

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2012-B-019 Aflibercept

Stand: Juni 2012

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

Aflibercept zur Behandlung des metastasierten, Oxaliplatin-vorbehandelten kolorektalen Karzinoms

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 II. "Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet"

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

- chirurgische Resektion
- (neoadjuvante) Radio(-Chemo)therapie

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

- noch keine Beschlüsse zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet kolorektales Karzinom vorhanden
- Abnahme des Abschlussberichts zum Qualitätssicherungsverfahren Kolorektales Karzinom der Institution nach § 137a SGB V, Beschluss vom 15.12.2011
- Abschlussbericht Beratungsverfahren nach § 137c SGB V (Krankenhausbehandlung): Protonentherapie bei Lebermetastasen, 07.04.2011
- Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (Protonentherapie bei Lebermetastasen), Beschluss vom 20.01.2011
- Aufhebung der Anlage XI der Arzneimittel-Richtlinie (Abschnitt N Verordnung besonderer Arzneimittel) wegen Aufhebung des §73d SGB V mit Inkrafttreten des AMNOG, Beschluss 20.01.2011
- Einleitung eines Stellungsverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XI – Besondere Arzneimittel nach § 73d SGB V bei der Behandlung des vorbehandelten, metastasierten Kolorektalkarzinoms: Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab, Beschluss vom 17.09.2009
- Richtlinien Methoden Krankenhausbehandlung (Protonentherapie beim Rektumkarzinom), Beschluss vom 18.10.2007

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

siehe systematische Literaturrecherche

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

nicht angezeigt

gilt.	
[...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.	<i>siehe Leitlinienübersicht / systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Aflibercept n.b. Zaltrap®	ZALTRAP in Kombination mit einer Chemotherapie bestehend aus Irinotecan/5-Fluorouracil/Folinsäure (FOLFIRI) wird angewendet bei Erwachsenen mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (MCRC), das unter oder nach einem Oxaliplatin-haltigen Regime fortgeschritten ist.
5-Fluorouracil L01BC02 (generisch)	Fortgeschrittenes kolorektales Karzinom: Als Monochemotherapie oder im Rahmen einer Polychemotherapie in Tageseinzeldosen von 370 - 600 mg/m ² KOF als i.v.-Bolusinjektion bzw. von 200 - 750mg/m ² KOF als i.v.-Dauerinfusion. (Benda-5 FU, 08-2011)
Tegafur L01BC03 (UFT®)	UFT ist indiziert zur primären Chemotherapie bei metastasiertem kolorektalem Karzinom, in Kombination mit Calciumfolinat (UFT®, 04-2011)
Capecitabin L01BC06 (Xeloda®)	Xeloda ist zur adjuvanten Behandlung von Patienten nach Operation eines Kolonkarzinoms im Stadium III (Dukes Stadium C) indiziert. Xeloda ist zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms indiziert (Xeloda®, 06-2011).
Mitomycin L01DC03 (generisch)	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: fortgeschrittenes kolorektales Karzinom [...] (Mitomycin medac, 11-2010)
Cisplatin L01XA01 (generisch)	Palliative Therapie bei Lokalrezidiven und Fernmetastasierung; in Verbindung mit Strahlentherapie bei unvorbehandelten Patienten mit inoperablen lokal fortgeschrittenen Tumoren (auch als Monotherapie). (Cisplatin Hexal, 11-2008)
Oxaliplatin L01XA03 (generisch)	Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluoruracil (5-FU) und Folinsäure (FA) ist angezeigt zur: <ul style="list-style-type: none"> ▪ adjuvanten Behandlung eines Kolonkarzinoms Stadium III (Dukes C) nach vollständiger Entfernung des primären Tumors ▪ Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms. (Oxaliplatin-GRY® Teva, 10-2011)
Cetuximab L01XC06 (Erbix®)	Erbix ist indiziert zur Behandlung des metastasierenden, EGFR (epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor) exprimierenden Kolorektalkarzinoms mit Wildtyp-KRAS-Gen <ul style="list-style-type: none"> ▪ in Kombination mit einer Irinotecan-basierten Chemotherapie, ▪ als Erstlinienbehandlung in Kombination mit FOLFOX, ▪ als Monotherapie bei Patienten, bei denen die Therapie mit Oxaliplatin und Irinotecan versagt hat und die Irinotecan nicht vertragen.

