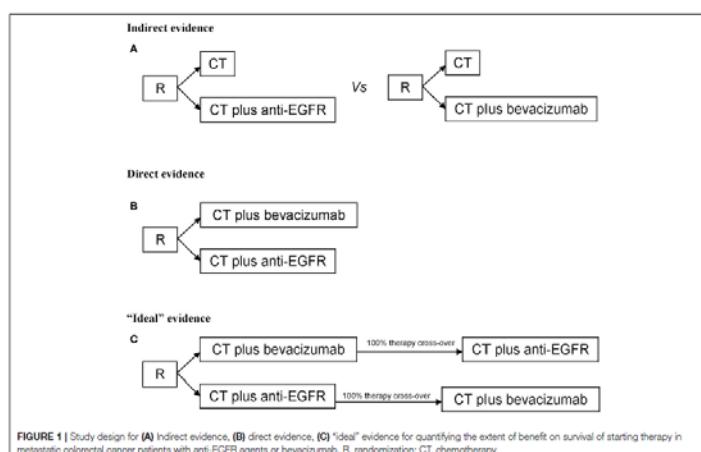


FIGURE 1 | Study design for (A) Indirect evidence, (B) direct evidence, (C) "ideal" evidence for quantifying the extent of benefit on survival of starting therapy in metastatic colorectal cancer patients with anti-EGFR agents or bevacizumab. R, randomization; CT, chemotherapy.

Endpunkt:

- OS

Recherche/Suchzeitraum:

- July 2017 through Medline (PubMed: www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed) and the registry of the US National Institutes of Health clinicaltrials.gov

Qualitätsbewertung der Studien:

- Method for Evaluating Research and Guideline Evidence (MERGE) criteria Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Seven studies met the criteria for meta-analysis (CT vs. CT plus biologic therapy or direct comparison between CT plus anti-EGFR vs. CT plus bevacizumab) (Maughan et al., 2011;

Bokemeyer et al., 2012; Douillard et al., 2013; Schwartzberg et al., 2014; Passardi et al., 2015; Stintzing et al., 2016; Venook et al., 2017) including 3,805 patients KRAS or “RAS extended” wt. However, only one study comparing CT vs. CT plus bevacizumab was selected (Passardi et al., 2015), thus this study was not included in a meta-analysis model; HR and CI are shown in the Forest Plot to allow a descriptive comparison.

Charakteristika der Population:

TABLE 1 | Characteristics of randomized trials included in the meta-analysis.

Author and trial	Year	Arms	Phase	Randomization according to RAS wild-type	Information on subsequent lines of therapy: bevacizumab (B) or anti-EGFR-based (E)	Start accrual-End accrual	Median survival (months)	No. of events	CI	Hazard ratio	CI	P
CT VS. CT PLUS ANTI-EGFR												
Maughan TS	2011	CT	III	289	E: 16; B: NR	March 2005–	20.1	156	11.5–31.7	1.02	0.83–1.24	0.86
MRC COIN		CT/Cet		292	E: 21; B: NR	May 2008	19.9	156	For all pts RAS wt			
Bokemeyer C	2012	CT	III	381	NR	July 2004–	21.1	295	19.5–23.6			
CRYSTAL and OPUS		CT/Cet		349	NR	March 2006	24.8	255	22.1–27.0	0.84	0.71–1.00	0.048
Douillard JY	2013	CT	III	253	E: 25.4% B:NR	Not reported	20.2	218	17.6–23.6			
PRIME		CT/Pan		259	E: 12.9% B: NR	Not reported	25.8	204	21.7–29.7	0.77	0.64–0.94	0.009
CT vs. CT PLUS BEVACIZUMAB												
Passardi A	2015	CT	III	98 ^A	NR	November 2007–	21.3	89	19.9–24.1			
ITACa		CT/Beva		91 ^A	NR	March 2012	20.8	85	15.9–23.2	1.13	0.89–1.43	0.317
CT PLUS ANTI-EGFR vs. CT PLUS BEVACIZUMAB												
Schwartzberg LS	2014	CT/Pan	II	88	B: 35	Apr 2009–	41.3	50	28.8–41.3			
PEAK		CT/Beva		82	E: 30	Dec 2011	28.9	60	23.9–31.3	0.63	0.39–1.02	0.058
Stintzing S	2016	CT/Cet	III	199	B: 60	Jan 2007–	33.1	107	24.5–39.4			
FIRE-3		CT/Beva		201	E: 54	Sept 2012	25.0	133	23.0–28.1	0.70	0.54–0.90	0.0069
Venook AP	2017	CT/Beva	III	559 ^A	NR	Sept 2005–	30.0	242	NR			
CALGB/SWOG 80405		CT/Cet		578 ^A	NR	March 2012	29.0	240	NR	0.88	0.77–1.01	0.08

^AInformation is available only for KRAS. CT, chemotherapy; Cet, Cetuximab; WT, wild-type; Pan, Panitumumab; Beva, Bevacizumab; CI, confidence interval; NR, Not reported. Data are reported only in KRAS (KRAS wt) or in “RAS extended” wild-type population (KRAS and NRAS wt).

TABLE 2 | Characteristics of patients included in the meta-analysis.

Trial	Arms	Age	Gender		PS ECOG			
			median (range)		Male	Female	0	1
MRC COIN	CT	63 (56–69)			245	122	177	166
					253	109	171	20
0/1								
CRYSTAL and OPUS	CT	59 (19–84)			228	153	363	18
					214	135	332	17
0/1								
PRIME	CT	61 (24–82)			204	126	312	18
					217	108	305	20
1/2								
ITACa ^A	CT	66 (32–82)			115	79	154	40
					108	68	144	32
FIRE-3	CT/Cet	64 (41–76)			145	60	98	102
					133	69	105	94
PEAK	CT/Pan	62 (23–82)			58	30	53	35
					56	26	52	29
CALGB/SWOG 80405 ^A	CT/Beva	59.0 (21.8–85.0)			348	211	324	233
					349	229	333	245

^AInformation is not available in RAS selected but in all patients. PS, Performance Status; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; CT, chemotherapy; Cet, Cetuximab; Pan, Panitumumab; Beva, Bevacizumab. In some cases the sum does not correspond to the enrolled patients because of differences between “RAS assessable” and RAS evaluated patients.

Qualität der Studien:

- All studies had an overall quality score of A (low risk of bias) or B1 (low to moderate risk of bias) (data not shown).

[Methodikmerkung: Auf Grund fehlender Berichterstattung ist die Überprüfung dieser Information nicht bewertbar. Dieses sollte bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.]

Studienergebnisse:

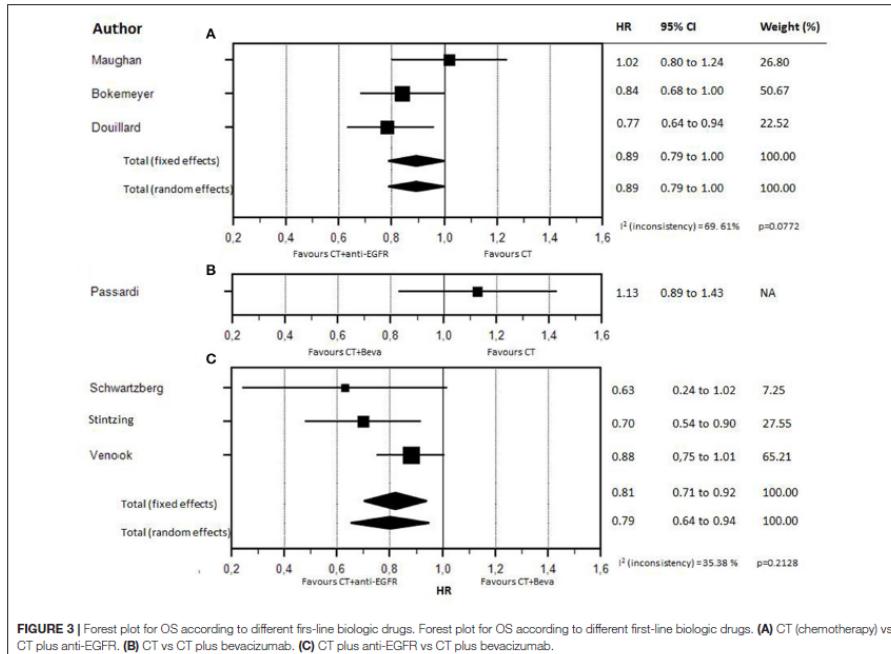
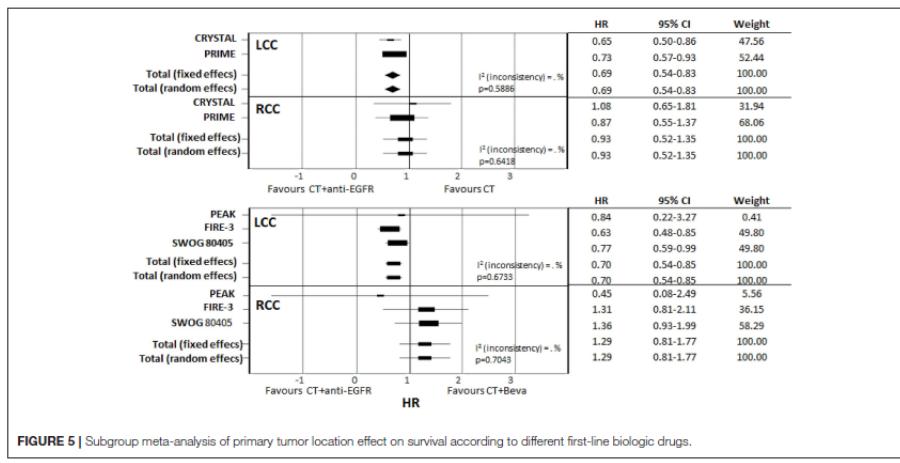


TABLE 4 | Effect of primary tumor site on survival of RAS wt mCRC patients treated with different biologic drugs.

Trial	Primary tumor site	Arms	No. of patients	No. of events	Median survival	Hazard Ratio	CI	P
CRYSTAL	LCC	CT	138	112	21.7	0.65	0.50–0.86	0.02
		CT/Cet	142	102	28.7			
	RCC	CT	51	42	15.0	1.08	0.65–1.81	0.76
		CT/Cet	33	26	18.5			
PRIME	LCC	CT	159	136	23.6	0.73	0.57–0.93	NR
		CT/Pan	169	126	30.3			
	RCC	CT	49	44	15.4	0.87	0.55–1.37	NR
		CT/Pan	39	34	11.1			
PEAK	LCC	CT/Pan	53	29	43.4	0.84	0.22–3.27	NR
		CT/Beva	54	33	32.0			
	RCC	CT/Pan	22	19	17.5	0.45	0.08–2.49	NR
		CT/Beva	14	12	21.0			
FIRE-3	LCC	CT/Beva	149	106	28.0	0.63	0.48–0.85	0.002
		CT/Cet	157	86	38.3			
	RCC	CT/Beva	50	38	23.0	1.31	0.81–2.11	0.28
		CT/Cet	38	31	18.3			
CALGB/SWOG 80405	LCC	CT/Beva	152	119	32.6	0.77	0.59–0.99	0.04
		CT/Cet	173	119	39.3			
	RCC	CT/Beva	78	58	29.2	1.36	0.93–1.99	0.10
		CT/Cet	71	56	13.7			

LCC, left colon cancer; RCC, right colon cancer; CT, chemotherapy; Cet, Cetuximab; Pan, Panitumumab; Beva, Bevacizumab; CI, confidence interval; NR, Not Reported.



Anmerkung/Fazit der Autoren

Our meta-analysis shows two elements: (1) a new descriptive analysis, with the purpose to quantify the benefit of a specific therapeutic strategy in mCRC RAS wt population. In fact, we collected predominantly data on “extended RAS” and mature follow-up informations, giving a direct and updated confirmation of data obtained by previous meta-analyses with different designs, (2) a critical perspective, discussing the limits of the present study and previous ones that infer on survival. The last element is fundamental: Overall Survival is a “synthetic” endpoint influenced by all therapeutic lines. In our opinion, albeit the statements given by the present and previous works, the low rate of biologic cross-over (first anti-EGFR then bevacizumab or viceversa) (Table 1), due to a different plethora of reasons, could influence the clarity and the accuracy regarding the choice of biologic drug in the first line as best beneficial treatment. The question of which biologic drug to use and in what sequence to administer will remain open and controversial until we design the “ideal” study described in Figure 1C. This is not only a methodological issue but also a pragmatic one.

Although some described limitations, this meta-analysis gives more robust information than a single trial. Randomized crossover trials along with molecular characterization of patients are needed in order to provide more reliable data on the effect of starting therapy with different biologic drugs (anti-EGFR vs. bevacizumab) in mCRC. To date this question still remains open.

Kommentare zum Review

Vorliegend beeinflussen unterschiedliche Therapiestrategien (-linien) das OS (siehe Anmerkung/Fazit der Autoren sowie Table 1).

Van Helden EJ et al., 2017 [17].

Optimal use of anti-EGFR monoclonal antibodies for patients with advanced colorectal cancer: a meta-analysis

Fragestellung

We pooled efficacy data to objectify and compare overall response rate (ORR), progression-free survival (PFS), and overall survival (OS) for each treatment line. With meta-regression, the influence of the chemotherapeutic backbone and type of anti-EGFR mAb were analyzed. Furthermore, we evaluated whether the addition of anti-EGFR mAb is superior to anti-VEGF mAb in first-line treatment.

Methodik

Population:

- Included patients must be KRAS WT (at least exon 2), or the KRAS status was retrospectively determined and ORR, PFS and OS was specified for this selected subgroup.

Intervention/ Komparator:

- anti-EGFR mAb
- anti-VEGF mAb

Endpunkte:

- OS, PFS, and ORR

Recherche/Suchzeitraum:

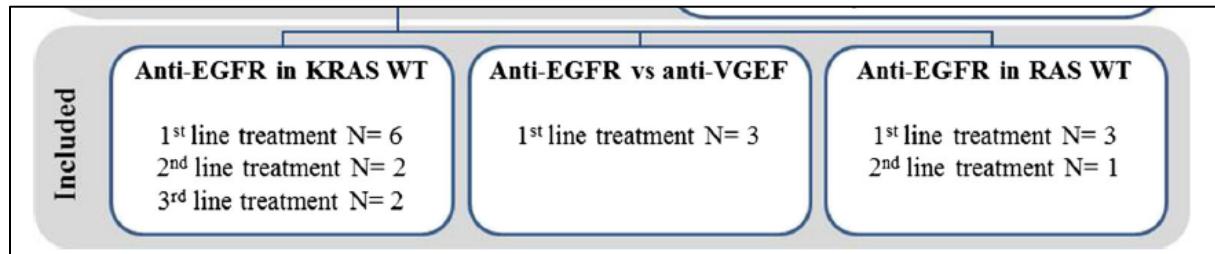
- Februar 2016 (PubMed, Embase.com, and Wiley/Cochrane Library)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane collaboration's tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:



Charakteristika der Population:

Table 1 Summary of included publications

A. The addition of an anti-EGFR mAb to the first-line treatment of mCRC						
Study (author)	Combination (no. pt)	Control (no. pt)	Response rate % (OR, CI, p)	Median PFS (months) (HR, CI, p)	Median OS (months) (HR, CI, p)	
OPUS (Bokemeyer)	Cetux + FOLFOX4 (82)	FOLFOX4 (97)	57 versus 34 (2.6, 1.4–4.7, 0.003)	8.3 versus 7.2 (0.57, 0.4–0.9, 0.006)	22.8 versus 18.5 (0.894, 0.6–1.2, 0.56)	
CRYSTAL (v Cutsem)	Cetux + FOLFIRI (316)	FOLFIRI (350)	57 versus 40 (2.1, 1.5–2.8, <0.001)	9.9 versus 8.4 (0.7, 0.6–0.9, 0.001)	23.5 versus 20.0 (0.8, 0.7–1.0, 0.009)	
NORDIC-VII (Tveit) – (Ye)	Cetux + Nordic FLOX (97) Cetux + FOLFIRI or mFOLFOX6 (70)	Nordic FLOX (97) FOLFIRI or mFOLFOX6 (86)	– 57 versus 29 (2.1, 1.1–4.1, 0.02)	7.9 versus 8.7 (1.07, 0.8–1.5, 0.66) 10.2 versus 5.8 (0.6, 0.4–0.9, 0.004)	20.1 versus 22.0 (1.14, 0.8–1.61, 0.48) 30.9 versus 21.0 (0.54, 0.3–0.9, 0.013)	
MRC COIN (Maughan)	Cetux + FOLFOX/CAPOX (362)	FOLFOX/CAPOX (367)	64 versus 57 (1.4, 1.0–1.8, 0.049)	8.6 versus 8.6 (0.96, 0.8–1.1, 0.6)	17.0 versus 17.9 (0.96, 0.8–1.2, 0.67)	
PRIME (Douillard)	Pani + FOLFOX4 (325)	FOLFOX4 (331)	57 versus 48 (1.5, 1.1–2.0, 0.02)	10.0 versus 8.6 (0.8, 0.6–1.0, 0.01)	23.9 versus 19.7 (0.88, 0.7–1.1, 0.17)	
B. The addition of an anti-EGFR mAb <i>versus</i> an anti-VEGF mAb to the first-line treatment of mCRC						
CALGB/SWOG 80405 (Vernooij)	Cetux + FOLFOX or FOLFIRI (578)	Beva + (FOLFOX or FOLFIRI) (559)	–	10.4 versus 10.8 (1.04, 0.9–1.2, 0.55)	29.9 versus 29.0 (0.92, 0.78–1.09, 0.34)	
FIRE-3 (Heinemann)	Cetux + FOLFIRI (297)	Beva + FOLFIRI (295)	62 versus 58 (1.2, 0.9–1.6, 0.18)	10.0 versus 10.3 (1.06, 0.9–1.3, 0.55)	28.7 versus 25.0 (0.77, 0.62–0.96, 0.017)	
PEAK (Schwartzberg)	Pani + mFOLFOX6 (142)	Beva + mFOLFOX6 (143)	58 versus 54 (1.1, 0.7–1.8, 0.59)	10.9 versus 10.1 (0.87, 0.7–1.2, 0.35)	34.2 versus 24.3 (0.62, 0.44–0.89, 0.009)	
<i>mAb</i> monoclonal antibodies, <i>mCRC</i> metastatic colorectal cancer, <i>Cetux</i> cetuximab, <i>Pani</i> panitumumab, <i>Beva</i> bevacizumab, <i>BSC</i> best supportive care, <i>OR</i> odds ratio, <i>CI</i> confidence interval, <i>HR</i> hazard ratio, <i>OS</i> overall survival, <i>PFS</i> progression-free survival						

^a Crossover design

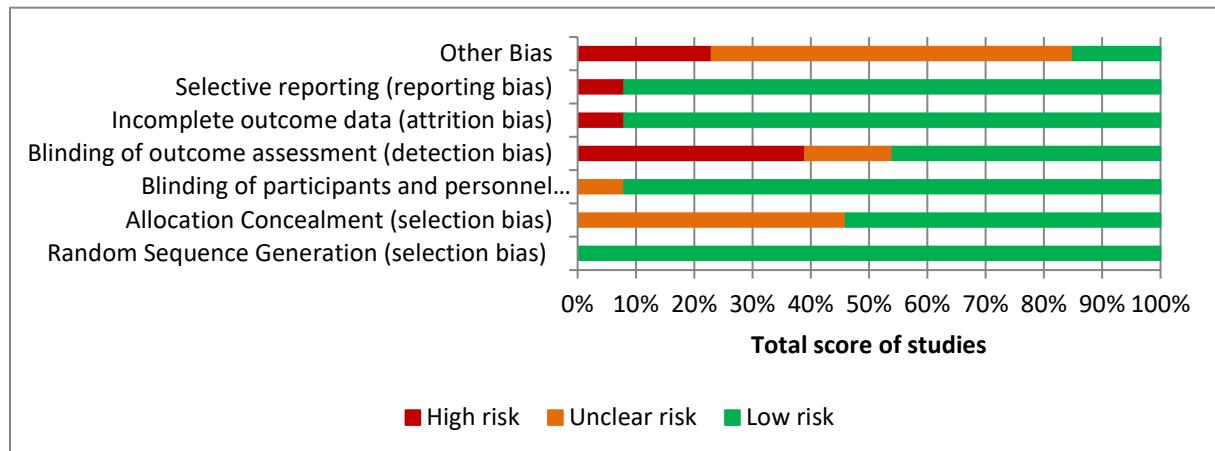
Table 2 Summary of included RAS WT publications

Study (author, date)	Treatment line	Combination (no. pt)	Control (no. pt)	Response rate % (OR, CI, p)	Median PFS (months) (HR, CI, p)	Median OS (months) (HR, CI, p)
OPUS (Bokemeyer, May 2014)	First	Cetux + FOLFOX4 [8]	FOLFOX4 (49)	58 versus 29 (3.3, 1.4–8.2, 0.008)	12.0 versus 5.8 (0.53, 0.3–1.0, 0.06)	19.8 versus 17.8 (0.94, 0.6–1.6, 0.8)
PRIME (Douillard, September 2013)	First	Pani + FOLFOX4 (259)	FOLFOX4 (253)	–	10.1 versus 7.9 (0.72, 0.58–0.90, 0.004)	25.8 versus 20.2 (0.77, 0.64–0.94, 0.009)
CRYSTAL (v Cutsem, January 2015)	First	Cetux + FOLFIRI (178)	FOLFIRI (189)	61 versus 38 (2.64, 1.78–3.92, 0.001)	11.3 versus 7.1 (0.58, 0.44–0.77, 0.001)	26.1 versus 20.2 (0.75, 0.60–0.93, 0.008)

mCRC metastatic colorectal cancer, *Cetux* cetuximab, *Pani* panitumumab, *BSC* best supportive care, *OR* odds ratio, *CI* confidence interval, *HR* hazard ratio, *OS* overall survival, *PFS* progression-free survival

Pooled analyses were done for six first-line studies (n = 2580 patients), two second-line studies (n = 1057), and two third-line studies (n = 444).

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

- ORR, PFS und OS

Siehe Table 1 und Fig. 2.

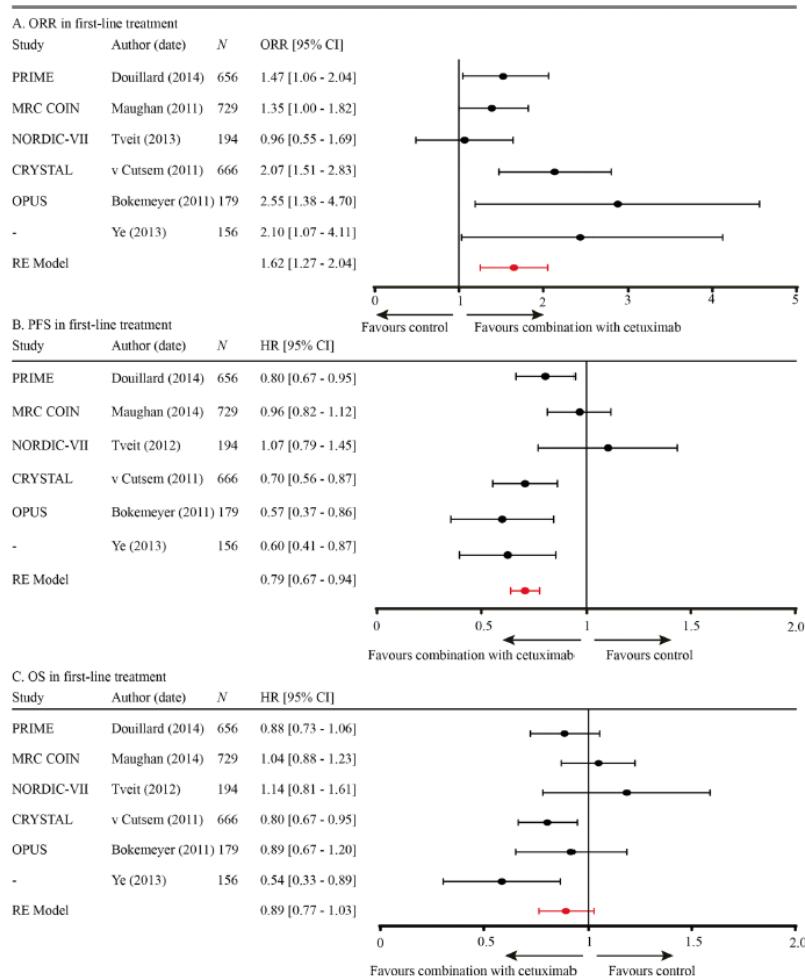


Fig. 2 a ORR in first-line treatment. b PFS in first-line treatment. c OS in first-line treatment

- AE

In first-line treatment, any reported grade ≥ 3 adverse events occurred in 82% of all included patients in the combination arm versus 62% in the control arm. [...] Thus, the addition of anti-EGFR mAb in all treatment lines resulted in an absolute increase of grade ≥ 3 adverse events of approximately 20%.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Based on our meta-analysis, we conclude that the anti-EGFR treatment significantly improves response and survival outcome of patients with (K)RAS wild-type mCRC, regardless of treatment line or chemotherapeutic backbone. It is a sensible treatment strategy to save anti-EGFR mAb as third-line monotherapy for patients with mCRC in a true non-curative setting, as combination therapy is more toxic and has no clinically significant benefit compared to sequential therapy. For patients with limited disease, first-line combination therapy with anti-EGFR mAb can be considered, if local radical treatment may still be an option upon downstaging. As sound data to support this last consideration are lacking, further research is necessary.

Kommentare zum Review

- Vorliegend sind nur die Ergebnisse der Metaanalyse zu Studien mit ausschließlicher Erstlinientherapie dargestellt.
- Der Endpunkt AEs wurde nicht präspezifiziert.

3.4 Leitlinien

AHS, 2020 [1].

Alberta Health Services (AHS)

Metastatic colorectal cancer.

Zielsetzung/Fragestellung

What are the recommended treatment regimens for adult patients with metastatic colorectal cancer?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and MEDLINE from 1990 forward

LoE/GoR

Levels of Evidence

I	Evidence from at least one large randomized, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomized trials without heterogeneity
II	Small randomized trials or large randomized trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
III	Prospective cohort studies
IV	Retrospective cohort studies or case-control studies
V	Studies without control group, case reports, expert opinion

Strength of Recommendations

A	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit; strongly recommended
B	Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit; generally recommended
C	Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, etc.); optional
D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome; generally not recommended
E	Strong evidence against efficacy or for adverse outcome; never recommended

Recommendations

- 4. Standard palliative chemotherapy regimens to consider are described in Table 2.

Table 2. Palliative Chemotherapy Regimens for Patients with Metastatic Colorectal Cancer.

Regimen	Details
FOLFIRI ¹²	<ul style="list-style-type: none"> Involves the administration of Irinotecan (180 mg/m² IV) and Leucovorin (400 mg/m² IV) concurrently over two hours followed by 5-Fluorouracil (400 mg/m² IV bolus and then an IV infusion of 2,400 mg/m² over forty-six hours) in every two-week cycle. This regimen requires placement of a port, central venous catheter (CVC), or peripherally inserted central catheter (PICC). For patients who have complications with, or contraindications to, placement of a port, CVC, or PICC along with the capacity to tolerate the potential for <p>greater toxicity, consider CAPIRI (administers Irinotecan 200 mg/m² IV over ninety minutes followed by Capecitabine 800 mg/m² PO Q12h for fourteen days in every twenty-one day cycle).⁷⁸</p> <ul style="list-style-type: none"> Supplement with Bevacizumab, where appropriate (see below). Consider a switch to FOLFOX6 (or CAPOX) at progression, provided it is medically reasonable and the patient wishes further therapy. The sequence of FOLFIRI followed by FOLFOX6 is equivalent to the sequence of FOLFOX6 followed by FOLFIRI¹². Due to Oxaliplatin's propensity to cause a cumulative peripheral sensory neuropathy, consider a non-Oxaliplatin-containing regimen before an Oxaliplatin-based regimen. <p>Irinotecan should be considered relatively contraindicated (or consider a dose modification) for patients with an elevated bilirubin due to metastatic disease or Gilbert's syndrome</p> <ul style="list-style-type: none"> Gilbert's syndrome results from impaired activity of uridine diphosphate glucuronyl-transferase isoform 1A1 (UGT_{1A1}). It delays the metabolism of <u>Irinotecan</u> and thereby increases the risk of severe toxicity.
CAPOX and FOLFOX6 ¹²⁻¹⁴	<ul style="list-style-type: none"> CAPOX involves the administration of Oxaliplatin (130 mg/m² IV over two hours) and Capecitabine 1,000 mg/m² PO Q12h for fourteen days in every twenty-one day cycle. FOLFOX6 involves the administration of Oxaliplatin (100 mg/m² IV) and Leucovorin (400 mg/m² IV) concurrently over two hours followed by 5-Fluorouracil (400 mg/m² IV bolus and then an intravenous infusion of 2,400 mg/m² over forty-six hours) in every two-week cycle. This regimen requires placement of a port, central venous catheter (CVC), or peripherally inserted central catheter (PICC). Supplement with Bevacizumab, where appropriate (see below). Consider a switch to FOLFIRI or Irinotecan at progression, provided it is medically reasonable and the patient wishes further therapy. The sequence of FOLFIRI followed by FOLFOX6 is equivalent to the sequence of FOLFOX6 followed by FOLFIRI¹². Due to Oxaliplatin's propensity to cause a cumulative peripheral sensory neuropathy, consider a non-Oxaliplatin-containing regimen before an Oxaliplatin-based regimen. For patients with persistent grade ≥ 2 peripheral neuropathy, considering holding or reducing the doses of Oxaliplatin.
FOLFOXIRI ¹⁵	<ul style="list-style-type: none"> Involves the administration of a 90 minute infusion of Irinotecan (165 mg/m²), a 120 minute infusion of Oxaliplatin (85 mg/m²), and a concomitant 120 minute infusion of Leucovorin (400 mg/m²), followed by a 48-hour continuous infusion 5-Fluorouracil (total dose 3200 mg/m²) in every two-week cycle. This regimen requires placement of a port, central venous catheter (CVC), or peripherally inserted central catheter (PICC). Supplement with Bevacizumab, where appropriate (see below). FOLFOXIRI is usually reserved for patients with excellent performance status

5. Patients with metastatic colorectal cancer should receive testing for activating mutations of Ras (Kras and Nras) in tumour tissue at diagnosis of stage IV disease. Douillard et al. found that Ras mutations predict a lack of response in anti-Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) therapy in patients with metastatic colorectal cancer²⁸. Patients with known Ras mutations should not be treated with either cetuximab or panitumumab.

a) Note: The recommendation for Ras testing should not necessarily indicate a preference regarding regimen selection in the first-line setting. Rather, early identification of Ras status is intended to plan for the treatment continuum.

b) When compared to best supportive care in patients with Kras wild-type colorectal cancer refractory or intolerant to a fluoropyrimidine (e.g.: 5-Fluorouracil, Capecitabine), Irinotecan, and Oxaliplatin, the use of monoclonal antibodies directed at the EGFR delays disease progression and deterioration in quality of life.

Cetuximab administered as a 400 mg/m² IV loading dose followed by 250 mg/m² IV weekly maintenance prolongs median overall survival from 4.8 months to 9.5 months ($p < 0.0001$, HR 0.55, CI95% 0.41-0.74)^{32,33}. Panitumumab administered at 6 mg/kg IV over sixty minutes every two weeks prolongs progression-free survival^{34,35}. Panitumumab is funded for patients with Kras wild-type disease on the Alberta Health Services Cancer Drug Benefit Program.

6. The Alberta Provincial Gastrointestinal Tumour Team supports the use of EGFR inhibitors in first-line treatment for patients with Ras wild-type metastatic colorectal cancer (i.e. nonmutated Kras or Nras) with left sided primary tumors.

7. Patients with BRAF mutated metastatic colorectal cancer represent a distinct group of patients who have a poor prognosis and are typically resistant to traditional doublet chemotherapy regimens. There is a paucity of research in this area to guide optimal upfront treatment. The TRIBE trial was a phase III open label randomized patients with metastatic colorectal cancer to either FOLFOXIRI + bevacizumab or FOLFIRI + bevacizumab¹⁵. Of the 508 patients in this study, 28 patients with BRAFV600E mutations were enrolled, of whom 12 patients were assigned to the FOLFIRI bevacizumab arm and 16 patients were assigned to the FOLFOXIRI bevacizumab arm. Across both arms, the median OS in the RAS-and BRAF-wild-type patients was 37.1 vs 13.4 months in the small subset of patients with tumors harboring BRAFV600E mutations (HR 2.79; 95% CI 1.75–4.46; $P<0.0001$). Although the number of patients with BRAFV600E mutations in this study was small, the median OS of patients treated with FOLFOXIRI plus bevacizumab in TRIBE was 19.0 months compared to 10.7 months in the FOLFIRI plus bevacizumab arm (HR 0.54; 95% CI 0.24–1.20). An overall response was reported in 56% of patients with a BRAFV600E mutation receiving FOLFOXIRI plus bevacizumab vs 42% of patients receiving FOLFIRI plus bevacizumab (odds ratio [OR] 1.82, 95% CI 0.91–2.62). A small single arm phase II trial also evaluating the triplet regimen plus bevacizumab as upfront treatment for BRAF mutant patients showed a mPFS of 11.8 months and mOS of 24.1 months³⁶. Overall RR was 72%. Therefore for patients with good performance status, a triplet regimen of FOLFOXIRI + bevacizumab can be considered. For patients who have progressed on first or second line treatments (i.e. those that have been exposed to both irinotecan and oxaliplatin), the combination of BRAF, MEK and EGFR inhibition appears to be effective. The phase III open-label BEACON trial studied 665 patients with BRAF V600E mutated metastatic colorectal cancer. Patients had progressed on 1 or 2 prior treatments³⁷. They were randomized to encorafenib, binimetinib and cetuximab, encorafenib and cetuximab or dealer's choice of irinotecan+ cetuximab or FOLFIRI plus cetuximab (argued to be the standard treatment). The analysis was powered to compare the triplet regimen again the

standard treatment arm. The median overall survival of the triplet regimen was 9 months vs. 5.2 months for the standard treatment (HR 0.52, 95% CI 0.39-0.70, p<0.001). The response rate was 26% (95% CI, 18 to 35) in the triplet-therapy group and 2% (95% CI, 0 to 7) in the control group (P<0.001). The overall survival in the doublet therapy group was 8.4 months (HR 0.60, 95% CI 0.45-0.79, p<0.001).

In a descriptive analysis of survival comparing the triplet regimen with the doublet regimen, the estimated 6-month survival was 71% in the triplet-therapy group and 65% in the doublet-therapy group (hazard ratio for death, 0.79; 95% CI, 0.59 to 1.06). In the absence of access to cetuximab, and the specific BRAF and MEK inhibitors used in this trial, a similar option is a combination of panitumumab, dabrafenib and trametinib, which has proven to be a safe regimen³⁸.