	(Erbitux® Merck, 02-2012)
Bevacizumab L01XC07 (Avastin®)	Avastin (Bevacizumab) wird in Kombination mit einer Chemotherapie auf Fluoropyrimidin-Basis zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom angewendet. (Avastin® Roche, 02-2012)
Panitumumab L01XC08 (Vectibix®)	Vectibix ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC) mit Wildtyp-KRAS <ul style="list-style-type: none"> ▪ in der Erstlinientherapie in Kombination mit FOLFOX. ▪ in der Zweitlinientherapie in Kombination mit FOLFIRI bei Patienten, die in der Erstlinientherapie eine Fluoropyrimidinhaltige Chemotherapie erhalten haben (ausgenommen Irinotecan). ▪ als Monotherapie nach Versagen von Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-haltigen Chemotherapieregimen. (Vectibix® Amgen, 02-2012)
Irinotecan L01XX19 (generisch)	Irinotecan ist zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> ▪ in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure bei Patienten ohne vorausgegangene Chemotherapie einer fortgeschrittenen Erkrankung ▪ als Monotherapie bei Patienten, die auf ein etabliertes, 5-Fluorouracil enthaltendes Behandlungsregime nicht angesprochen haben. In Kombination mit Cetuximab ist es angezeigt zur Behandlung von Patienten mit epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-exprimierendem metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRAS Wildtyp), deren metastasierte Erkrankung nicht vorbehandelt ist oder nach Versagen einer Irinotecan einschließenden zytotoxischen Therapie. In Kombination mit 5-Fluorouracil, Folinsäure und Bevacizumab ist es angezeigt zur First-Line-Therapie bei Patienten mit metastasiertem Karzinom des Kolons oder Rektums. In Kombination mit Capecitabin mit oder ohne Bevacizumab wird Irinotesin als Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Dickdarm- oder Mastdarmkrebs angewendet. (Irinotesin Cancernova, 03-2011)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Indikation für die Recherche:

“(Oxaliplatin-vorbehandeltes) metastasiertes Kolorektalkarzinom”

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

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

Systematische Recherche:

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

Die Recherche ergab 326 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden 28 Quellen die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden eingeschlossen.

Ergänzend wurde ein Dokument des NICE zu möglichen Komparatoren von Afibercept identifiziert und eingeschlossen (NICE. Afibercept in combination with irinotecan and fluorouracil-based therapy for the treatment of metastatic colorectal cancer which has progressed following prior oxaliplatin-based chemotherapy. Draft scope (Pre-referral). 2011)

Cochrane Reviews	
<p>Best et al. <u>Palliative chemotherapy</u> for advanced or metastatic colorectal cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 1. Art. No.: CD001545</p>	<p>Schlussfolgerung der Autoren: “Chemotherapy is effective in prolonging time to disease progression and survival in patients with advanced colorectal cancer. The survival benefit may be underestimated by this meta-analysis, as a proportion of patients in the control arms of some trials received chemotherapy. No age related differences were found in the effectiveness of chemotherapy, but elderly patients were under represented in trials. Treatment toxicity and impact upon quality of life and symptom control have been inadequately assessed in the majority of trials and further research is needed to clarify the palliative benefit of chemotherapy.”</p> <p>Anmerkung: keine Hinweise zur Second-line Chemotherapie</p>
<p>Roqué i Figuls et al. <u>Second-line chemotherapy</u> in advanced and metastatic CRC. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 2. Art. No.: CD006875</p>	<p>Systematischer Review. 7 RCTs eingeschlossen. <u>Second-line Chemotherapie vs. Best Supportive Care</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Second-line Irinotecan Monotherapie zeigt vs. BSC (refraktäre Patienten nach 5-FU) einen stat. signifikanten Vorteil beim Gesamtüberleben (9,2 Monate vs. 6,5 Monate, p=0,0001). <p><u>Wirksamkeit von Irinotecan-basierenden Therapien</u></p> <ul style="list-style-type: none">• In einem RCT nach Vorbehandlung mit First-line 5-FU zeigt Second-line Irinotecan vs. 5-FU statistisch signifikante Überlegenheit im Gesamtüberleben mit einem medianen Überleben von 10,8 vs. 8,5 Monaten (p=0,03). Irinotecan führte zu signifikant mehr Fällen des neutropenischen Fieber, Erbrechen und Diarrhö. 5-FU führte zu signifikant höherer neurologischen Toxizität. <p><u>Wirksamkeit von Oxaliplatin-basierenden Therapien</u></p> <ul style="list-style-type: none">• nicht übernommen• Zusammenfassung der Autoren: „Second-line chemotherapy (irinotecan) showed moderate benefits in overall survival and progression-free survival over Best Supportive Care (BSC) and fluorouracil (5-FU). Fractionated administration has not proven to be more beneficial and is more toxic. Definitive results concerning the benefits and risks of oxaliplatin are pending publication.”