8. Whether treatment is with combination chemotherapy or sequential monotherapy (with or without Bevacizumab) depends upon the patient's goals, their physical status, and other life circumstances, as assessed by their treating oncologist. Sequences of therapy may include:

- a. FOLFIRI followed by CAPOX/FOLFOX6
- b. CAPOX/FOLFOX6 followed by FOLFIRI or Irinotecan
- c. Capecitabine followed by Irinotecan followed by CAPOX/FOLFOX6

9. In the situation where a liver metastatectomy would be facilitated by a reduction in the size of the liver metastasis, patients should only be treated with chemotherapy until optimal resectability rather than to maximal response or progression. Only a limited number of cycles of chemotherapy should be delivered so as to minimize the consequences to the liver and their adverse effects. Oxaliplatin-based therapy is less likely to impact on post-metastatectomy mortality than Irinotecan-based therapy³⁹.

NICE, 2020 [12].

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Colorectal cancer.

Zielsetzung/Fragestellung

Management of Colorectal cancer.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Update of January 2020

LoE/GoR

- Cochrane risk of bias tool
- GRADE

Table 2: Summary of quality elements in GRADE for intervention reviews

Quality element	Description
Risk of bias ('Study limitations')	Limitations in study design and implementation may bias estimates of treatment effect. High risk of bias for the majority of the evidence reduces confidence in the estimated effect
Inconsistency	This refers to unexplained heterogeneity in the results
Indirectness	This refers to differences in study populations, interventions, comparators or outcomes between the available evidence and inclusion criteria specified in the review protocol
Imprecision	This occurs when a study has relatively few participants or few events of interest, resulting in wide confidence intervals around estimates of effect that include clinically important thresholds
Publication bias	This refers to systematic under- or over-estimation of the underlying benefit or harm resulting from selective publication of study results

Table 3: GRADE quality ratings (by quality element)

Quality issues	Description
None or not serious	No serious issues with the evidence for the quality element under consideration
Serious	Issues with the evidence sufficient to downgrade by 1 level for the quality element under consideration
Very serious	Issues with the evidence sufficient to downgrade by 2 levels for the quality element under consideration

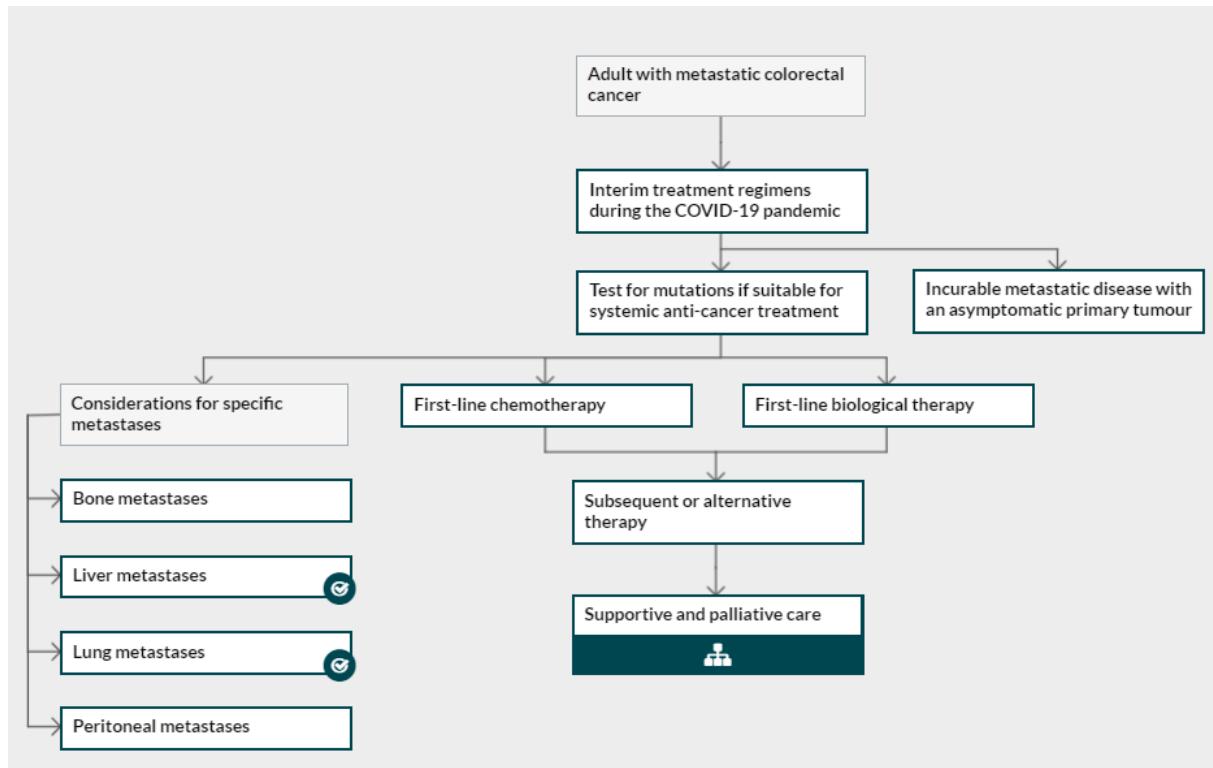
Table 4: Overall quality of the evidence in GRADE (by outcome)

Overall quality grading	Description
High	Further research is very unlikely to change the level of confidence in the estimate of effect
Moderate	Further research is likely to have an important impact on the level of confidence in the estimate of effect and may change the estimate
Low	Further research is very likely to have an important impact on the level of confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
Very low	The estimate of effect is very uncertain

Recommendations

Management of metastatic disease

- For advice on systemic anti-cancer therapy for people with metastatic cancer, see managing metastatic colorectal cancer in the NICE Pathway on colorectal cancer:



- People with metastatic colorectal cancer in the liver
 - Consider resection, either simultaneous or sequential, after discussion by a multidisciplinary team with expertise in resection of disease in all involved sites.
 - Consider perioperative systemic anti-cancer therapy if liver resection is a suitable treatment.
 - Consider chemotherapy with local ablative techniques for people with colorectal liver metastases that are unsuitable for liver resection after discussion by a specialist multidisciplinary team.
 - Do not offer selective internal radiation therapy (SIRT) as first-line treatment for people with colorectal liver metastases that are unsuitable for local treatment. For advice on SIRT in line with the NICE interventional procedures guidance, see managing liver metastases in the NICE Pathway on colorectal cancer. This recommends that SIRT should only be offered:
 - with special arrangements for clinical governance, consent, and audit or research to people who are chemotherapy intolerant or who have liver metastases that are refractory to chemotherapy
 - in the context of research to people who can have chemotherapy.
- People with metastatic colorectal cancer in the lung:

- Consider metastasectomy, ablation or stereotactic body radiation therapy for people with lung metastases that are suitable for local treatment, after discussion by a multidisciplinary team that includes a thoracic surgeon and a specialist in non-surgical ablation.
- Consider biopsy for people with a single lung lesion to exclude primary lung cancer.
- People with metastatic colorectal cancer in the peritoneum
 - For people with colorectal cancer metastases limited to the peritoneum:
 - offer systemic anti-cancer therapy and
 - within a multidisciplinary team, discuss referral to a nationally commissioned specialist centre to consider cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC).

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)), 2019 [9].

S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, 2019, AWMF-Registrierungsnummer 021-007OL

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Therapieempfehlungen für das kolorektale Karzinom.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – trifft zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- Für die Aktualisierung der Leitlinie erfolgten eine Recherche in der GIN- Library nach Leitlinien sowie mehrere spezifische Literaturrecherchen zu priorisierten Schlüsselfragen. Eine separate Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen (wie für Version 1) erfolgte nicht. Reviews und Meta-Analysen wurden im Rahmen der spezifischen Suchen identifiziert.
- Zum Thema „Einsatz von Angiogenesehemmern und anti-EGFR-Antikörpern bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom“ wurde eine externe Evidenzaufarbeitung in Auftrag gegeben.
- Die Literaturercherchen wurden in MEDLINE (über Pubmed) durchgeführt. Ergänzend wurden Handsuchen in den Datenbanken Cochrane Clinical Trials Database sowie in den Literaturverzeichnissen der identifizierten Leitlinien und Sekundärliteratur durchgeführt.

- Die Literatursuche, Evidenzbewertung und Erstellung von Evidenztabellen fand zwischen August 2015 und April 2016 statt.

LoE

Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll/soll nicht
B	Empfehlung	sollte/sollte nicht
O	Empfehlung offen	kann/kann verzichtet werden

GoR

Tabelle 5: Klassifikation der Konsensusstärke

Konsensusstärke	Prozentuale Übereinstimmung
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

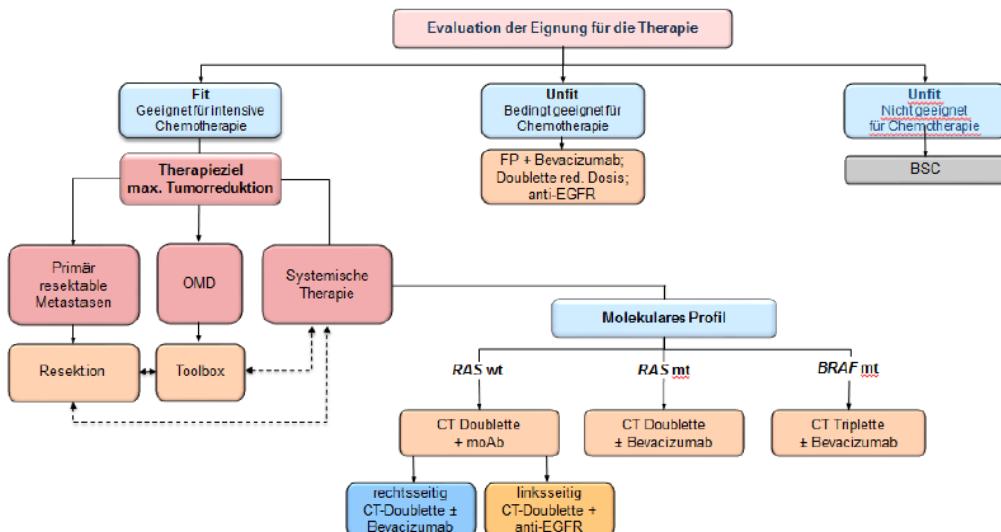
Sonstige methodische Hinweise

- gültig bis 29.11.2022; 9.1.2019 aktualisierte Kurz- und Langfassung
- In den Empfehlungskästen ist jeweils das Datum der letzten Überarbeitung (2008, 2013 oder 2017) aufgeführt

Empfehlungen

Therapiealgorithmus

Figur 1: Therapiealgorithmus Erstlinientherapie des mKRK



9.6 Behandlung von Patienten, die nicht für eine intensive Therapie in Frage kommen

Entsprechend der [...] durchgeführten Gruppenzuordnung können grundsätzlich zwei Behandlungsgruppen unterschieden werden:

- (I) Patienten, die für eine intensive Therapie nicht geeignet sind.
- (II) Patienten, die für eine intensive Therapie geeignet sind.

Bei Patienten, die für eine intensive Behandlung nicht geeignet sind, geht es um solche, die aufgrund ihres Allgemeinzustandes nicht für eine primäre Operation oder eine intensive Kombinationstherapie qualifizieren oder die eine intensivierte Behandlung aufgrund der damit verbundenen Nebenwirkungen ablehnen. In der Beurteilung der Eignung für eine Therapie steht explizit nicht das numerische Alter der Patienten im Vordergrund. Entscheidend sind die biologischen Rahmenbedingungen des Patienten und des Tumors.

9.6.2 Primär nicht resektable Erkrankung bei reduziertem Allgemeinzustand

9.9.	Konsensbasierte Empfehlung	2017
EK	Bei reduziertem Allgemeinzustand, der eine intensive Chemotherapie nicht erlaubt, steht eine primär palliative, symptomatische Behandlung im Vordergrund. Es kann eine initiale Behandlung mit einem Fluoropyrimidin + Bevacizumab oder eine dosisreduzierten Chemotherapiedoublette (+/- Bevacizumab) durchgeführt werden. Bei Vorliegen von RAS-WT Tumoren im linksseitigen Kolon (ab linke Flexur) oder im Rektum kann darüber hinaus eine anti-EGFR-Monotherapie erfolgen.	
	starker Konsens	

9.6.3 Schlechter Allgemeinzustand aufgrund der Tumorerkrankung

9.10.	Konsensbasierte Empfehlung	2017
EK	Wenn der schlechte Allgemeinzustand vorrangig durch die Tumorerkrankung bedingt ist, kann auch bei schlechtem Performance Status (ECOG >1) nach Abschätzung aller Risiken eine intensivierte Tumortherapie primär zum Einsatz kommen.	
	Konsens	

9.7.3 Primär nicht resektable Metastasierung

9.20.	Konsensbasierte Empfehlung	2017
EK	Bei primärer Irresekabilität soll zunächst eine systemische Tumortherapie erfolgen. Entsprechend der Tumor- und Patientencharakteristika soll die wirksamste Therapie an den Anfang der Behandlung gestellt werden.	
	Konsens	

Hintergrund

Als primäres Therapieziel wird die maximale Tumorreduktion angestrebt. Diese Strategie wird übereinstimmend für Patienten mit rasch progredienter oder symptomatischer, aber auch bei asymptomatischer Metastasierung eingesetzt. Das beste Gesamtüberleben wird durch ein multimodales, ggf. sequenzielles, Therapiekonzept erreicht. Es soll daher primär die situativ effektivste verfügbare systemische Kombinationstherapie, unter Berücksichtigung der Patientenpräferenz und der tumorerkrankungsunabhängigen Faktoren (wie Komorbidität) angewandt werden (intensivierte Therapie). Die Möglichkeit einer sekundären Resektion bzw. die Durchführbarkeit lokal ablativer Maßnahmen soll mittels regelhaft eingesetzter Folgeuntersuchungen durch multidisziplinäre Tumorkonferenzen überprüft werden (z.B. im Abstand von 2-3 Monaten). Entsprechend diesen Vorgaben kann bei primärer Indikation zu einer systemischen Therapie der Primärtumor zunächst belassen werden. Ausnahmen können ein symptomatisch stenosierendes Tumorwachstum und/oder eine Hb-relevante Blutung sein.

9.8 Wahl der systemischen Therapie in Abhängigkeit von der molekularpathologischen Subgruppe und der Tumorkontrolle

Das Grundprinzip in der optimalen Behandlung des mKRK besteht darin, in Abhängigkeit von patientenabhängigen Faktoren (wie Motivation und Toxizitätsprofil) und den tumorerkrankungsunabhängigen Faktoren (wie dem Allgemeinzustand des Patienten, Komorbidität, etc.), die effektivste Primärtherapie auszuwählen. Entsprechend der aktuell verfügbaren Erkenntnisse ist dies auf dem Boden der Lokalisation und der Molekularpathologie des Primärtumors möglich.

9.8.1. RAS Wildtyp

9.21.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad A	Patienten, die in einer erweiterten RAS-Analytik (KRAS und NRAS, Exone 2-4) einen RAS-Wildtyp (RAS-wt) zeigen und eine linksseitige Lokalisation des Primärtumors (Kolonkarzinom) aufweisen, sollen in der Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung präferentiell mit einer Chemotherapie-Doublette plus anti-EGFR-Therapie behandelt werden.	
Level of Evidence 1a	Quellen: [1108]	
	Konsens	

Hintergrund

Ein direkter Vergleich von anti-EGFR Antikörpern (Cetuximab und Panitumumab) mit dem anti-VEGF Antikörper Bevacizumab erfolgte in drei randomisierten Studien (FIRE-3, PEAK, CALGB 80405), die in der Erstlinienbehandlung des mKRK durchgeführt wurden [1045], [1109], [1110]. Die FIRE-3-Studie (Phase III) verglich FOLFIRI plus Cetuximab mit FOLFIRI plus Bevacizumab und evaluierte die ORR als primären Endpunkt. Die Evaluation der RAS Wildtyp (wt) Population zeigte keinen signifikanten Unterschied in ORR und PFS. Dagegen wurde ein deutlicher Überlebensvorteil im Cetuximab-Arm beobachtet (HR 0.70, p=0.0059) [1045].

Die PEAK-Studie wurde als randomisierte Phase II Studie durchgeführt und verglich FOLFOX plus Panitumumab mit FOLFOX plus Bevacizumab. Dabei wurde das PFS als primäreres

Zielkriterium untersucht. In der Subgruppe der Patienten mit RAS-wt Tumoren wurde eine Überlegenheit des Panitumumab-Arms in Hinblick auf PFS (HR 0.65, p=0.029) und OS (41.3 vs 28.9 Monate) gefunden. Bei niedriger Eventrate (<50%) wurde hinsichtlich des OS keine statistische Signifikanz erreicht (HR 0.63, 0.058) [1109].

Die CALGB/SWOG-80405-Studie (Phase III) führte einen randomisierten Vergleich von (jeglicher) Chemotherapie plus Cetuximab versus Chemotherapie plus Bevacizumab durch. Die Wahl des Chemotherapieregimes, FOLFOX (76%) oder FOLFIRI (24%) war den teilnehmenden Zentren überlassen. Diese Studie berichtete eine signifikant höhere ORR im Cetuximab-Arm (69% vs 54%, p<0.01). Dagegen wurde in Hinblick auf PFS und OS kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt [1110].

Eine Meta-Analyse basierend auf den publizierten Ergebnissen der drei Vergleichsstudien unterstützte die Überlegenheit der anti-EGFR Behandlung in Bezug auf ORR (odds ratio 1.46, p=0.004) und Gesamtüberleben (HR 0.77, p=0.016). Das PFS (HR 0.92, p=0.5) zwischen den Behandlungsarmen war vergleichbar [1108].

Als nebenwirkungsreichere therapeutische Alternative kommt bei diesen Patienten auch eine Behandlung mit der Chemotherapie-Triplett mit FOLFOXIRI (ggf. + Bevacizumab) in Betracht. In der TRIBE-Studie wurde bei unselektierten Patienten FOLFIRI plus Bevacizumab mit FOLFOXIRI plus Bevacizumab verglichen. Die Triplett zeigte im Vergleich zur Doublette eine signifikante Überlegenheit in Hinblick auf die ORR (65% vs 54%; OR 1,59, p=0.013), das PFS (12.3 vs 9.7 Monate; HR 0.77, p=0.006) als auch das OS (29.8 vs 25.8 Monate; HR 0.80, p=0.03) [1111]. Erwartungsgemäß war die Behandlung mit FOLFOXIRI plus Bevacizumab im Vergleich zur Gabe von FOLFIRI plus Bevacizumab von einer signifikanten Steigerung der Grad 3-4 Nebenwirkungen in Hinblick auf Neutropenie, Diarrhoe und periphere Neuropathie begleitet [1112].

Während Phase II Studien auf die hohe Effektivität einer Triplett plus anti-EGFR-Therapie hinweisen, so liegen dazu jedoch keine Ergebnisse aus Phase III Studien vor.

9.8.2. Relevanz der Tumorlokalisierung in der Behandlung von RAS Wildtyp Tumoren

Retrospektive Untersuchungen klinischer Studien weisen darauf hin, dass die Lokalisation des Primärtumors nicht nur eine prognostische Relevanz hat, sondern auch eine wichtige Determinante der therapeutischen Effektivität ist und daher in Therapieentscheidungen miteinbezogen werden sollte [1113], [1114], [1056]. Präklinische Analysen unterstützen die unterschiedlichen Muster der Genmutation und Genexpression bei rechts- und linksseitigen Tumoren [1115], [1116]. Als Trennlinie wird in der Mehrzahl der Untersuchungen die splenische Flexur betrachtet [1055], [1053]. Prinzipiell würde man die Trennlinie zwischen rechts- und linksseitigen Tumoren zwischen den proximalen zwei Dritteln und dem distalen Drittel des Colon transversum ziehen. Angesichts der retrospektiven Evaluationen wurde jedoch in der Mehrzahl der Untersuchungen aus pragmatischen Gründen die splenische Flexur als Trennlinie betrachtet [1055], [1053]. Entsprechend werden Coecum, Colon ascendens und Colon transversum dem rechtsseitigen Colon zugerechnet, während Tumoren des Colon descendens, Sigma und Rektum als linksseitig betrachtet werden. Rechtsseitige Tumoren sind weniger häufig als linksseitige (30% versus 70%). Der Anteil an weiblichen und älteren Patienten ist höher. Sie zeichnen sich aus durch eine höhere Mutationslast und eine höhere Immunogenität. Molekularbiologisch findet sich bei rechtsseitigen Tumoren eine höhere Rate an CIMP (CPG-island methylation phenotype), BRAF-Mutationen und Mikrosatelliteninstabilität [1113].

Die derzeit verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass linksseitige Tumoren in hohem Maße von einer Behandlung mit anti-EGFR Substanzen profitieren. In der Erstlinientherapie wurden

insbesondere Chemotherapie-Doubletten untersucht, die in Kombination mit anti-EGFR Substanzen bei linksseitigen Tumoren hinsichtlich ORR, PFS und OS deutlich effektiver waren als vergleichbare Kombinationen mit Bevacizumab oder ohne monoklonalen Antikörper [1053], [1054].

Hingegen sind rechtsseitige Tumoren durch eine ungünstigere Prognose mit schlechterem Ansprechen auf Standardtherapien und Anti-EGFR-Antikörper charakterisiert. In zwei Studien (FIRE-3, CALGB 80405) war die Kombination einer Chemotherapie-Doublette mit dem anti-EGFR Antikörper Cetuximab weniger effektiv als die Kombination der gleichen Chemotherapie mit Bevacizumab [1053], [1055]. Bei geringer Fallzahl wurde in der Subgruppenanalyse das Signifikanzniveau nicht erreicht.

Im Unterschied zu EGFR-Antikörpern liegen bisher keine Hinweise für eine lokalisationsabhängige Wirksamkeit von Bevacizumab vor. Bei rechtsseitigen Tumoren wurden in der NO16966- und der AVF2107g Studie durch Zugabe von Bevacizumab längere Überlebenszeiten erreicht als mit Chemotherapie allein. Die lokalisations-bezogenen Interaktionstests waren negativ [1056]. Auf dem Boden der gegenwärtigen Datenlage wird bei rechtsseitigen Primärtumoren in der Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung eine Chemotherapie-Doublette oder Triplette (+/- Bev) empfohlen.

9.8.3. RAS Mutation: Triplette / Doublette

9.22.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Bei Vorliegen einer RAS Mutation sollte primär eine Chemotherapie-Doublette zum Einsatz kommen. Ob eine Triplette besser als eine Doublette ist, oder ob Bevacizumab zum Einsatz kommen sollte, ist nicht belegt.	
Level of Evidence 3a	Quellen: [1111]	
	Konsens	

Hintergrund

Anti-EGFR Antikörper zeigen keine Effektivität bei Vorliegen einer RAS Mutation und sollen daher nicht eingesetzt werden [1043], [1044], [1047]. Prospektive Untersuchungen, welche die Effektivität von anti-VEGF Substanzen in der Erstlinientherapie von Tumoren mit RAS-Mutation untersuchen, liegen nicht vor. Eine retrospektive Subgruppenanalyse der FIRE-3 Studie zeigt bei Vorliegen einer KRAS-Mutation vergleichbare Überlebenszeiten wenn Patienten FOLFIRI plus Bevacizumab oder FOLFIRI plus Cetuximab erhielten [1117]. Dagegen weist eine retrospektive Analyse der TML Studie angesichts negativer Interaktionstests darauf hin, dass die Effektivität einer Behandlung mit Bevacizumab in der Zweitlinientherapie unabhängig vom KRAS Status war [1118].

In einer Subgruppenanalyse der TRIBE-Studie wurde bei Patienten mit RAS mutierten Tumoren die Effektivität der Chemotherapie-Triplett (FOLFOXIRI plus Bevacizumab) mit der Doublette (FOLFIRI plus Bevacizumab) verglichen [1111]. Dabei wurden mit der Triplett sowohl im Gesamtüberleben (HR 0,88; 95% CI 0,65-1,18), als auch im PFS (HR 0,78; 95% CI, 0,60-1,02) oder der Responserate (OR 1,55; 95% CI, 0,91-2,62) eine höhere Effektivität berichtet. In keinem der Effektivitätsparameter wurde jedoch das Signifikanzniveau erreicht. Entsprechend

kann derzeit bei Vorliegen einer RAS-Mutation keine sichere Empfehlung zum Einsatz einer Chemotherapie-Triplett gemacht werden.

9.8.4. BRAF Mutation

9.23.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Liegt eine BRAF-Mutation vor, sollte primär eine möglichst effektive Chemotherapie z. B. mit einer Triplett oder der Einschluss in eine klinische Studie erfolgen.	
Level of Evidence 4	Quellen: [1062, 1119]	
	Konsens	

Hintergrund

Eine BRAF V600 Mutation wird bei 8-12% der mKRK Patienten beobachtet. Häufiger sind Frauen betroffen, das Erkankungsalter ist meist höher. Bei etwa zwei Dritteln der Betroffenen ist der Tumor im rechten Kolon lokalisiert; histologisch werden vermehrt muzinöse Subtypen beobachtet.

Klinisch fällt eine höhere Rate an Lymphknotenmetastasierung und Peritonealkarzinose auf. Molekularpathologisch stehen Mikrosatelliteninstabilität und ein „Methylator Phänotyp“ im Vordergrund [1120], [1057]. Die Prognose der Patienten mit BRAF-V600-Mutation ist außerordentlich schlecht, so dass in zahlreichen Studien mediane PFS-Zeiten von weniger als 6 Monaten und mediane Überlebenszeiten von weniger als einem Jahr berichtet werden [1059].

Derzeit wird bei Vorliegen einer BRAF-V600-Mutation eine Chemotherapie-Triplett, mit dem FOLFOXIRI-Regime, empfohlen. Diese Empfehlung gründet sich allerdings auf eine Subgruppenanalyse von nur 28 Patienten mit BRAF-Mutation, die im Rahmen der TRIBE-Studie behandelt wurden. Diese erzielten unter einer Behandlung mit FOLFOXIRI plus Bevacizumab (n=16) im Vergleich zu FOLFIRI plus Bevacizumab (n=12) deutlich günstigere Outcomedaten: Ein deutlich längeres OS (19,0 vs. 10,7 Monate; HR 0,54), ein längeres PFS (7,5 vs 5,5 Monate; HR 0,57) und eine höhere Remissionsrate (56 % vs 42 %; OR 1,87) [1062]. Einerseits können die Ergebnisse dieser Analyse aufgrund der geringen Fallzahl nur als hypothesengenerierend betrachtet werden, andererseits liegen weitere Untersuchungen derselben Arbeitsgruppe vor, welche die Effektivität von FOLFOXIRI plus Bevacizumab bei Vorliegen einer BRAF-Mutation unterstützen [1119].

Ob anti-EGFR-Substanzen bei Vorliegen einer BRAF-Mutation effektiv sind, ist Gegenstand einer kontroversen Debatte. Zwei Meta-Analysen kommen hier zu unterschiedlichen Bewertungen. In der Analyse von Pietrantonio et al. wird durch Gabe von anti-EGFR-Antikörpern keine signifikante Verlängerung von PFS (HR 0,88, p=0,33) oder OS (HR 0,91, p=0,63) gefunden [1059]. Dagegen argumentieren Rowland und Mitarbeiter, dass die Evidenz nicht ausreicht, um definitiv auszuschließen, dass anti-EGFR-Antikörper bei BRAF-Mutation einen anderen Behandlungseffekt haben als bei BRAF Wildtyp [1121].

Letztlich sind die vorliegenden Analysen durch kleine Fallzahlen charakterisiert, die weder für sich genommen noch in der gemeinsamen meta-analytischen Betrachtung definitive Schlussfolgerungen erlauben.

Die Frage nach dem Stellenwert einer Bevacizumab-basierten im Vergleich zu einer Cetuximab-basierten Therapie wurde in einer Subgruppenanalyse der FIRE-3-Studie adressiert. Bei 48 evaluierbaren Patienten mit RAS-wt/BRAF-mut mKRK, war das OS in beiden Therapiearmen kurz und vergleichbar (Median 12.3 vs 13.7 Monate) unabhängig davon, ob Cetuximab oder Bevacizumab zusammen mit FOLFIRI gegeben worden war [1122]. Diese Analyse führte zu der Hypothese, dass gleichermaßen, weder eine anti-EGFR- noch eine anti-VEGF Strategie, in der Lage sind, das therapeutische Ergebnis zu verbessern.

Aufgrund der schlechten Prognose BRAF-mutierter Tumoren können in der Zweitlinientherapie individuelle (derzeit nicht zugelassene) Therapieansätze, z. B. mit einem BRAF-Inhibitor, MEK-Inhibitor und Anti-EGFR-Antikörper oder wenn möglich die Behandlung im Rahmen einer klinischen Studie in Betracht gezogen werden [1123].

9.8.5. MSI

Immun-Checkpoint Inhibitoren haben in ersten klinischen Untersuchungen bei vorbehandelten mKRK Patienten mit Mikrosatelliteninstabilität (MSI) Aktivität gezeigt. Angesichts der derzeit noch limitierten Datenlage wird bei Nachweis einer MSI zunächst eine Erstlinienbehandlung entsprechend dem RAS-Mutationsstatus empfohlen. In späteren Therapielinien sollte die Möglichkeit einer Behandlung mit Checkpoint-Inhibitoren evaluiert werden.

Hintergrund

Mutationen in den Mismatch Reparaturgenen (MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2) führen zu einer fehlerhaften DNS-Replikation, die sich anhand variabler Längen der Mikro-satelliten-DNS als Mikrosatelliteninstabilität (MSI) manifestiert. Die defekte Mismatch Reparatur (MMRd) ist im Vergleich zur profizienten Mismatch Reparatur (MMRp) für eine um das 10-100-fache gesteigerte Mutationsrate ([1069]) verantwortlich. Diese bedingt eine gesteigerte Immunogenität und letztlich die deutlich vermehrten lymphozytären Infiltrate der MSI-Tumoren ([1124]). Im Sinne eines „immune escape“ Mechanismus wird gerade bei MSI-Tumoren eine Hochregulation von Immun-Checkpoints, wie dem „programmed death“ (PD-1) Pathway nachgewiesen.

Beim kolorektalen Karzinom entsteht die MMRd sowohl im Rahmen von Keimbahn-mutationen in einem der vier Mismatch Reparaturgene (hereditäres nonpolyposis kolorektales Karzinom (HNPCC oder Lynch-Syndrom), als auch durch somatische Mutationen oder durch epigenetisches Silencing [1068].

Erste klinische Daten bestätigen die Hypothese, dass MSI-Tumoren – im Gegensatz zu MSS-Tumoren – gut auf eine PD-1 Blockade ansprechen. Im Rahmen einer Phase II Studie wurden 32 Patienten untersucht, die mindestens 2 vorangegangene Chemo-therapieregime erhalten hatten [1068]. Davon wurden 11 Patienten als MMRd und 21 als MMRp klassifiziert. Unter einer Behandlung mit dem PD-1 Inhibitor Pembrolizumab zeigten MMRd Patienten im Vergleich zu MMRp-Patienten eine deutlich höhere Rate an ORR (40% vs 0%) und SD (50% vs 11%) sowie eine hochsignifikante Verlängerung von PFS und OS (Mediane nicht erreicht).

Zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung sind immunologische Checkpointinhibitoren derzeit nicht für die Behandlung des mKRK zugelassen.

9.8.6. HER-2 Amplifikation

Liegt bei metastasiertem KRK eine HER-2-Amplifikation vor, so wird derzeit zunächst eine Behandlung gemäß des RAS- und BRAF-Mutationsstatus empfohlen. Bei behandlungsrefraktären Tumoren kann dann eine molekularbiologisch auf den HER-2 Status gezielte

Behandlung erwogen werden. In einer multizentrischen „Proof of Concept“-Studie (HERACLES) wurde bei therapierefraktärer Erkrankung (KRAS Wildtyp) die Effektivität einer Kombination aus Trastuzumab und Lapatinib nachgewiesen. Die Kombination von Trastuzumab und Lapatinib ist zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung für die Behandlung des kolorektalen Karzinoms nicht zugelassen.

Hintergrund

Präklinische Untersuchungen zeigten, dass eine Amplifikation des HER-2 Onkogens mit einer Resistenz gegen anti-EGFR Substanzen wie Cetuximab assoziiert sein kann [1073]. Darüber hinaus wurde anhand von Xenograft-Modellen gezeigt, dass bei HER-2 Amplifikation oder Überexpression eine kombinierte Behandlung mit Trastuzumab und Lapatinib effektiv ist, während kein Ansprechen auf die Einzelsubstanzen verzeichnet wurde.

Die HERACLES Studie wurde als offene, multizentrische “proof-of-concept” Phase-2 Studie durchgeführt [1074]. Eingeschlossen wurden mKRK-Patienten, die auf die Standard-Chemotherapie (einschließlich Cetuximab oder Panitumumab) refraktär waren. Bei 914 Patienten mit KRAS Exon 2 Wildtyp wurden 48 Patienten (5%) mit HER2-positiven Tumoren identifiziert. Die Tumoren wurden als HER2-positiv klassifiziert, wenn entweder ein IHC-Score 3+ oder IHC-Score 2+ mit positivem FISH-Test vorlag. Bei 27 in die Studie eingeschlossenen Patienten lag die ORR bei 30% (95% CI 14–50), die SD-Rate bei 44% (95% CI 25–63), das mediane PFS bei 21 Wochen (95% CI 16–32) und das mediane OS bei 46 (95% CI 33–68) Wochen.

9.9 Durchführung der Erstlinienchemotherapie

Die Gesamtschau aller Daten der aktuell verfügbaren Studien zur Erstlinientherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms weist darauf hin, dass effektivere und damit häufig auch intensivere Behandlungsregime mit einem Überlebensvorteil verbunden sind (Tabelle 10 – Tabelle 16, [Methodikeraanmerkung: Abbildungen im Anhang]).

Entsprechend sollte allen Patienten eine möglichst effektive Erstlinientherapie angeboten werden. Die Strategie, alle für die Therapie in Frage kommenden Medikamente im Verlauf der Behandlung sequenziell anzubieten, wurde zwar durch ältere Studien ohne Einsatz monoklonaler Antikörper (FOCUS, CAIRO) unterstützt, nachdem diese Studien aber in der "Vor-Antikörper-Ära" durchgeführt wurden, liegen aufgrund der limitierten therapeutischen Optionen auch die Überlebenszeiten deutlich unter 20 Monaten. Entsprechend sind die genannten Studien für die aktuelle Therapieführung nur noch von begrenzter Relevanz.

9.9.1 Erstlinienchemotherapie bei gutem Allgemeinzustand

9.24.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad A	In der Erstlinienchemotherapie sollen bei gutem Allgemeinzustand und hoher Motivation in erster Linie Fluoropyrimidin-basierte Kombinationsregime mit infusionsaler Verabreichung von 5-Fluorouracil, wie FOLFIRI, FOLFOX oder FOLFOXIRI oder mit dem oralen Fluoropyrimidin Capecitabin (vorwiegend mit Oxaliplatin, CAPOX) eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1a	Quellen: [1125], [1126]	
	Konsens	

Hintergrund

Voraussetzung für eine intensive Kombinationschemotherapie ist ein guter Allgemein-zustand des Patienten. Nachdem prinzipiell auch die Option einer weniger effektiven, aber deutlich nebenwirkungsärmeren Fluoropyrimidin-Monotherapie plus Bevacizumab besteht, ist es wichtig, die Patienten in die Diskussion miteinzubeziehen und die Motivationslage in Hinblick auf eine potenzielle Überlebensverlängerung zu definieren [1125], [1126].