<p>Wagner et al. <u>Anti-angiogenic therapies</u> for metastatic colorectal cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009; (3): CD005392.</p>	<p><u>Second-line Therapie mit vs. ohne Bevacizumab</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bevacizumab+FOLFOX-4 (nach Vorbehandlung mit 5-FU und Irinotecan) zeigt in einem RCT einen statistisch signifikanten Vorteil beim Gesamtüberleben (HR 0,75; 95% KI 0,63-0,89, p=0,001). Dies korreliert mit dem Anstieg der medianen Überlebensdauer von 10,8 auf 12,9 Monate und Überlebensraten von 43% auf 56%(1 Jahr) und von 15% auf 22% (2 Jahre). • Die Behandlung mit Bevacizumab nicht statistisch signifikant unterschiedlich bezüglich der behandlungsbezogenen Mortalität und 60-Tage Mortalität. • Statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Therapie ohne Bevacizumab bei folgenden Toxizität-Outcomes: Any adverse events (Grade 3 or 4), Hypertonie (Grade 3 or 4), Blutungen (Grade 3 or 4).
Systematische Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichte	
<p>Clarke et al. <u>Single-agent irinotecan or FOLFIRI as second-line chemotherapy</u> for advanced colorectal cancer; results of a randomised phase II study (DaVINCI) and meta-analysis. Eur J Cancer 2011; 47 (12): 1826-36.</p>	<p>Phase II RCT (DaVINCI) und ein systematischer Review (mit Meta-Analyse) zum Einsatz von Irinotecan vs. FOLFIRI als Second-line Therapie (davon 70% bzw. 77% mit Oxaliplatin vorbehandelt).</p> <p>Ergebnis des RCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medianes Gesamtüberleben HR 0,72 (95% KI 0,46-1,12) • Diarrhö (Grad 3 oder 4) OR 0,46 (95% KI 0,13-1,67) • Alopecia (Grad 2) (aus 2 RCTs) OR 0,28 (95% KI 0,10-0,81) • Any Toxicity (Grad 4 oder 4) OR 0,95 (95% KI 0,41-2,23) <p>Ergebnis der Meta-Analyse aus 3 RCTs: <u>DaVINCI</u>, ein RCT nach Vorbehandlung mit Oxaliplatin (<u>Graeven et al.</u> A randomised phase II study of irinotecan in combination with 5-FU/FA compared with irinotecan alone as second-line treatment of patients with metastatic colorectal carcinoma. Onkologie 2007; 30(4):169-74) und ein RCT nach einer Vorbehandlung (<u>Seymour et al.</u> Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. Lancet 2007 Jul 14;370(9582):143-52.).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medianes Gesamtüberleben nach 6 Monaten HR 0,92 (95% KI 0,51-1,67) • Diarrhö (Grad 3 oder 4) OR 0,45 (95% KI 0,27-0,75) • Alopecia (Grad 2) (aus 2 RCTs) OR 0,28 (95% KI 0,13-0,60) <p>Anmerkung: Ergebnisse der Meta-Analyse mit unkontrollierten Studien nicht übernommen.</p>
<p>Ibrahim et al. <u>Cetuximab-based therapy</u> for metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of the effect of K-ras mutations. Int J Colorectal Dis 2010; 25 (6): 713-21</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse. 10 Studien eingeschlossen, darunter ein RCT zu Cetuximab nach Vorbehandlung (<u>Karapetis et al.</u> 2008 K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med 359:1757–1765)</p> <ul style="list-style-type: none"> • In der Studie von Karapetis et al. 2008 ein stat. signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben für Cetuximab+BSC vs. BSC (Median 9,5 vs. 4,8 Monate, HR 0,55, 95% KI: 0,41-0,74, p<0,0001).
<p>Ibrahim et al. Clinical outcome of <u>panitumumab</u> for metastatic colorectal cancer with wild-type KRAS status: a meta-analysis of randomized clinical trials. Med Oncol 2011; 28 Suppl 1 S310-S317.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse. 4 RCTs eingeschlossen, darunter ein zu Panitumumab in der späteren Therapiesequenz und ein RCT in der Second-Line Therapie (<u>Amado et al.</u> Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008;26(10):1626–34; <u>Peeters et al.</u> Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2010; 28(31): 4706–13).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Meta-Analyse aus den oberen 2 RCTs zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied beim Gesamtüberleben.
<p>Lin et al. Effect of KRAS mutational status in advanced colorectal cancer on the</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse. Darunter 4 RCTs (Wild-Typ) nach Vorbehandlung eingeschlossen. Ein RCT zu Panitumumab nach mind. 2 Chemotherapie (<u>Amado et al.</u> Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008;26(10):1626–34), ein RCT zu</p>