9.25.	Konsensbasierte Empfehlung	2017
EK	Die Kombination mit einer zielrichtet wirksamen Substanz (anti-EGFR oder anti-VEGF) sollte sich in erster Linie nach den vorrangigen Therapiezielen, den molekularbiologischen Charakteristika des Tumors und der Tumorlokalisation richten (siehe 9.8.2). Im Vordergrund der Therapieentscheidungen steht die Frage nach der Behandlung, mit der bei akzeptabler Verträglichkeit das längste Gesamtüberleben erreicht werden kann.	
	Konsens	

9.9.2 Erstlinienchemotherapie bei herabgesetztem Allgemeinzustand ab ECOG 2

9.26.	Konsensbasierte Empfehlung	2017
EK	Bei herabgesetztem Allgemeinzustand können in Hinblick auf die Chemotherapie Fluoropyrimidin-Monotherapien (5-Fluorouracil/Folinsäure oder Capecitabin) gewöhnlich in Kombination mit Bevacizumab eingesetzt werden.	
	Konsens	

Hintergrund

Die AVEX-Studie evaluierte die Effektivität einer Kombination aus Capecitabin plus Bevacizumab bei älteren Patienten (≥ 70 Jahre) und verglich diese im Rahmen eines Phase III Designs mit einer Capecitabin Monotherapie [1126]. Überwiegend wurden Patienten mit einem Performance Status ECOG 0 (46%) und ECOG 1 (45%) eingeschlossen. Die Häufigkeit von Patienten mit ECOG ≥ 2 betrug unter 10%. Als primärer Endpunkt wurde das PFS untersucht. Unter der Behandlung mit Capecitabin plus Bevacizumab wurde eine signifikante Verlängerung des PFS (9,1 vs 5,1 Monate; HR 0,53, $p<0,0001$; primärer Studienendpunkt) sowie eine Steigerung der ORR (19% vs 10%; $p=0,04$) erreicht. Das Gesamtüberleben (sekundärer Endpunkt) betrug 16,8 Monate im Kontrollarm und 20,7 Monate in der mit Capecitabin und Bevacizumab behandelten Gruppe ((HR 0,79, 95% CI 0,57–1,09; $p=0,18$), dieser Unterschied war nicht signifikant. Die Behandlung kann grundsätzlich als gut verträglich eingestuft werden. Die Häufigkeit schwerwiegender Nebenwirkungen (SAEs) lag unter der Capecitabin-Monotherapie bei 31%, unter der Kombination von Capecitabin und Bevacizumab bei 30%. Analysen der Lebensqualität wurden nicht durchgeführt [1126].

Diese Daten werden durch eine randomisierte Phase II Studie unterstützt, die bei Patienten durchgeführt wurde, die für eine Erstlinientherapie mit Irinotecan nicht in Betracht kamen [1125]. Auch in dieser Studie lag die Häufigkeit der Patienten mit ECOG 2 unterhalb von 10%. In dieser Population wurde Bevacizumab plus 5-FU/LV mit einer alleinigen 5-FU/LV-Behandlung verglichen. Die Zugabe von Bevacizumab zu 5-FU/LV induzierte eine signifikante Steigerung

des PFS (9.2 vs 5.5 Monate; HR 0.50, p=0.0002) sowie eine nicht signifikante Steigerung des OS (16.6 vs 12.9 Monate; HR 0.79, p=0.16) und der ORR (26.0% vs 15.2%, p=0.055). Die Evaluation des FACT-C Scores zeigte keinen negativen Effekt von Bevacizumab auf die Lebensqualität (QOL). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität lag im Bevacizumab-Arm bei 3,2 Monaten und im Placebo-Arm bei 2,3 Monaten (HR 0,66; p=0,016). Zusammengefasst weisen diese Studienergebnisse darauf hin, dass die Erstlinienchemotherapie mit einem Fluoropyrimidin und Bevcizumab bei älteren Patienten und solchen, die für eine initiale Irinotecan-basierte Therapie nicht geeignet waren, effektiv ist und damit für diese Patientenpopulation eine sinnvolle Behandlungsoption darstellt.

9.9.3 Einsatz von FOLFOXIRI in der Erstlinientherapie

9.27.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad		
B	FOLFOXIRI gehört zu den effektivsten Chemotherapie-Regimen, sollte aber aufgrund seiner erhöhten Nebenwirkungsrate nur bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG Performance Status 0-1) zum Einsatz kommen.	
Level of Evidence		
1a	Quellen: [1111, 1112, 1127-1130]	
	Konsens	

Hintergrund

Es liegen eine „Meta“-Analyse von 2 prospektiven randomisierten Studien sowie zwei weitere prospektive randomisierte Studien vor [1127], [1128], [1129], [1112], [1111], [1130]. In der Meta-Anlyse wurde FOLFOXIRI mit FOLFIRI verglichen, in den beiden anderen Studien FOLFOXIRI + Bevacizumab mit FOLFIRI + Bevacizumab. Die Daten zeigen übereinstimmend eine höhere Response-Rate, ein verlängertes PFS und OS, sowie in den Studien, die dies untersuchten, eine höhere sekundäre R0-Resektionsrate von Lebermetastasen (Tabelle 10). Die Grad 3-4 Nebenwirkungen waren unter der Behandlung mit FOLFOXIRI plus Bevacizumab signifikant höher als in der Gruppe der mit FOLFIRI plus Bevacizumab behandelten Patienten. Im Vordergrund standen dabei Neutropenie (50% vs. 20,5%, p<0,001), Diarrhoe (18,8 vs. 10,6, p=0,01) und peripherie Neuropathie (5,2 vs. 0%, p<0,001).

9.9.4 Kombination von Chemotherapie mit anti-EGFR Substanzen

9.28.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad		
A	Die Zugabe von anti-EGFR AK (Cetuximab oder Panitumumab) zu einer Chemotherapie führt zu einer signifikanten Effektivitätssteigerung in Hinblick auf ORR, PFS und OS. Anti-EGFR-AK sollen erst bei Nachweis eines all-RAS-Wildtyps im Tumor gegeben werden.	
Level of Evidence		
1a	Meta-Analyse: siehe Leitlinienreport Primärstudien: [1041][1045][1040][1129][1056][1130][1131]	
	Konsens	

Hintergrund

Gegen den EGFR gerichtete monoklonale Antikörper wie Cetuximab oder Panitumumab sind nur bei Patienten mit RAS-Wildtyp Tumoren effektiv (Tabelle 11).

Die Zugabe von Cetuximab zu einer FOLFIRI-Chemotherapie führte bei RAS-wt Patienten in einer randomisierten Phase-III Studie (CRYSTAL) zu einer Verlängerung des medianen Überlebens von 20,2 auf 28,4 Monate (HR 0,69, p=0,0024) [1044]. Vergleichbare Daten wurden in der PRIME-Studie beschrieben. In dieser randomisierten Phase III Studie wurde durch Zugabe von Panitumumab zu dem FOLFOX-Regime eine OS-Veränderung von 20,2 auf 26,0 Monate erzielt (HR 0,78, p=0,04).

In einer meta-analytischen Evaluation (siehe Leitlinienreport) der verfügbaren Studien führt die Hinzunahme von anti-EGFR-AK zu Kombinationschemotherapien bei Patienten mit KRAS-Wildtyp Tumoren zu einer signifikanten Verlängerung von PFS (HR 0.83, p=0.0001) und OS (HR 0.89, p=0.02).

Angesichts der Studienergebnisse wurde rückblickend postuliert, dass anti-EGFR-Substanzen in Kombination mit Bolus-5-FU Regimen oder oralen Fluoropyrimidinen keine ausreichende Wirksamkeit entfalten. Nimmt man diese Studien (COIN und NORDIC) nun © Leitlinienprogramm Onkologie | S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom | Version 2.1 | Januar 2019 210

aus der meta-analytischen Betrachtung heraus, so sind die therapeutischen Effekte durch die Hinzunahme der anti-EGFR-AK für PFS (HR 0.72, p<0.00001) und OS (HR 0.79, p=0.0003) deutlich stärker.

Der Einsatz von Panitumumab in Kombination mit FOLFOX führte in der PRIME-Studie im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit FOLFOX zu einer deutlichen Steigerung von Grad 3-4 Nebenwirkungen, wie Hauttoxizität (36% vs 2%), Diarrhoe (18% vs 9%), Fatigue (9% vs 3%) oder Hypomagnesiämie (6% vs <1%). Die Rate der Grad 3 Infusionsreaktionen nach Gabe des humanen IgG2 Antikörpers Panitumumab lag bei 0,3% [1134]. Ähnliche Nebenwirkungen wurden auch in der CRYSTAL Studie beschrieben. Die Kombination von FOLFIRI plus Cetuximab führte im Vergleich zur alleinigen Gabe von FOLFIRI zu einer Steigerung von Grad 3-4 Nebenwirkungen wie akneiformem Exanthem (16,2% vs 0%) oder Diarrhoe (15,7% vs 10,5%). Die Rate der Grad 3-4 Infusionsreaktionen nach Gabe des chimären IgG1 Antikörpers Cetuximab lag bei 2,5% [940].

Zum Einsatz von anti-EGFR Substanzen in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors siehe 9.8.2.

9.9.5 Kombination mit anti-VEGF Substanzen

9.29.	Evidenzbasiertes Statement	2017
Level of Evidence 1a	Die Zugabe von Bevacizumab zu einer infusionalen Kombinationschemotherapie führt in der meta-analytischen Aufarbeitung der Studiendaten zu einer signifikanten Effektivitätssteigerung in Hinblick auf PFS, aber nicht auf ORR und OS. Dagegen führt die Zugabe von Bevacizumab zu einer Monochemotherapie mit einem Fluoropyrimidin zu einer signifikanten Effektivitätssteigerung in Hinblick auf ORR, PFS und OS.	
	Meta-Analyse: Siehe Leitlinienreport Primärstudien: [1125, 1126, 1138-1144]	
	Konsens	

Hintergrund

Die Effektivität einer gegen VEGF gerichteten Behandlung mit Bevacizumab wurde in zahlreichen Studien zur Erstlinientherapie des mKRK untersucht (Tabelle 14). Dabei handelte es sich um molekularpathologisch unselektierte Patientenpopulationen. In der meta-analytischen Evaluation aller verfügbaren Studien führt die Hinzunahme von Bevacizumab zu einer Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie (Monotherapie oder Kombinationstherapie) zu einer signifikanten Verlängerung von PFS (HR 0.71, p<0.00001) und OS (HR 0.85, p=0.0008).

Beschränkt man die Analyse auf eine Fluoropyrimidin-Monotherapie (5-FU Bolus oder infusionsale 5-FU, Capecitabin) so führt die Hinzugabe von Bevacizumab zu einer hoch signifikanten Verlängerung von PFS (HR 0.57, p<0.00001) und OS (HR 0.83, p=0.03).

Nimmt man die nicht mehr gebräuchlichen Bolus-5-FU Regime (IFL) aus der Analyse und fokussiert die Evaluation auf infusionale Kombinationschemotherapien, so führt die Zugabe von Bevacizumab zwar zu einer signifikanten Verlängerung des PFS (HR 0.79, p<0.0001), nicht aber des Gesamtüberlebens (HR 0.92, p=0.18).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass in der meta-analytischen Aufarbeitung der verfügbaren Studien eine Verlängerung des Gesamtüberlebens dann erreicht wurde, wenn Bevacizumab zu einer Fluoropyrimidin-Monotherapie hinzugefügt wurde, während dies bei Zugabe zu einer infusionalen Kombinationschemotherapie nicht gelang.

In der Zulassungsstudie führte die Zugabe von Bevacizumab zu dem IFL-Regime im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit IFL zu einer Steigerung von Grad 3-4 Nebenwirkungen wie Diarrhoe (32,4% vs 24,7%), Hypertonie (11% vs 2,3%) oder thrombotischen Ereignissen (19,4% vs 16,2%). Zusätzlich wurde bei insgesamt geringer Häufigkeit eine Steigerung von Grad 3-4 Blutungsergebnissen (3,1% vs 2,5%) sowie gastrointestinalen Perforationen (1,5% vs. 0%) beobachtet [1138]).

Bei Zugabe von Bevacizumab zu einem Oxaliplatin-basierten Behandlungsregime (FOLFOX oder XELOX) wurden in der NO16966-Studie folgende Bevacizumab-spezifische Nebenwirkungen beschrieben: venöse thromboembolische Ereignisse (8% vs 5%), arterielle thromboembolische Ereignisse (2% vs 1%), Blutungsergebnisse (2% vs 1%), Hypertonie (4% vs 1%) [1141].

Die Zugabe von Bevacizumab zu einer Behandlung mit Capecitabin war im Vergleich zur Capecitabin-Monotherapie mit vergleichsweise geringen Nebenwirkungen vergesellschaftet. Folgende Grad 3-4 Nebenwirkungen wurden in der AVEX-Studie beschrieben: Hand-Fuß-Syndrom (16% vs 7%), Diarrhoe (7% vs 6%), venöse thromboembolische Ereignisse (6% vs 4%), Blutungsergebnisse (0% vs 0%), Hypertonie (0% vs 1%) [1126].

9.9.6. Kombination von anti-EGFR- und anti-VEGF Substanzen

9.30.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad A	Die Kombinationstherapie mit einem anti-EGFR-AK plus VEGF-Signalweg-Inhibitor soll nicht eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1b	Quellen: [1145-1147]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Drei prospektive Studien zeigen übereinstimmend, dass eine Polychemotherapie in Kombination mit anti-EGFR-AK und mit Bevacizumab gegenüber einer Polychemo-therapie in Kombination mit Bevacizumab mit einem verminderten PFS und mit erhöhter Toxizität einhergeht. In allen drei Studien wurde eine oxaliplatinhaltige Therapie eingesetzt, in einer Studie zusätzlich eine Irinotecan-basierte Therapie [1145], [1146], [1147].

Referenzen:

1108. Heinemann, V., et al., A study-level meta-analysis of efficacy data from head-to-head first-line trials of epidermal growth factor receptor inhibitors versus bevacizumab in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*, 2016. 67: p. 11-20.
1109. Schwartzberg, L.S., et al., PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2014. 32(21): p. 2240-7.
1110. Lenz, H.J., D. Niedzwiecki, and F. Innocenti, CALGB/SWOG 80405: phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with expanded RAS analyses untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (mCRC). *Ann Oncol*, 2014. 25(Suppl 5): p. 298 - 306.
1111. Cremolini, C., et al., FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol*, 2015. 16(13): p. 1306-15.
1112. Loupakis, F., et al., Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2014. 371(17): p. 1609-18.
1113. Yamauchi, M., et al., Assessment of colorectal cancer molecular features along bowel subsites challenges the conception of distinct dichotomy of proximal versus distal colorectum. *Gut*, 2012. 61(6): p. 847-54.
1114. von Einem, J.C., et al., Left-sided primary tumors are associated with favorable prognosis in patients with KRAS codon 12/13 wild-type metastatic colorectal cancer treated with cetuximab plus chemotherapy: an analysis of the AIO KRK-0104 trial. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014. 140(9): p. 1607-14.
1115. Missiaglia, E., et al., Distal and proximal colon cancers differ in terms of molecular, pathological, and clinical features. *Ann Oncol*, 2014. 25(10): p. 1995-2001.
1116. Guinney, J., et al., The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med*, 2015. 21(11): p. 1350-6.
1117. Stintzing, S., et al., FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer-subgroup analysis of patients with KRAS: mutated tumours in the randomised German AIO study KRK-0306. *Ann Oncol*, 2012. 23(7): p. 1693-9.
1118. Kubicka, S., et al., Bevacizumab plus chemotherapy continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with bevacizumab plus chemotherapy: ML18147 study KRAS subgroup findings. *Ann Oncol*, 2013. 24(9): p. 2342-9.
1119. Loupakis, F., et al., FOLFOXIRI plus bevacizumab as first-line treatment in BRAF mutant metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*, 2014. 50(1): p. 57-63.
1120. Samowitz, W.S., et al., Association of smoking, CpG island methylator phenotype, and V600E BRAF mutations in colon cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2006. 98(23): p. 1731-8.
1121. Rowland, A., et al., Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*, 2015. 112(12): p. 1888-94.
1122. Stintzing, S., L. Jung, and D.P. Rossius, Mutations within the EGFR signaling pathway: Influence on efficacy in FIRE-3: A randomized phase III study of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab as first-line treatment for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients. *J Clin Oncol* 2014. 32: p. suppl 3; abstract 445.
1123. Kopetz, S., et al., Phase II Pilot Study of Vemurafenib in Patients With Metastatic BRAF-Mutated Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*, 2015. 33(34): p. 4032-8.
1124. Young, J., et al., Features of colorectal cancers with high-level microsatellite instability occurring in familial and sporadic settings: parallel pathways of tumorigenesis. *Am J Pathol*, 2001. 159(6): p. 2107-16.
1125. Kabbabinavar, F.F., et al., Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol*, 2005. 23(16): p. 3697-705.
1126. Cunningham, D., et al., Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013. 14(11): p. 1077-85.
1127. Souglakos, J., et al., FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer*, 2006. 94(6): p. 798-805.
1128. Falcone, A., et al., Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol*, 2007. 25(13): p. 1670-6.
1129. Montagnani, F., A systematic review of FOLFOXIRI chemotherapy for the firstline treatment of metastatic colorectal cancer: improved efficacy at the cost of increased toxicity. *Colorectal Disease*, 2011. 13: p. 846 - 854.
1130. Gruenberger, T., et al., Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. *Ann Oncol*, 2015. 26(4): p. 702-8.
1131. Maughan, T.S., et al., Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet*, 2011. 377(9783): p. 2103-14.
1138. Hurwitz, H., et al., Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2004. 350(23): p. 2335-42.