<p>outcomes of <u>anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy</u>: a systematic review and meta-analysis. Clin Colorectal Cancer 2011; 10 (1): 63-9.</p>	<p>Cetuximab nach Vorbehandlung (<u>Karapetis et al.</u> 2008 K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med 359:1757–1765), ein RCT zu Cetuximab+Irinotecan vs. Irinotecan Monotherapie nach Fluoropyrimidin+Oxaliplatin Versagen (EPIC Trial, siehe Sobrero et al. 2008) und ein RCT zu Panitumumab in der Second-Line Therapie (<u>Peeters et al.</u> Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2010; 28(31): 4706–13)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Subgruppen Meta-Analyse zur Therapie nach Vorbehandlung (als Second-line Therapie aufgeführt) zeigt keinen stat. sign. Vorteil für die Anti-EGFR Therapie im Gesamtüberleben (OR 0,74, KI: 0,27-2,06).
<p>Liu et al. <u>Cetuximab-based therapy vs noncetuximab therapy</u> in advanced or metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. Colorectal Dis 2010; 12 (5): 399-406.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse. Darunter ein RCT zu Cetuximab+Irinotecan vs. Irinotecan Monotherapie nach Fluoropyrimidin+Oxaliplatin Versagen (<u>Sobrero et al.</u> EPIC: Phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008;26:2311-2319.) und ein RCT zu Cetuximab+BSC vs. BSC nach Versagen von Fluoropyrimidin+Irinotecan und Oxaliplatin (<u>Jonker et al.</u> Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. N Engl J Med. 2007;357:2040-2048.)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Meta-Analyse aus oberen zwei RCTs zeigt einen statistisch signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben für Cetuximab mit HR 0,90 (KI 95%: 0,81-1,00, Heterogenität p=0,056)
<p>Oostendorp et al. Systematic review of benefits and risks of second-line <u>irinotecan monotherapy</u> for advanced colorectal cancer. Anticancer Drugs 2010; 21 (8): 749-58.</p>	<p>Systematischer Review mit 30 eingeschlossenen Studien (25 Phase II und 5 Phase III Studien). Die Ergebnisse der Studien werden nur für einzelne Studienarme mit Irinotecan-Monotherapie berichtet (kein Vergleich zu Kontrollgruppen berichtet).</p>
<p>Petrelli et al. <u>Cetuximab and panitumumab</u> in KRAS wild-type colorectal cancer: a meta-analysis. Int J Colorectal Dis 2011; 26 (7): 823-33.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse. Von den eingeschlossenen Studien ein RCT zu Cetuximab nach Chemotherapie-Vorbehandlung (<u>Karapetis et al.</u> 2008 K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med 359:1757–1765) und zwei RCTs zu Panitumumab in der Second-line Therapie oder einer späteren Therapiesequenz (<u>Amado et al.</u> Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008;26(10):1626–34.; <u>Peeters et al.</u> Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2010; 28(31): 4706–13).</p> <p>Ergebnisse der Meta-Analyse zu den oberen drei RCTs:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein statistisch signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben für Cetuximab oder Panitumumab (HR 0,78, 95% KI: 0,57-1,06, p=0,11, I²=78%). • Anmerkung: von den drei eingeschlossenen Studien zeigt sich nur in der Studie von Karapetis et al. 2008 ein stat. signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben für Cetuximab+BSC vs. BSC (Median 9,5 vs. 4,8 Monate, HR 0,55, 95% KI: 0,41-0,74, p<0,0001).
<p>Tol et al. <u>Monoclonal antibodies</u> in the treatment of metastatic colorectal cancer: a review. Clin Ther 2010; 32 (3): 437-53.</p>	<p>Systematischer Review. Darunter ein RCT zu Cetuximab+Irinotecan vs. Irinotecan Monotherapie nach Fluoropyrimidin+Oxaliplatin Versagen (<u>Sobrero et al.</u> EPIC: Phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008;26:2311-2319.), ein RCT zu Cetuximab+BSC vs. BSC nach Versagen von Fluoropyrimidin+Irinotecan und Oxaliplatin (<u>Jonker et al.</u> Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. N Engl J Med. 2007;357:2040-2048.) und ein RCT zu Panitumumab+BSC vs. BSC nach Versagen von Fluoropyrimidin, Irinotecan und Oxaliplatin (<u>Van Cutsem et al.</u> Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy refractory metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2007;25:1658–1664.)</p>

	<ul style="list-style-type: none"> Kein statistisch signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben bei Sobrero et al. 2008. Statistisch signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben bei Jonker et al. 2007 mit Median 6,1 Monate vs. 4,6 Monate bzw. HR 0,77; 95% KI 0,64 bis 0,92, p=0,005. Kein statistisch signifikanter Vorteil beim PFS bei van Cutsem et al. 2007 (Anmerkung: auch kein sign. Unterschied beim Gesamtüberleben).
<p>Vale et al. Does anti-EGFR therapy improve outcome in advanced colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev 2011</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse. Darunter ein RCT zu Panitumumab in der Second-line Therapie (<u>Peeters et al.</u> Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2010; 28(31): 4706–13), ein RCT zu Panitumumab+BSC vs. BSC nach Versagen von Fluoropyrimidin, Irinotecan und Oxaliplatin (<u>Van Cutsem et al.</u> Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy refractory metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2007;25:1658–1664.) und ein RCT zu Cetuximab nach Chemotherapie-Vorbehandlung (<u>Karapetis et al.</u> 2008 K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med 359:1757–1765)</p> <ul style="list-style-type: none"> Kein statistisch signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben für Panitumumab im RCT von Peeters et al. 2010. Kein statistisch signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben für Panitumumab bei van Cutsem et al. 2007. in der Studie von Karapetis et al. 2008 zeigt sich ein stat. signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben für Cetuximab+BSC vs. BSC (Median 9,5 vs. 4,8 Monate, HR 0,55, 95% KI: 0,41-0,74, p<0,0001). Meta-Analyse zum Gesamtüberleben aus 2 RCTs von Karapetis et al. 2008 und van Cutsem et al. 2007 (als Third-line Therapie aufgeführt) zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil HR = 0,76, 95% KI 0,62–0,92, p = 0,006, I²=88%
<p>Welch et al. <u>Bevacizumab</u> combined with chemotherapy for patients with advanced colorectal cancer: a systematic review. Ann Oncol 2010; 21 (6): 1152-62.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse. Ein RCT zu Bevacizumab+FOLFOX vs. Bevacizumab in der Second-line Therapie (nach Vorbehandlung mit Irinotecan und 5-FU) eingeschlossen.</p> <ul style="list-style-type: none"> Schlussfolgerung der Autoren (Ausschnitt): “The addition of bevacizumab to fluoropyrimidine-based chemotherapy also improves survival for patients with advanced colorectal cancer receiving second-line therapy if they did not receive bevacizumab as part of their initial treatment.” <p>Anmerkung: vgl. Wagner et al. 2009 und Welch et al./CCO 2008.</p>
<p>Zhang et al. Overall and KRAS-specific results of combined cetuximab treatment and chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. Int J Colorectal Dis 2011; 26 (8): 1025-33.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse. Darunter ein RCT zu Cetuximab+Irinotecan vs. Irinotecan Monotherapie nach Fluoropyrimidin+Oxaliplatin Versagen (<u>Sobrero et al.</u> EPIC: Phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008;26:2311–2319.)</p> <ul style="list-style-type: none"> Kein statistisch signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben bei Sobrero et al. 2008.