1139. Stathopoulos, G.P., et al., Treatment of colorectal cancer with and without bevacizumab: a phase III study. *Oncology*, 2010. 78(5-6): p. 376-81.
1140. Guan, Z.Z., et al., Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy in Chinese patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III ARTIST trial. *Chin J Cancer*, 2011. 30(10): p. 682-9.
1141. Saltz, L.B., et al., Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol*, 2008. 26(12): p. 2013-9.
1142. Passardi, A., et al., Effectiveness of bevacizumab added to standard chemotherapy in metastatic colorectal cancer: final results for first-line treatment from the ITACa randomized clinical trial. *Ann Oncol*, 2015. 26(6): p. 1201-7.
1143. Kabbinavar, F., et al., Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2003. 21(1): p. 60-5.
1144. Tebbutt, N.C., et al., Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study. *J Clin Oncol*, 2010. 28(19): p. 3191-8.
1145. Tol, J., et al., Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2009. 360(6): p. 563-72.
1146. Hecht, J.R., et al., A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2009. 27(5): p. 672-80.
1147. Saltz, L., et al., Phase III trial of cetuximab, bevacizumab, and 5-fluorouracil/leucovorin vs. FOLFOX-bevacizumab in colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*, 2012. 11(2): p. 101-11.
1153. Berry, S.R., et al., Continuous versus intermittent chemotherapy strategies in metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*, 2015. 26(3): p. 477-85.
1154. Esin, E. and S. Yalcin, Maintenance strategy in metastatic colorectal cancer: A systematic review. *Cancer Treat Rev*, 2016. 42: p. 82-90.
1155. Simkens, L.H., et al., Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet*, 2015. 385(9980): p. 1843-52.
1156. Quidde, J., et al., Quality of life assessment in patients with metastatic colorectal cancer receiving maintenance therapy after first-line induction treatment: a preplanned analysis of the phase III AIO KRK 0207 trial. *Ann Oncol*, 2016. 27(12): p. 2203-2210.
1157. Rothenberg, M.L., et al., Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. *J Clin Oncol*, 2003. 21(11): p. 2059-69.
1159. Cunningham, D., et al., Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet*, 1998. 352(9138): p. 1413-8.
1162. Tabernero, J., et al., Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2015. 16(5): p. 499-508.
1168. Peeters, M., et al., Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2010. 28(31): p. 4706-13.
1169. Ciardiello, F., et al., Cetuximab continuation after first progression in metastatic colorectal cancer (CAPRI-GOIM): a randomized phase II trial of FOLFOX plus cetuximab versus FOLFOX. *Ann Oncol*, 2016. 27(6): p. 1055-61.
1173. Hecht JR, C.A., Dakhl SR, et al., SPIRITT (study 20060141): A randomized phase II study of FOLFIRI with either panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) as second-line treatment (tx) in patients (pts) with wild-type (WT) KRAS metastatic colorectal cancer (mCRC). *Journal of Clinical Oncology*, 2013. 31: p. 4_suppl, 454 - 454.
1174. Hiret S, B.C., Bertaut A, et al., Bevacizumab or cetuximab plus chemotherapy after progression with bevacizumab plus chemotherapy in patients with wtKRAS metastatic colorectal cancer: A randomized phase II study (Prodige 18 – UNICANCER GI). *J Clin Oncol* 2016. 34: p. suppl; abstr 3514.

Philip JM et al., 2019 [14]

Metastatic colorectal cancer (mCRC): French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR).

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Up-to-date comprehensive overview of pre-therapeutic exams, medico-surgical therapeutic strategies, the best chemotherapies and targeted therapy choices according to patients' and tumors' characteristics, somatic molecular alterations, the site of localized therapies and new drugs available.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;

- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- up until December 2018

LoE/GoR

- Recommendations based on the level of evidence were scored in 3 categories graded A, B and C), with only expert opinion (agreement or not, grade D) when no scientific evidence was validated

Table 1
Grade of recommendations.

Grade	Quality of evidence	Definition
A	High	Strongly recommended based on robust scientific evidence (e.g., several randomized controlled trials/meta-analyses) Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
B	Moderate	Usually recommended based on scientific presumption (e.g., one randomized controlled trial) Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
C	Low	Option based on weak scientific evidence (e.g., one or several non-randomized trials) Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
D	Very low	Expert opinion (agreement or not) Any estimate of effect is very uncertain

Empfehlungen

2. Pre-therapeutic assessment (Hinweis FBMed → zusätzlich als Hintergrund zum Biomarker extrahiert)

2.1. Recommendations

- RAS status (KRAS, NRAS) as a predictor of EGFRi (Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor) resistance (recommendation: grade A);
- BRAF V600E status as a poor prognosis factor (recommendation: grade B);
- MSI phenotyping (by immunochemistry of MMR proteins or microsatellite testing on tumor DNA) as a poor prognosis factor and predictor of immune checkpoint inhibitors' efficacy in mCRC (recommendation: grade C);
- DPD phenotyping (by measuring plasma uracil concentration): fluoropyrimidine dose adjustment in case of partial DPD deficiency and fluoropyrimidine contraindication in case of complete DPD deficiency (expert agreement);
- Thoraco-abdominopelvic CT scan at baseline ± liver MRI to assess for resectability of liver metastases.

2.2. Options

- UGT1A1 genotyping (for irinotecan dose adjustment in case of Gilbert's syndrome);
- DPYD Genotyping in patients with abnormal plasma uracil concentration (expert agreement);
- TEP-scan when surgery of metastases (especially in the liver) is considered (recommendation: grade B).

3.3. Borderline resectable metastases (or potentially resectable metastases)

• 3.3.1. Recommendations

- A chemotherapy regimen with a high response rate (objective responses as per RECIST1.1 criteria) should be performed in order to allow secondary resection [11]: triplet chemotherapy ± targeted therapy or doublet chemotherapy ± targeted therapy (anti-EGFR are preferred in RAS wild-type tumors) [17,18]. Resectability should be reassessed after 4–6 cycles (expert agreement).
- BRAF V600E mutation is not predictive of resistance to anti-EGFR but provides a poor prognosis. Treatment intensification is indicated (triplet chemotherapy plus bevacizumab is recommended if possible) (recommendation: grade B).
- Recommendations regarding initially unresectable metastases showing response to chemotherapy for potential secondary resection:
 - Surgery should be performed as soon as the metastases become resectable, with a maximum of 4 months of chemotherapy;
 - Wait 4–6 weeks after chemotherapy before surgery [19,20].
- Hepatic intra-arterial chemotherapy (HIA) has shown high response rates in phase II trials (HIA oxaliplatin + IV chemotherapy LV5FU2 ± targeted therapy) and may be considered as an alternative to IV chemotherapy alone (recommendation: grade C) or as a salvage treatment (expert agreement).
- For patients with resection of metastases: • A total of 6 months of peri-operative chemotherapy is recommended (expert agreement).
- No evidence in the literature supports the post-operative continuation of targeted therapy when previously used with the pre-operative regimen (expert agreement).

• 3.3.2. Options

- Pre-operative bevacizumab treatment must be stopped at least 5–6 weeks before surgery (expert consensus). There is no evidence supporting targeted therapy continuation following resection surgery (expert agreement).
 - FOLFIRI (or FOLFOX) + cetuximab/panitumumab (RAS WT) [21–27] (recommendation: grade B)
 - FOLFOXIRI or FOLFIRINOX [28–32] + bevacizumab (recommendation: grade B) in patients with few comorbidities. This regimen is preferred for patients with BRAF-mutated tumors.
 - FOLFIRI or FOLFOX (XELOX) + bevacizumab [33–38] (recommendation: grade C)
 - FOLFOXIRI (or FOLFIRINOX) + cetuximab/panitumumab (RAS WT) [39,40] (recommendation: grade C)
 - FOLFOX 4 simplified or FOLFIRI [41–43] (recommendation: grade C)
 - HIA with oxaliplatin + LV5FU2 IV ± targeted therapy [44] (recommendation: grade C) for liver metastases only and in specialized centers.
- 3.4. Unresectable metastases Unresectability is defined by the MDT, with a focus on: comorbidities impairing the surgical procedure; - profile of the metastatic disease (site, number and lymph nodes involvement).

- Palliative chemotherapy aims at maintaining patients' quality of life and prolonging survival (recommendation: grade B).
- Concerning chemotherapy there are two main options:
 - up-front polychemotherapy (doublet or triplet ± targeted therapy)
 - monotherapy (LV5FU2 or capecitabin ± targeted therapy)
- Response assessment is based on the same radiological technique, after 2–3 months of therapy (CT-scan is the gold-standard)
 - if major response: surgery should be discussed
 - if response or stability: chemotherapy is continued or paused until new progression; with a reassessment every 2 months. In case of initial doublet or triplet chemotherapy, maintenance therapy may be proposed. A major response may justify a break in chemotherapy (recommendation: grade C) [51,52]. 5FU/capecitabin is the best maintenance treatment option ± combined with bevacizumab (recommendation: grade B). During maintenance therapy or chemotherapy break, a stable response does not justify resuming induction chemotherapy. In case of progression after maintenance/chemotherapy break, chemotherapy ± targeted therapy that initially induced disease control may be re-introduced.
- If targeted therapy is used:
 - The choice of targeted therapy for first-line treatment is based on RAS, BRAF and MSI status.
 - Right versus left colon cancer: studies have shown that cancer sidedness is a prognosis factor regardless of mutational status in mCRC, with poor prognosis for right-sided colon cancers [53,54]. Current data on the impact of tumor side (right/left colon) on therapeutic options suggest that left-sided colon cancer could be a predictor of EGFRi efficacy, and conversely, right-sided colon cancer is rather a predictor of bevacizumab efficacy [55–57]. The level of evidence remains too weak however to use tumor site as a main criterion to select the targeted therapy (EGFRi vs VEGFi) (expert agreement).
- 3.4.1. Recommendations for patients with non life threatening metastases, BRAF wild-type tumor, low tumor load and good performance status
 - Treatment escalation starting with mono-chemotherapy (5FU/capecitabin) ± bevacizumab. Response is evaluated every 2 months. In case of progression, subsequent lines of treatment are proposed (recommendation: grade A).
 - Polychemotherapy ± targeted therapy to facilitate chemotherapy break (recommendation: grade A), or maintenance chemotherapy with 5FU/capecitabin ± bevacizumab (recommendation: grade B) (Optimox 1 or CAIRO 3 strategies) [51,52].
- 3.4.2. Options for patients with non life threatening metastases, BRAF wild-type tumor, low tumor load and good performance status
 - In case of an objective response or stability after 4–6 months of chemotherapy: chemotherapy break should be discussed with tumor reassessment every 2 months until progression [58–61]. Predictive factors of slow progression during chemotherapy break or maintenance therapy are:
 - partial or complete response, normal LDH and alkaline phosphatases, WHO performance status 0–1, initial normal platelet count, one or two metastatic sites, normalization or high decrease of CEA [60,62] (recommendation: grade C).

- MSI tumors: anti-PD-1 or anti-PDL-1 treatment should be considered in a clinical trial pending marketing authorization (expert agreement).
- BRAF mutation: chemotherapy intensification with triplet ± targeted therapy, preferably bevacizumab (expert agreement) [63,39].
- 3.4.3. Recommendations for patients with life threatening metastases, BRAF mutated tumor, rapid tumor growth, high tumor load and/or poor performance status (WHO 2) due to tumor aggressiveness
 - High-response doublet or triplet therapy ± targeted therapy is recommended, according to performance status and comorbidities (expert agreement).
- 3.4.4. Options for patients with life threatening metastases, BRAF mutated tumor, fast tumor progression, high tumor load and/or poor performance status (WHO 2) due to tumor aggressiveness
 - Doublet ± cetuximab or panitumumab (RAS WT) (recommendation: grade B)
 - Triplet (FOLFOXIRI or FOLFOXIRINOX) ± bevacizumab (recommendation: grade B)
 - BRAF mutation: triplet ± bevacizumab (grade B) or triplet ± antiEGFR (cetuximab or panitumumab) (recommendation: grade C) [63,39]
 - Doublet ± bevacizumab (recommendation: grade C) • Triplet + cetuximab or panitumumab (RAS WT) (expert agreement)
- 3.4.5. Recommendations for patients with non life threatening unresectable metastases, aged, fraile, with severe comorbidity-related and/or with poor performance status (WHO 2)
 - Mono-chemotherapy (5FU/capecitabin) ± bevacizumab is recommended (recommendation: grade A) or monochemotherapy ± EGFR if RAS WT (expert agreement) [64]. Doublet ± EGFR if RAS WT or bevacizumab with adjusted cytotoxic chemotherapy dosage (and/or 5FU bolus suppression) can be considered.
- 3.4.6. Options for patients with non life threatening unresectable metastases, aged, fraile, with severe comorbidity-related and/or with poor performance status (WHO 2)
 - 5FU/capecitabin ± bevacizumab (recommendation: grade A)
 - Doublet chemotherapy ± cetuximab or panitumumab (RAS WT) (recommendation: grade B)
 - Doublet chemotherapy ± bevacizumab (recommendation: grade C)

Cancer Council Australia Colorectal Cancer Guidelines Working Party, 2017[3].

Clinical practice guidelines for the prevention, early detection and management of colorectal cancer.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

These draft clinical practice guidelines are a revision and update of the 2005 Clinical practice guidelines for the prevention, early detection and management of colorectal cancer. The guideline was originally developed in 1999.

The guideline project commenced in December 2014, and in June 2015 the National Health and Medical Research Council (NHMRC) agreed to consider approving the guideline, provided it was developed according to NHMRC procedures and requirements.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft teilweise zu: Verbindungen sind nicht immer ersichtlich;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – trifft teilweise zu: Gültigkeit der LL bis Oktober 2022.

Recherche/Suchzeitraum:

- cut-off date of 31 August 2016

LoE/ GOR

NHMRC APPROVED RECOMMENDATION TYPES AND DEFINITIONS	
TYPE OF RECOMMENDATION	DEFINITION
Evidence-based recommendation	A recommendation formulated after a systematic review of the evidence, indicating supporting references
Consensus-based recommendation	A recommendation formulated in the absence of quality evidence, after a systematic review of the evidence was conducted and failed to identify admissible evidence on the clinical question
Practice point	A recommendation on a subject that is outside the scope of the search strategy for the systematic review, based on expert opinion and formulated by a consensus process

SOURCE: National Health and Medical Research Council. Procedures and requirements for meeting the NHMRC standard for clinical practice guidelines. Melbourne: National Health and Medical Research Council, 2011

EVIDENCE-BASED RECOMMENDATION GRADES	
GRADE OF RECOMMENDATION	DESCRIPTION
A	Body of evidence can be trusted to guide practice
B	Body of evidence can be trusted to guide practice in most situations
C	Body of evidence provides some support for recommendation(s) but care should be taken in its application
D	Body of evidence is weak and recommendation must be applied with caution

SOURCE: National Health and Medical Research Council. NHMRC levels of evidence and grades for recommendations for developers of guidelines. Canberra: National Health and Medical Research Council; 2009. Available from: https://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/file/guidelines/developers/nhmrc_levels_grades_evidence_120423.pdf.

Sonstige methodische Hinweise

- Last updated: February 2018

Management non-resectable locally recurrence disease and metastatic disease

Liver-directed therapies for patients with incurable metastatic colorectal cancer

Evidence-based recommendation?	Grade
For patients with non-resectable liver metastases of colorectal cancer, liver-directed therapies (selective internal radiation treatment, radiofrequency ablation, hepatic arterial infusion of chemotherapy agents or transarterial chemoembolisation) can be considered in centres with expertise in the specific technique after multidisciplinary team discussion, or in the context of a clinical trial.	D

Consensus-based recommendation?

In patients with non-resectable liver metastases only (or oligometastatic disease) liver directed techniques can be considered by the MDT based on local experience, patient preference and tumour characteristics. Treating clinicians should have an in-depth discussion with every patient regarding technical complexity, potential outcomes and complications in addition to other therapies available for that patient.

Practice point?

All patients with metastatic colorectal cancer should be discussed at a multidisciplinary team meeting with clinicians who have expertise in management of metastatic colorectal cancer.

Practice point?

For patients who could be considered surgical candidates if their metastases were smaller, we suggest initial systemic chemotherapy followed by re-evaluation for surgery.

Practice point?

Wherever possible, patients considering liver-directed therapies should be enrolled into clinical trials examining these treatments in comparison to standard therapies.

Practice point?

SIRT in combination with systemic chemotherapy can be used to prolong the time to liver progression but not improve colorectal cancer survival with most evidence currently in the chemo-refractory patients. At present there is insufficient data to recommend SIRT in the first line setting for patients with non-resectable mCRC.

Considerations in making these recommendations

There is only limited evidence to suggest that liver-directed therapies (selective internal radiation treatment, radiofrequency ablation, hepatic arterial infusion of chemotherapy agents or

transarterial chemoembolisation) improve response rates, survival times, resection rates or quality of life in patients with non-resectable liver metastatic colorectal cancer.

Management of synchronous primary colorectal cancer with unresectable metastatic disease

Practice point?

For patients with unresectable metastatic rectal cancer with symptomatic primary tumour, irradiation (+/- chemotherapy) of the primary tumour should be considered after multidisciplinary discussion in order to obtain optimal symptom control and reduce patient morbidity.

The role of systemic therapies in non-resectable metastatic disease

Molecular pathology and biomarkers – implications for systemic therapy

RAS mutation testing

Practice point?

RAS testing should be carried out on all patients at the time of diagnosis of metastatic colorectal cancer.

Practice point?

RAS mutational status is a negative predictive biomarker for therapeutic choices involving EGFR antibody therapies in metastatic colorectal cancer.

Practice point?

Cetuximab and panitumumab should only be considered for the treatment of patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer.

BRAF mutation testing

Practice point?

The BRAF mutation status should ideally be performed at the time of diagnosis of metastatic colorectal cancer, as this represents a distinct biologic subtype.

Practice point?

The presence of a BRAF mutation in metastatic colorectal cancer is considered a poor prognostic marker.

Practice point?

BRAF mutation status in combination with testing for DNA mismatch repair deficiency can assist in the identification of a germline versus somatic cause of DNA mismatch repair deficiency.

Practice point?

The preponderance of the available evidence is that response to EGFR-targeted agents is less likely in patients whose tumours harbour a BRAF mutation.

Practice point?

Metastatic colorectal cancer patients with a BRAF mutation should be considered for a clinical trial where available or triplet chemotherapy if suitable.

Microsatellite instability (MSI) testing

Practice point?

MSI testing in the metastatic setting can be useful to help identify patients who require referral for further genetic testing and counselling.

Practice point?

BRAF V600 mutational analysis should be done in conjunction with MSI testing for prognostic stratification.

Practice point?

MSI testing may be a predictive marker for the use of immune checkpoint inhibitors in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer.

Emerging biomarkers

Practice point?

Emerging biomarkers are not recommended for routine patient management outside of the clinical trial setting.

Left-sided versus right-sided tumours

Practice point?

The location of the primary tumour is a strong prognostic factor. Patients with left sided primary tumours have a favourable outcome compared with those with right sided tumours regardless of treatment type received.

Practice point?

Left sided colorectal cancer should be considered for initial doublet chemotherapy and anti-EGFR therapy where appropriate. Alternate options remain appropriate based on patient preference and comorbidity.

Practice point?

Right sided colorectal cancer should be considered for initial doublet chemotherapy plus or minus anti-VEGF. There may be a role for initial chemotherapy with anti-EGFR in right sided colon cancer where the aim of treatment is down staging for resection given the improved response with anti-EGFR. However, this should be done with caution given the lack of benefit on overall survival or progression free survival.

Practice point?

Sequential use of all available therapies should continue to be utilised in patients with colorectal cancer regardless of the side of the primary tumour, provided it is appropriate for the individual patient.

Practice point?

Future trials for colon cancer should stratify patients by 'sidedness,' to better understand this issue.

The role of systemic therapies in non-resectable metastatic disease

Systemic chemotherapy treatment options for first-line treatment

For patients who are candidates for intensive chemotherapy

Practice point?

For patients who are able to tolerate it, combination chemotherapy with a doublet (FOLFOX, XELOX [CAPOX], or FOLFIRI) rather than a single agent sequential therapy for initial treatment of metastatic colorectal cancer, is preferred.

For patients who are not candidates for intensive chemotherapy

Practice point?

Patient comorbidities, ECOG performance status, and location and burden of metastatic disease should be considered in treatment decisions.

Practice point?

For patients who are medically unfit with poor performance status, a supportive care approach may be appropriate.

Practice point?

In patients with poor performance status or significant comorbidities palliative treatment with single agent fluoropyrimidine (with or without bevacizumab) may be preferred to doublet chemotherapy. Fluoropyrimidine-based therapy alone (or in combination with bevacizumab) can be considered in patients with low-volume unresectable disease.

Practice point?

Biological agents targeting EGFR or VEGF in combination with chemotherapy are recommended in the first-line treatment of most patients unless contraindicated.

Practice point?

EGFR antibodies should:

- be used in patients with RAS wild-type tumours
- be used in combination with FOLFIRI or FOLFOX
- not be combined with capecitabine-based and bolus 5FU-based regimen.

Practice point?

Patients with left sided colorectal cancer should be considered for initial doublet chemotherapy and anti-EGFR therapy where appropriate. Alternate options remain appropriate based on patient preference and comorbidity. See [left vs. right section](#)

Practice point?

EGFR antibodies may be less efficacious in patients with BRAF mutations.

Practice point?

VEGF antibody (bevacizumab):

- should be used in combination with cytotoxic doublets including FOLFOX, XELOX and FOLFIRI
- can be used in combination with the triplet cytotoxic regimen FOLFOXIRI in select fit patients where tumour shrinkage is the goal, and potentially in fit patients with a BRAF mutation
- can be used in combination with fluoropyrimidine monotherapy in less fit patients unlikely to be suitable for a doublet cytotoxic regimen.

Practice point?

Patients with right sided colorectal cancer should be considered for initial doublet chemotherapy plus or minus anti-VEGF. See [left vs. right section](#)

Salvatore L et al., 2017 [15].

Italian Medical Oncology Association (AIOM)

Management of metastatic colorectal cancer patients: guidelines of the Italian Medical Oncology Association (AIOM)

Leitlinienorganisation/Fragestellung

The Italian Medical Oncology Association (AIOM) has developed evidence-based recommendations to help oncologists and all professionals involved in the management of patients with metastatic colorectal cancer in their daily clinical practice.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – trifft teilweise zu: Involvierung von Patientenvertretern nicht ersichtlich;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft teilweise zu: Unspezifische Angaben;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft teilweise zu: Unspezifische Angaben, Suchzeitraum und –begriffe nicht ersichtlich;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – trifft nicht zu: Angaben fehlen.

Recherche/Suchzeitraum:

- A systematic review of the literature was carried out and every 2 months conference calls between authors were held. During the final consensus meeting, a preliminary report was prepared and sent to reviewers for peer review.

LoE/GoR

- Each recommendation has been made based on the guidelines prescribed by the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).
- The quality of evidences according to SIGN reflects both the type of studies that have been considered, as outlined in table 2, and the clinical applicability of results.

LoE

Table 2 Evidence levels according to the Scottish Intercollegiate Guidelines Network		Table 3 Quality of evidences according to the Scottish Intercollegiate Guidelines Network
1	Meta-analyses and systematic reviews of randomised clinical trials	A At least one meta-analysis, systematic review or randomised clinical trial classified as 1++ and directly applicable to the target population
1++	Very low risk of bias	Studies classified as 1+ and directly applicable to the target population
1+	Low risk of bias	B Studies classified as 2++ and directly applicable to the target population
1-	High risk of bias	Evidences from studies classified as 1++ or 1+, but not directly applicable to the target population
2	Systematic reviews of cohort or case and control studies	C Studies classified as 2+ and directly applicable to the target population
2++	Very low risk of bias and high probability of a causal relationship	Evidences from studies classified as 2++, but not directly applicable to the target population
2+	Low risk of bias and moderate probability of a causal relationship	D Evidence level 3 or 4
2-	High risk of bias and significant risk that the relationship is not causal	Evidences from studies classified as 2+, but not directly applicable to the target population
3	Non-analytical studies, such as case reports and case series	
4	Expert opinion	

GoR

Table 4 Strength of recommendation	
Strength of recommendation	Meaning
Strong for	The intervention should be considered as the first treatment option (benefits are higher than risks)
Conditional for	The intervention can be considered as a possible treatment option (not sure that benefits are higher than risks)
Conditional against	The intervention should not be considered as the first treatment option; it could be considered in selected cases after discussion with the patient (not sure that risks are higher than benefits)
Strong against	The intervention should not be considered as a possible treatment option (risks are higher than benefits)

Empfehlungen

Molecular Biology

CRCs are characterised by a number of molecular alterations that may combine to determine malignant transformation. Notably, around 80% of CRCs are sporadic, while 15%–20% are familial and 5% are considered genetic or linked to specific genetic syndromes. In the carcinogenic process, three different pathways have been recognised: (1) microsatellite instability, (2) chromosomal instability and (3) DNA methylation. In particular, abnormal hypermethylation has been detected in a significant percentage of CRC patients, and around 20% of CRCs have a methylated phenotype that corresponds to CpG island methylator phenotype (CIMP)-high. KRAS and NRAS mutations are predictive of resistance to anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) drugs. Therefore, mutational analysis of RAS genes is mandatory whenever treatment with an anti-EGFR monoclonal antibody is indicated. In particular, KRAS gene mutations are reported in at least 40% of CRCs. Controversial data are reported regarding the prognostic value of KRAS mutations, and some studies suggest a negative prognostic value for the p.G12V KRAS mutation. The mutational analysis of KRAS and NRAS genes must cover at least codons 12, 13, 59, 61, 117 and 146 of both genes and can be performed either on primary or on metastatic tumour tissue. [5, 6] The use of circulating tumour DNA for RAS analysis is not routinely recommended, but it could be an option when adequate tissue for molecular testing is not available. AIOM, in collaboration with the Italian Society of Pathology and Cytology (SIAPEC), has implemented a quality control programme for laboratories that perform the RAS mutation test. [7] The list of certified laboratories is published in the websites of these two scientific societies. Although the evidence of BRAF V600E mutation as a predictive factor for resistance to anti-EGFR drugs has not been definitely ascertained, its analysis is recommended owing to its strong negative prognostic value. [8] Analysis of mutations in mismatch repair genes is not currently recommended in clinical practice (at the moment it is recommended for genetic counselling), although it could help in selecting patients to be enrolled in specific clinical trials evaluating immunotherapy.⁹ While a number of studies have suggested that PIK3CA and PTEN mutations may be linked to resistance to EGFR-inhibitors, PI3KCA and PTEN analyses are not currently recommended in clinical practice.

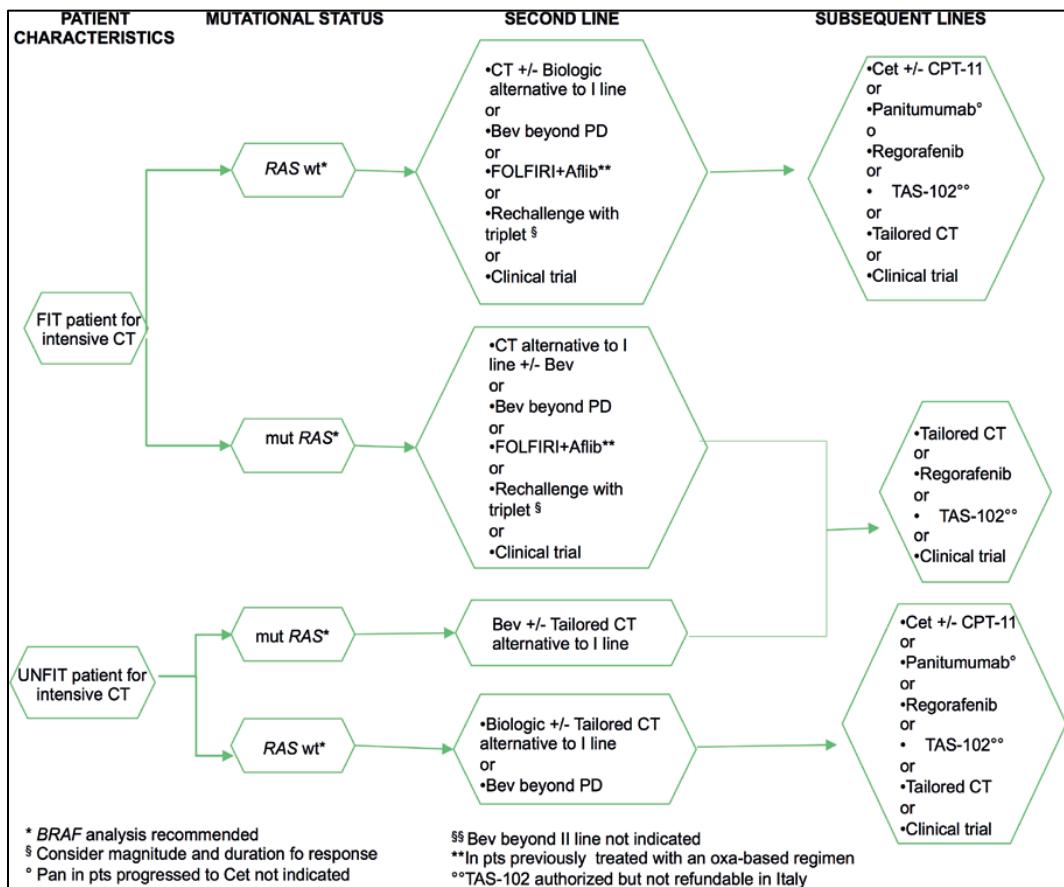


Figure 1 Algorithms for the management of metastatic colorectal cancer, subsequent lines. 5-FU, 5-fluorouracil; Aflib, afilbercept; Bev, bevacizumab; Cape, capecitabine; Cet, cetuximab; CT, chemotherapy; EGFR, epidermal growth factor receptor; FOLFIRI, 5-fluorouracil+ledeferfolin+irinotecan; FOLFI, folinic acid, 5-FU and irinotecan; FOLFOX, folinic acid, 5-FU and oxaliplatin; LV, ledeferfolin; mut, mutant; PD, progressive disease; PS, performance status; pts, patients; RT, radiotherapy; wt, wild type; XELOX, capecitabine+oxaliplatin.

Table 6 Metastatic colorectal cancer treatment: SIGN recommendations

Quality of evidences(SIGN)	Recommendation	Strength of recommendation
C	RAS status must be evaluated for the decision of treatment strategy for metastatic disease. ¹⁸	Strong for
D*	BRAF status should be evaluated for the decision of treatment strategy for metastatic disease.	Conditional for
A	The combination of 5-fluorouracil (continuous infusion is preferable) and oxaliplatin and/or irinotecan must be used in patients deemed fit for a combination treatment (the combination with anti-VEGF or anti-EGFR monoclonal antibodies is preferable). For unfit patients the option is fluoropyrimidine±bevacizumab. ^{10-15 19-22 44-50}	Strong for
A	Capecitabine can substitute for monotherapy with 5-fluorouracil+folinic acid. When a monotherapy is indicated, capecitabine is the first option, preferably with bevacizumab. ^{10,50}	Strong for
A	Capecitabine can be used in combination with oxaliplatin. ⁵¹⁻⁵³ Capecitabine plus irinotecan, due to increased toxicity, should be used only if there are contraindications to infusional 5-fluorouracil. ^{54,55}	Strong for
A	If no contraindications, bevacizumab can be used in combination with first-line chemotherapy. ^{10-15 49,50}	Strong for
A	If no contraindications, bevacizumab can be used in combination with second-line chemotherapy in patients not treated with bevacizumab as first-line treatment. ³⁰	Strong for
B	Bevacizumab beyond progression in combination with chemotherapy can be a treatment option. ^{28,29}	Conditional for
A	A second-line treatment must be always considered in fit patients. A third- and fourth-line treatment can be considered in several cases. ^{56,57}	Strong for
A	Cetuximab can be used in RAS wild-type patients in combination with irinotecan-based regimens (irrespective of treatment line) or as monotherapy in advanced lines. ^{19,36}	Strong for
B	Cetuximab can be associated with first-line oxaliplatin-based treatment. In this case, Strong for continuous infusion of 5-fluorouracil without bolus is preferable. ^{21,23,24}	Strong for
A	Panitumumab (anti-EGFR) can be used as monotherapy in advanced lines, in RAS wild-type patients not previously treated with cetuximab or after a severe infusion reaction to cetuximab. ³⁷	Strong for
A	In RAS wild-type patients, panitumumab can be used in combination with first-line FOLFOX or FOLFIRI, ^{20,22} and with second-line FOLFIRI. ³³	Strong for
A	The combination of afilbercept with second-line FOLFIRI in patients previously treated with an oxaliplatin-based treatment (with or without a biological drug) can be an option. ³¹	Conditional for
B	A sequential and less toxic strategy can be considered in case of indolent disease. ^{44,45}	Conditional for
B	FOLFOXIRI plus bevacizumab should be considered as first-line treatment in BRAF mutated and fit patients. ⁵⁸	Strong for
B	To reduce treatment-related toxicity a 'stop-and-go' strategy or a less intensive treatment can be considered. ⁵⁹⁻⁶¹	Conditional for
B	In patients pretreated or not considered candidates for all the available drugs, regorafenib can be an option. ³⁸ TAS-102 could be a further option in this setting. ^{‡39}	Conditional for

*Panel opinion.

†At the moment authorised but not refundable in Italy.

EGFR, epidermal growth factor receptor; FOLFIRI, folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan; FOLFOX, folinic acid, 5-fluorouracil and oxaliplatin; SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network; VEGF, vascular endothelial growth factor.

Table 7 mCRC treatment: GRADE recommendations

Quality of evidences (GRADE)	Recommendation	Strength of clinical recommendation
Very low	Starting a treatment for metastatic disease at the time of diagnosis, also without disease-related symptoms, is recommended. A wait-and-see period might be considered in well-selected cases (elderly, comorbidities, minimal tumour load) after an adequate evaluation of risks/benefits. ⁶²⁻⁶³	Strong for
Moderate	A maintenance treatment with bevacizumab±fluoropyrimidine can be considered in patients with mCRC after a first-line treatment with bevacizumab, after an adequate evaluation of risks/benefits and patient's motivation. ¹⁶⁻¹⁷	Conditional for

GRADE, Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations; mCRC, metastatic colorectal cancer.