RCTs	
	- Keine eingeschlossen

Leitlinien

<p>Schmiegel et al. S3-Leitlinie "Kolorektales Karzinom". Ergebnisse evidenzbasierter Konsensuskonferenzen am 6./7. Februar 2004 und am 8./9. Juni 2007 (für die Themenkomplexe IV,VI und VII). Z Gastroenterol 2008; 46 1-73.</p> <p>siehe auch: Schmiegel et al. [Update S3-guideline "colorectal cancer" 2008] S3-Leitlinie "Kolorektales Karzinom" - Aktualisierung 2008. Z Gastroenterol 2008; 46 (8): 799-840.</p>	<p><u>Therapeutisches Vorgehen bei Metastasierung und in der palliativen Situation</u> <u>Chemotherapieprotokolle in der Zweit- und Drittlinientherapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • „Aufgrund unzureichender Evidenz soll <u>mit Ausnahme</u> der Fluoropyrimidine oder der Gabe von Irinotecan in Kombination mit Cetuximab nach Versagen einer irinotecanhaltigen Therapie <u>keines der oben beschriebenen</u> Therapeutika nach dokumentiertem Progress unter Therapie <u>weiter appliziert</u> werden. Dies gilt auch für Cetuximab und Bevacizumab.“ Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 2, starker Konsens. <p><u>Aufgeführte Kombinationstherapien in der Zweit- und Drittlinientherapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Irinotecan oder Oxaliplatin + Fluoropyrimidin • Irinotecan + Cetuximab Ausschnitt aus dem Hintergrundtext: Die EPIC-Studie untersuchte die Effektivität dieser Kombination bei Patienten, die unter einer oxaliplatinbasierten Therapie progredient waren. In dieser Phase-III-Studie wurden die Patienten entweder mit Cetuximab + Irinotecan (n = 648) oder mit Irinotecan mono (n = 650) behandelt. Die Ansprechraten waren bei Erhalt einer Kombinationstherapie signifikant verbessert (16,4 vs. 4,2% p < 0,0001). Das mediane PFS verlängerte sich mit der Verfügbarkeit von Cetuximab von 2,6 Monate auf 4,0 Monate (HR: 0,692, p < 0,0001). Das mediane Gesamtüberleben als primärer Endpunkt war in beiden Armen vergleichbar, da nach Progression ein „crossover“ in den anderen Studienarm gestattet war (10,7 vs. 10 Monate, Hazard Ratio für das Gesamtüberleben = 0,975, 95% CI: 0,854 –1,114, p = 0,71). Eine begleitende Lebensqualitätsanalyse ergab eine Verbesserung für den allgemeinen Gesundheitsstatus (p = 0,047) und für funktionelle und individuelle Symptome (Fatigue, Nausea/Vomitus [p < 0,0001], Schmerz [p < 0,0001]) im Kombinationsarm, sodass vorbehaltlich der Zulassung bei symptomatischen Patienten diese Kombination erwogen werden kann. • Oxaliplatin + 5-FU-Folinsäure + Bevacizumab
<p>ACCC (NL) - Dutch Association of Comprehensive Cancer Centres. Rectal cancer (english version). National evidence-based guideline. Utrecht: Integraal Kankercentrum Nederland, 2008</p> <p>ACCC (NL) - Dutch Association of Comprehensive Cancer Centres. Colon cancer (english version). National evidence-based guideline. Utrecht: Integraal Kankercentrum Nederland, 2008</p>	<p>Anmerkung: keine expliziten Hinweise zur Behandlung nach einer vorangegangenen Chemotherapie.</p>
<p>Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland Guidelines for the Management of Colorectal Cancer 2007</p>	<p>“Palliative treatment using fluoropyrimidines alone or 5FU in combination with oxaliplatin or Irinotecan are NICE approved for the treatment of metastatic colorectal cancer.” (GoR A)</p>

<p>NICE Colorectal cancer. The diagnosis and management of colorectal Cancer. (CG 131) 2011</p> <p>auf der Basis von: NICE Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer. Evidence review. 2011</p> <p>Hinweis: ersetzt die TA93 „Irinotecan, oxaliplatin and raltitrexed for advanced colorectal cancer” Stand: 2005 basierend auf Hind et al. The use of irinotecan, oxaliplatin and raltitrexed for the treatment of advanced colorectal cancer: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2008;12 (15): iii-162.</p>	<p><u>Chemotherapy for advanced and metastatic colorectal cancer</u> <u>Oxaliplatin and irinotecan in combination with fluoropyrimidines</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • “When offering multiple chemotherapy drugs to patients with advanced and metastatic colorectal cancer, consider one of the following sequences of chemotherapy unless they are contraindicated: <ul style="list-style-type: none"> - FOLFOX (folinic acid plus fluorouracil plus oxaliplatin) as first-line treatment then single agent irinotecan as second-line treatment <i>or</i> - FOLFOX as first-line treatment then FOLFIRI (folinic acid plus fluorouracil plus irinotecan) as second-line treatment <i>or</i> - XELOX (capecitabine plus oxaliplatin) as first-line treatment then FOLFIRI (folinic acid plus fluorouracil plus irinotecan) as second-line treatment.” <p>Verweis der Autoren zu FOLFIRI: “At the time of publication (November 2011), irinotecan did not have UK marketing authorisation for second-line combination therapy. Informed consent should be obtained and documented.”</p>
<p>NICE Bevacizumab in combination with oxaliplatin and either fluorouracil plus folinic acid or capecitabine for the treatment of metastatic colorectal cancer. (TA 212) 2010</p>	<ul style="list-style-type: none"> • “Bevacizumab in combination with oxaliplatin and either fluorouracil plus folinic acid or capecitabine is not recommended for the treatment of metastatic colorectal cancer.”
<p>NICE Colorectal cancer (metastatic) 2nd line - cetuximab, bevacizumab and panitumumab (review) (TA242) 2012</p> <p>Hinweis: Ersetzt TA 150 “Cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer following failure of oxaliplatin-containing chemotherapy.” (Stand: 2008) und TA 118 “Bevacizumab and cetuximab for the treatment of</p>	<p>Alternativer Titel: “Cetuximab, bevacizumab and panitumumab for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy”</p> <ul style="list-style-type: none"> • “Cetuximab monotherapy or combination chemotherapy is not recommended for the treatment of people with metastatic colorectal cancer that has progressed after first-line chemotherapy. • Bevacizumab in combination with non-oxaliplatin (fluoropyrimidine-based) chemotherapy is not recommended for the treatment of people with metastatic colorectal cancer that has progressed after first-line chemotherapy. • Panitumumab monotherapy is not recommended for the treatment of people with metastatic colorectal cancer that has progressed after first-line chemotherapy.”

<p>metastatic colorectal cancer." (Stand: 2007)</p>	
<p>NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Colon Cancer. Version 3.2012</p> <p>NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Rectal Cancer. Version 3.2012</p>	<p><u>Patienten, die für eine intensive Therapie geeignet sind</u> <u>Chemotherapie bei fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung</u> <u>Therapieoptionen nach erster Progression</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Nach Vorbehandlung mit FOLFOX±Bevacizumab oder CapeOX±Bevacizumab oder FOLFOX±Panitumumab (GoR 2A):</u> <ul style="list-style-type: none"> - FOLFIRI <i>oder</i> - Irinotecan <i>oder</i> - FOLFIRI+(Cetuximab oder Panitumumab) (nur für KRAS-Wildtyp) <i>oder</i> - Irinotecan+(Cetuximab oder Panitumumab) (nur für KRAS-Wildtyp) • <u>Nach Vorbehandlung mit FOLFOXIRI:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Irinotecan+(Cetuximab oder Panitumumab) (nur für KRAS-Wildtyp), bei Patienten, die die Kombination nicht vertragen, kann eine Monotherapie mit Cetuximab oder Panitumumab (nur für KRAS-Wildtyp) erwogen werden. (GoR 2b) <p><u>Patienten, die für eine intensive Therapie geeignet sind</u> Anmerkung: keine Oxaliplatin Initialbehandlung vorgesehen</p> <p>Anmerkung: nur Therapieoptionen nach Vorbehandlung mit einer Oxaliplatin-haltigen Therapie übernommen. Identische Empfehlungen in der „Colon Cancer“- und „Rectal Cancer“-Leitlinie.</p>
<p>SIGN Diagnostic and management of colorectal cancer. 2011</p>	<p><u>Management der Patienten mit dem kolorektalen Karzinom</u> <u>Second-line Chemotherapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • "Second line chemotherapy should be considered for patients with metastatic colorectal cancer with good performance status and adequate organ function." (GoR: A) • "Irinotecan should be used as second line therapy following first line oxaliplatin (or vice versa)." (GoR: A) <p>Hintergrundtext: "Decisions regarding second line therapy for patients with metastatic colorectal cancer depend on patient symptoms, overall fitness and previous chemotherapy exposure. In patients with metastatic colorectal cancer previously treated with 5-FU, irinotecan has been found to improve overall survival by approximately two months compared to best supportive care. Tumour-related symptoms and pain-free survival were significantly better, although there was a higher incidence of neutropaenia, nausea, vomiting and diarrhoea. Irinotecan has also been shown to improve overall survival by approximately two months compared to 5-FU. Irinotecan is sometimes used as part of second line combination therapy, but this is currently an unlicensed use. The addition of oxaliplatin to 5-FU improves response rate compared to 5-FU alone in patients previously treated with 5-FU/leucovorin/Irinotecan."</p> <p><u>Biologische Therapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • "Cetuximab should be considered in combination with 5-FU/leucovorin/oxaliplatin or 5-FU/leucovorin/irinotecan chemotherapy for patients with unresectable liver metastases if patients fulfil the SMC criteria. The use of cetuximab in combination with oxaliplatin and capecitabine cannot currently be recommended." (GoR: B)
<p>Van Cutsem et al. / ESMO Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. Annals of Oncology 21 (Supplement 5): v93–v97, 2010</p>	<ul style="list-style-type: none"> • "Second-line chemotherapy should be proposed for patients with good performance status and adequate organ function. • In patients refractory to a fluoropyrimidine in monotherapy, second-line treatment must consist of a combination with oxaliplatin or irinotecan. • <u>In patients refractory to FOLFOX or CAPOX, an irinotecan-based regimen is proposed in the second-line treatment. Irinotecan monotherapy (350 mg/m² q3weeks) and FOLFIRI are options.</u> There is no strong evidence that 5-FU significantly increases the activity of irinotecan in this setting, but there are clear safety advantages of the FOLFIRI regimen, compared with irinotecan monotherapy. • In patients refractory to FOLFIRI, FOLFOX or CAPOX is proposed as second-line treatment [I, B].