Table 8 Evaluation of elderly patients: SIGN recommendations

Quality of evidences(SIGN)	Recommendation	Strength of recommendation
D	Functional evaluation, before treatment, is recommended. Prescreening with a fast test (G8 test) helps the individuation of patients for evaluation according to CGA. ⁶⁴	Strong for

CGA, comprehensive geriatric assessment; SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

Referenzen:

5. Artale S, Sartore-Bianchi A, Veronese SM, et al. Mutations of KRAS and BRAF in primary and matched metastatic sites of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:4217–9.
6. Knijn N, Mekenkamp LJ, Klomp M, et al. KRAS mutation analysis: a comparison between primary tumours and matched liver metastases in 305 colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 2011;104:1020–6.
7. AIOM. Contatta la segreteria. http://www.aiom.it/area+pubblica/area+medica/prodotti+scientifici/tavoli+di+lavoro/Tavolo+di+Lavoro+AIOM+-+SIAPC/1_604.1.
8. Souglakos J, Philips J, Wang R, et al. Prognostic and predictive value of common mutations for treatment response and survival in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009;101:465–72.
10. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, et al; AVEX study investigators. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1077–85.
11. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1609–18.
12. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335–42.
13. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26:2013–9.
14. Kozloff M, Yood MU, Berlin J, et al; Investigators of the BRiTE study. Clinical outcomes associated with bevacizumab-containing treatment of metastatic colorectal cancer: the BRiTE observational cohort study. *Oncologist* 2009;14:862–70.
15. Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, et al; First BEAT investigators. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann Oncol* 2009;20:1842–7.
19. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408–17.
20. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010;28:4697–705.
21. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:663–71.
22. Köhne CH, Hofheinz R, Mineur L, et al. First-line panitumumab plus irinotecan/5-fluorouracil/leucovorin treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012;138:65–72.
23. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, et al; MRC COIN Trial Investigators. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011;377:2103–14.
24. Tveit KM, Guren T, Glimelius B, et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *J Clin Oncol* 2012;30:1755–62.
33. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4706–13.
37. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1658–64.
44. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, et al; FOCUS Trial Investigators; National Cancer Research Institute Colorectal Clinical Studies Group. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:143–52.

45. Koopman M, Antonini NF, Douma J, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:135–42.
46. de Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2938–47.
47. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 2005;16:1311–19.
48. Masi G, Loupakis F, Pollina L, et al. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg* 2009;249:420–5.
49. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3502–8.
50. Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, et al. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3706–12.
51. Cassidy J, Tabernero J, Twelves C, et al. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2084–91.
52. Díaz-Rubio E, Tabernero J, Gómez-España A, et al; Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial. *J Clin Oncol* 2007;25:4224–30.
53. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2006–12.
54. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007;25:4779–86.
55. Fuchs CS, Marshall J, Barrueco J, Randomized BJ. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: updated results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2008;26:689–90.
56. Tournigand C, André T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22:229–37.
57. Grothey A, Sargent D. Overall survival of patients with advanced colorectal cancer correlates with availability of fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin regardless of whether doublet or single-agent therapy is used first line. *J Clin Oncol* 2005;23:9441–2.
58. Loupakis F, Cremolini C, Salvatore L, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab as first-line treatment in BRAF mutant metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2014;50:57–63.
59. Tournigand C, Cervantes A, Figer A, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-Go fashion in advanced colorectal cancer—a GERCOR study. *J Clin Oncol* 2006;24:394–400.
60. Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol* 2009;27:5727–33.
61. Chibaudel B, Tournigand C, Bonnetain F, et al. Platinum-sensitivity in metastatic colorectal cancer: towards a definition. *Eur J Cancer* 2013;49:3813–20.
62. Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group. Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal Cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1992;10:904–11.
63. Price TJ, Townsend AR, Beeke C, et al. "Watchful waiting" for metastatic colorectal cancer antediluvian or an option to be considered again? *Asia Pac JCO* 2012;8:10–13.
64. Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations. *Ann Oncol* 2015;26:288–300.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 6 of 12, June 2020)
am 26.06.2020

#	Suchfrage
1	[mh "colorectal neoplasms"]
2	(colon OR colorectal OR rectal):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma*):ti,ab,kw
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	#4 with Cochrane Library publication date from Jun 2015 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 26.06.2020

#	Suchfrage
1	colorectal neoplasms/therapy[majr]
2	colon[tiab] OR colorectal[tiab] OR rectal[tiab]
3	tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab]
4	#2 AND #3
5	(#4) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
6	#1 OR #5
7	neoplasm metastasis[mh] OR advanced[tiab] OR metastat*[tiab] OR metasta*[tiab] OR recurren*[tiab] OR unresectab*[tiab]
8	#6 AND #7
9	(#8) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta] OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri*[tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR

	meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab]))) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))
10	(#9) AND ("2015/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
12	(#11) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 26.06.2020

#	Suchfrage
1	colorectal neoplasms[majr]
2	colon[ti] OR colorectal[ti] OR rectal[ti]
3	tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab]
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	(#6) AND ("2015/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Alberta Health Services (AHS).** Metastatic colorectal cancer [online]. 04.2020. Edmonton (CAN): AHS; 2020. [Zugriff: 29.06.2020]. (Clinical practice guideline, Version 11; Band GI-003). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi003-colorectal-metastatic.pdf>.
2. **Baraniskin A, Buchberger B, Pox C, Graeven U, Holch JW, Schmiegel W, et al.** Efficacy of bevacizumab in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer 2019;106:37-44.
3. **Cancer Council Australia Colorectal Cancer Guidelines Working Party.** Clinical practice guidelines for the prevention, early detection and management of colorectal cancer [online]. 27.10.2018. Sydney (AUS): Cancer Council Australia; 2017. [Zugriff: 29.06.2020]. URL: https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Colorectal_cancer/Colorectal_Cancer_in_Australia.
4. **Chan DLH, Segelov E, Wong RSH, Smith A, Herbertson RA, Li BT, et al.** Epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors for metastatic colorectal cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2017(6):Cd007047. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007047.pub2>.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Trifluridin/Tipiracil (Neubewertung nach Fristablauf: metastasiertes kolorektales Karzinom) vom 13. November 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 06.01..2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4481/2020-10-01_AM-RL-XII_TriFluridin-Tipiracil_D-535_BAnz.pdf.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. Februar 2017 / 5. Juli 2018 - Trifluridin/Tipiracil [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 29.06.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-258/2018-07-05_Geltende-Fassung_TriFluridin_Tipiracil_D-252.pdf.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. März 2016 – Regorafenib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 29.06.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-195/2016-03-17_Geltende-Fassung_Regorafenib_D-189.pdf.
8. **Jiang W, Yu Q, Ning R, Zhao W, Wei C.** Efficacy of bevacizumab versus epidermal growth factor receptor inhibitors for wild-type RAS metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. Onco Targets Ther 2018;11:4271-4281.
9. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Kolorektales Karzinom; S3-Leitlinie, Langversion 2.1 [online]. AWMF-Registrierungsnummer 021-007OL. 01.2019. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2019. [Zugriff: 29.06.2020]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Kolorektales_Karzinom/Version_2/L_KRK_Langversion_2.1.pdf.

10. **Li R, Liang M, Liang X, Yang L, Su M, Lai KP.** Chemotherapeutic effectiveness of combining cetuximab for metastatic colorectal cancer treatment: a system review and meta-analysis. *Front Oncol* 2020;10:868.
11. **Marques RP, Duarte GS, Sterrantino C, Pais HL, Quintela A, Martins AP, et al.** Triplet (FOLFOXIRI) versus doublet (FOLFOX or FOLFIRI) backbone chemotherapy as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;118:54-62.
12. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Colorectal cancer [online]. London (GBR): NICE; 2020. [Zugriff: 29.06.2020]. (NICE guideline; Band NG151). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng151/>.
13. **Ottaiano A, De Stefano A, Capozzi M, Nappi A, De Divitiis C, Romano C, et al.** First Biologic Drug in the Treatment of RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Anti-EGFR or Bevacizumab? Results From a Meta-Analysis. *Front Pharmacol* 2018;9:441.
14. **Philip JM, Tougeron D, Léonard D, Benhaim L, Desolneux G, Dupré A, et al.** Metastatic colorectal cancer (mCRC): French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR). *Dig Liver Dis* 2019;51(10):1357-1363.
15. **Salvatore L, Aprile G, Arnoldi E, Aschele C, Carnaghi C, Cosimelli M, et al.** Management of metastatic colorectal cancer patients: guidelines of the Italian Medical Oncology Association (AIOM). *ESMO Open* 2017;2(1):e000147.
16. **Sun H, Li Y, Su Y, Wu X, Zhou X, Han J, et al.** Efficacy and safety of anti-EGFR monoclonal antibodies combined with different chemotherapy regimens in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. *J Evid Based Med* 2019;12(4):300-312.
17. **Van Helden EJ, Menke-van der Houven van Oordt CW, Heymans MW, Ket JCF, van den Oord R, Verheul HMW.** Optimal use of anti-EGFR monoclonal antibodies for patients with advanced colorectal cancer: a meta-analysis. *Cancer Metastasis Rev* 2017;36(2):395-406.
18. **Zheng B, Wang X, Wei M, Wang Q, Li J, Bi L, et al.** First-line cetuximab versus bevacizumab for RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2019;19(1):280.

Anhang

Tabelle 10: Randomisierte Studien zur Erstlinientherapie mit FOLFOXIRI bei unselektierten Patienten

Studie	Regime	N Patienten	ORR (%)	OR (P-Wert)	PFS (Mo)	HR PFS (P-Wert)	OS (Mo)	HR OS (P-Wert)
Falcone [1128]	FOLFOXIRI FOLFIRI	122 122	66* 41*	na (0.0002)	9.8 6.9	0.63 (0.0006)	22.6 16.7	0.70 (0.032)
Souglakos [1127]	FOLFOXIRI FOLFIRI	137 146	43 33.6	na (0.168)	8.4* 6.9*	na (0.17)	21.5 19.5	(0.337)
Loupakis [1112] Cremolini [1111]	FOLFOXIRI + Bev FOLFIRI + Bev	252 256	65.1 53.1	1.64 (0.006)	12.1 9.7	0.75 (0.003)	29.8 [§] 25.8 [§]	0.80 [§] (0.03) [§]

Legende: *intention to treat analyse; *median time to progression; na, nicht verfügbar; [§]Cremolini et al. 2015

Tabelle 11: Randomisierte Studien zur Erstlinientherapie mit anti-EGFR Substanzen bei RAS-wt Patienten

Studie	Regime	N Patienten	ORR (%)	OR (P-Wert)	PFS (Mo)	HR PFS (P-Wert)	OS (Mo)	HR OS (P-Wert)
CRYSTAL [1044]	FOLFIRI + Cet FOLFIRI	178 189	66.3 38.6	3.11 (<0.001)	11.4 8.4	0.56 (<0.001)	28.4 20.2	0.69 (0.0024)
OPUS [1047]	FOLFOX + Cet FOLFOX	38 49	58 29	3.33 (0.0084)	12 5.8	0.53 (0.0615)	198 17.8	0.94 (0.80)
PRIME [1043]	FOLFOX + Pani FOLFOX	259 253	60 47	NR (0.003)	10.1 7.9	0.72 (0.004)	26.0 20.2	0.78 (0.04)
COIN# [1131]	FU/LV or Cape + Ox FU/LV or Cape* + Ox + Cet	367 362	57 64		8.6 8.6	0.96 (0.60)	17.9 17.0	1.04 (0.67)
NORDIC# [1058]	FLOX FLOX + Cet	97 97	47 46	0.96 (0.89)	8.7 7.9	1.07 (0.66)	22.0 20.1	1.14 (0.48)
FIRE-3 [1132]	FOLFIRI + Cet FOLFIRI + Bev	199 201	65.3 58.7	1.33 (0.18)	10.3 10.2	0.97 (0.77)	33.1 25.0	0.697 (0.0059)
GALGB 80405 [1133]	FOLFOX/ FOLFIRI + Cet FOLFOX/ FOLFIRI + Bev	270 256	68.6 53.8	1.75 (<0.01)	11.4 11.3	1.1 (0.31)	32.0 31.2	0.9 (0.40)
PEAK [1109]	FOLFOX + Pani FOLFOX + Bev	88 82	63.6 60.5	NR	13.0 9.5	0.65 (0.029)	41.3 28.9	0.63 0.058

Legende: *67% Cape-based therapy; *patients with KRAS wild-type tumors; Cet, Cetuximab; Pani, Panitumumab; Bev, Bevacizumab; Cape, Capecitabin; OR, Odds Ratio; ORR, objektive Responserate; PFS, progressionsfreies Überleben; OS Gesamtüberleben;

Tabelle 12: Zusammenfassung der Meta-Analysen zu anti-EGFR Substanzen - OS

OS (KRAS wt)	Studien	HR	(95% CI)	p
CT +/- anti EGFR alle	Douillard, Maughan, Tveit, van Cutsem, Ye [1134], [1131], [1058], [1135], [1136]	0.89	0.80-0.98	0.02
CT +/- anti-EGFR (keine Bolus- oder oralen Regime)*	Douillard, van Cutsem, Ye [1134], [1135], [1136]	0.79	0.69-0.90	0.0003

* ohne Tveit (Bolus 5-FU), ohne Maughan (orale Fluoropyrimidine)

Tabelle 13 Zusammenfassung der Meta-Analysen zu anti-EGFR Substanzen - PFS

PFS (KRAS wt)	Studien	HR	(95% CI)	p
CT +/- anti EGFR alle	Bokemeyer, Douillard, Maughan, Tveit, van Cutsem, Ye [1137] [1134], [1131], [1058], [1135], [1136]	0.83	0.76-0.91	0.0001
CT +/- anti-EGFR (keine Bolus- oder oralen Regime)*	Bokemeyer, Douillard, van Cutsem, Ye [1137], [1134], [1135], [1136]	0.72	0.63-0.82	<0.00001

* ohne Tveit, 2012 (Bolus 5-FU), ohne Maughan, 2011 (orale Fluoropyrimidine)

Tabelle 14: Randomisierte Studien zur Erstlinientherapie mit Bevacizumab bei unselektierten Patienten

Studie	Regime	N Pat.	ORR (%)	OR (P-Wert)	PFS (Mo)	HR PFS (P)	OS (Mo)	HR OS (P-Wert)
Hurwitz (Phase III) [1138]	IFL + Bev IFL	402 411	44.8 34.8	(0.004)	10.6 6.2	0.54 (<0.001)	20.3 15.6	0.66 (<0.001)
Stathopoulos (Phase III) [1139]	IFL + Bev Bev	114 108	36.8 35.2	(n.s.)	NR	NR	22 25	1.05 (0.139)
ARTIST (Phase III) [1140]	mIFL + Bev mIFL	142 72	35.3 17.2	(0.013)	8.3 4.2	0.44 (<0.001)	18.7 13.4	0.62 (0.014)
N016966 (Phase III) [1141]	FOLFOX/XELO X + Bev FOLFOX/XELO X	699 701	47 49	0.90 (0.31)	9.4 8.0	0.83 (0.0023)	21.3 19.9	0.89 (0.077)
ITACa (Phase III) [1142]	FOLFOX4/ FOLFIRI + Bev FOLFOX4/ FOLFIRI	176 194	50.6 50	(0.865)	9.6 8.4	0.86 (0.182)	20.8 21.3	1.13 (0.317)
Kabbinavar (Phase II) 2003 [1143]	5-FU/LV 5-FU/LV + Bev 5 mg/kg 5-FU/LV + Bev 10 mg/kg	36 35 33	17 40 24		5.2 9.0 7.2		13.8 21.5 16.1	
Kabbinavar (Phase II) 2005 [1125]	FU/LV + Bev FU/LV	104 105	26.0 15.2	(0.055)	9.2 5.5	0.50 (0.0002)	16.6 12.9	0.79 (0.16)
AVEX (Phase III) [1126]	Cape + Bev Cape	140 140	19 10	(0.04)	9.1 5.1	0.53 (<0.0001)	20.7 16.8	0.79 (0.18)
MAX (Phase III) [1144]	Cape + Bev Cape	157 156	38.1 30.3	NR (0.16)	8.5 5.7	0.62 (<0.001)	NR	0.88 (0.314)

Legende: Cape, Capecitabin; Bev, Bevacizumab; OR, Odds Ratio; ORR, objektive Responserate; PFS, progressionsfreies Überleben; OS Gesamtüberleben

Tabelle 15: Zusammenfassung der Meta-Analysen zu Bevacizumab - OS

OS	Studien	HR	(95% CI)	p
CT +/- Bevacizumab (alle verfügbaren Studien)	Hurwitz, Guan, Kabbinavar, Passardi, Saltz, Tebbutt, Cunningham [1138], [1140], [1125], [1142], [1141], [1144], [1126]	0.85	0.78-0.94	0.0008
CT +/- Bevacizumab (nur aktuell verwendete Standardregime)*	Passardi, Saltz, Tebbutt, Cunningham [1142], [1141], [1144], [1126]	0.92	0.83 – 1.03	0.13
Fluoropyrimidin +/- Bevacizumab	Cunningham, Kabbinavar, Tebbutt [1126], [1125], [1144]	0.83	0.70-0.98	0.03
Infusionale Kombi-CT +/- Bevacizumab	Guan, Saltz, Passardi [1140], [1141], [1142]	0.92	0.81-1.04	0.18
*ohne Hurwitz, Guan, Kabbinavar (keine 5-FU- Bolus oder -Kurzzeit-Regime)				

Tabelle 16: Zusammenfassung der Meta-Analysen zu Bevacizumab - PFS

PFS	Studien	HR	(95% CI)	p
CT +/- Bevacizumab alle	Hurwitz, Guan, Kabbinavar, Passardi, Saltz, Tabbutt, Cunningham [1138], [1140], [1125], [1142], [1141], [1144], [1126]	0.71	0.65-0.77	<0.00001
CT +/- Bevacizumab (nur aktuell verwendete Standardregime)*	Passardi, Saltz, Tebbutt, Cunningham [1142], [1141], [1144], [1126]	0.75	0.68-0.82	<0.00001
Fluoropyrimidin +/- Bevacizumab	Cunningham, Kabbinavar, Tebbutt [1126], [1125], [1144]	0.57	0.48-0.66	<0.00001
Infusionale Kombi-CT +/- Bevacizumab	Guan, Saltz, Passardi [1140], [1141], [1142]	0.79	0.71-0.88	<0.0001
*ohne Hurwitz, Guan, Kabbinavar (keine 5-FU- Bolus oder -Kurzzeit-Regime)				