	<ul style="list-style-type: none"> • Bevacizumab improves also the survival and progression-free survival in combination with FOLFOX in second-line treatment [I, B]. • There is no strong evidence for postprogression continuation of bevacizumab. Bevacizumab is usually continued in combination with a cytotoxic agent (fluoropyrimidine alone 6 oxaliplatin or irinotecan) until progression, toxicity or until the metastases are resectable. • <u>The anti-EGFR antibodies cetuximab and panitumumab are active as single agent in chemorefractory metastatic CRC. The activity of the anti-EGFR antibodies is confined to KRAS wildtype tumours [I, B].</u> • It has been shown that cetuximab improves the survival of chemorefractory patients compared with best supportive care (BSC) [I, B]. Panitumumab improves the progression-free survival compared with BSC in chemorefractory metastatic KRAS wild-type CRC [I, B]. The panitumumab trial did not show a survival difference due to the cross-over design of the trial. <u>The combination of cetuximab with irinotecan is more active than cetuximab monotherapy in chemorefractory patients [II, A].</u> • <u>The progression-free survival and response rate were improved for the combination cetuximab/irinotecan compared with irinotecan alone in the second-line treatment of metastatic CRC [I, B].</u> • <u>The panitumumab studies in first- and second-line treatment of KRAS wild-type metastatic CRC also showed an increased progression-free survival for panitumumab when combined with FOLFOX in first-line treatment and an increased response rate and progression-free survival when combined with FOLFIRI in second-line treatment. No survival advantage has been shown in these trials [I, B]."</u>
<p>Welch et al. / Cancer Care Ontario (CCO) The Role of Bevacizumab (Avastin®) Combined With Chemotherapy in the Treatment of Patients With Advanced Colorectal Cancer: Guideline Recommendations 2008</p>	<ul style="list-style-type: none"> • "The addition of bevacizumab to fluoropyrimidine-based chemotherapy is also recommended for patients with advanced colorectal cancer receiving second-line therapy if they did not receive bevacizumab as part of their initial treatment. • The role of continuing bevacizumab after disease progression on a bevacizumab-containing regimen is not clear due to the absence of evidence. Therefore, the continuation of bevacizumab in patients who have progressed on this therapy cannot currently be recommended outside of clinical trials." <p>Behandlungsoptionen beim fortgeschrittenen Kolorektalkarzinom:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FOLFOX ± Bevacizumab nach First-line FOLFIRI • FOLFIRI ± Bevacizumab nach First-line FOLFOX • Irinotecan

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren	
<p>NICE Aflibercept in combination with irinotecan and fluorouracil-based therapy for the treatment of metastatic colorectal cancer which has progressed following prior oxaliplatin-based chemotherapy. Draft scope (Pre-referral). 2011</p>	<p>Genannte Komparatoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Irinotecan in Kombination mit Fluorouracil-basierten Therapie • Irinotecan Monotherapie

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Medline (Pub Med) am 16.05.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "colorectal neoplasms"[MeSH Terms]	130262
#2	Search (((((((("cancer"[Title] OR "cancers"[Title] OR "tumor"[Title] OR "tumors"[Title] OR "tumour"[Title] OR "tumours"[Title] OR "neoplasm"[Title] OR "neoplasms"[Title] OR "carcinoma"[Title] OR carcinoma*[Title] OR "adenocarcinoma"[Title] OR adenocarcinoma*[Title]	1137943
#3	Search (((("colorectal"[Title] OR "rectal"[Title] OR "rectum"[Title] OR "colon"[Title] OR "bowel"[Title] OR "large intestine"[Title]	151870
#4	Search (#2) AND #3	75102
#5	Search (#1) OR #4	138985
#6	Search ("colorectal neoplasms/drug therapy"[MeSH Terms] OR "colorectal surgery/therapy"[MeSH Terms]	16785
#7	Search (((therapy[Title/Abstract] OR therapeutic[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract] OR treatment[Title/Abstract] OR treatments[Title/Abstract]	3582895
#8	Search (#6) OR #7	3588700
#9	Search (#5) AND #8	47364
#10	Search "colorectal neoplasms/secondary"[MeSH Terms]	1436
#11	Search "neoplasm metastasis"[MeSH Terms]	140263
#12	Search (((((metastat*[Title/Abstract] OR metastas*[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract] OR recurrent[Title/Abstract] OR non resectable[Title/Abstract] OR non-resectable[Title/Abstract]	620187
#13	Search ((#10) OR #11) OR #12	676881
#14	Search ((#5) AND #8) AND #13	19583
#15	Search HTA[Title/Abstract]	1151
#16	Search (technology[Title/Abstract] AND report[Title/Abstract]	8266
#17	Search (technology[Title/Abstract] AND assessment[Title/Abstract]	11064
#18	Search (meta[Title/Abstract] AND analysis[Title/Abstract]	38890
#19	Search (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]	3376
#20	Search (((meta-analyt*[Title/Abstract] OR meta-analysis[Title/Abstract] OR "metaanalysis"[Title/Abstract] OR metaanalyt*[Title/Abstract]	37654
#21	Search (systematic[Title/Abstract] AND review[Title/Abstract]	42436
#22	Search ((((((#15) OR #16) OR #17) OR #18) OR #19) OR #20) OR #21	92181
#23	Search (#14) AND #22	277
#24	Search ((#5) AND #8) AND #13 Filters: Meta-Analysis	140
#25	Search ((#5) AND #8) AND #13 Filters: Meta-Analysis; Technical Report	141
#26	Search (#23) OR #25	325
#30	Search (#23) OR #25 Filters: Publication date from 2007/01/01 to 2012/12/31	197

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor Colorectal Neoplasms explode all trees	4297
#2	(cancer*):ti or (tumor*):ti or (tumour*):ti or (neoplasm*):ti or (carcinoma*):ti	45979
#3	(adenocarcinoma*):ti	503
#4	(colorectal):ti or (colon):ti or (rectum):ti or (rectal):ti or (bowel):ti	9282
#5	(large intestine):ti	46
#6	(#2 OR #3)	46434
#7	(#4 OR #5)	9325
#8	(#6 AND #7)	4887
#9	(#1 OR #8)	6400
#10	MeSH descriptor Colorectal Neoplasms explode all trees with qualifier: DT	1368
#11	MeSH descriptor Colorectal Neoplasms explode all trees with qualifier: TH	354
#12	(therapy):ti,ab,kw or (therapeutic):ti,ab,kw or (therapies):ti,ab,kw or *therapy:ti,ab,kw or (treatment*):ti,ab,kw	426921
#13	(#10 OR #11 OR #12)	426921
#14	(#9 AND #13)	4039
#15	MeSH descriptor Colorectal Neoplasms explode all trees with qualifier: SC	50
#16	MeSH descriptor Neoplasm Metastasis explode all trees	3276
#17	(metastat*):ti,ab,kw or (metastas*):ti,ab,kw or (advanced):ti,ab,kw or (recurrent):ti,ab,kw or (non resectable):ti,ab,kw	36150
#18	(non-resectable):ti,ab,kw	72
#19	(#15 OR #16 OR #17 OR #18)	36207
#20	(#14 AND #19)	1950
#21	(#20), from 2007 to 2012	541

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

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

Leitlinien-Recherche

Medline (PubMed) am 14.05.2012

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

#12 – 64 Leitlinien in die Datenbank importiert

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC, TRIP und DAHTA per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Begriffen Kolorektalkarzinom, Rektumkarzinom, Kolonkarzinom, Darmkrebs, Colorectal Cancer, Bowel Cancer, colon cancer, rectum cancer in verschiedenen Variationen gesucht. Insgesamt wurden 326 Dokumente durch die Recherche gefunden.

Literatur:

Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. Guidelines for the management of colorectal cancer. London (UK): Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland, 2007.
http://www.acpgbi.org.uk/assets/documents/COLO_guides.pdf, Zugriff am 14.05.2012.

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

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

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

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

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

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

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

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

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Colon Cancer. Vers. 3.2012. Fort Washington, PA: NCCN, 2012. https://subscriptions.nccn.org/gi_login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf, Zugriff am 14.05.2012.

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

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

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

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

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Aflibercept in combination with irinotecan and fluorouracil-based therapy for the treatment of metastatic colorectal cancer which has progressed following prior oxaliplatin-based chemotherapy. Draft scope (Pre-referral) . London: NICE, 2011. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13689/58587/58587.pdf>, Zugriff am 11.05.2012.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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