

Baggrundsnotat for medicinsk 1. og 2. linjebehandling af patienter med metastaserende kolorektalkræft

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til baggrundsnotater og behandlingsvejledninger for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

Målgruppe	Relevante afdelinger Lægemedelkomiteer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
Udarbejdet af	Fagudvalget for medicinsk behandling af kolorektalkræft under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af RADS	6. april 2016	Version: 2.0 Dok.nr: 226521 Offentliggjort: Maj 2016

Indholdsfortegnelse

1 Formål	2
2 RADS anbefalinger	2
4 Baggrund.....	3
5 Lægemidler.....	3
6 Metode	5
7 Effekt og bivirkninger	8
8 Adherence	13
9 Håndtering af lægemidlerne	13
10 Værdier og præferencer.....	14
11 Konklusion vedrørende lægemidlerne	14
12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation	19
13 Kriterier for igangsætning af behandling	20
14 Monitorering af effekt og bivirkninger	20
15 Kriterier for skift af behandling	20
16 Kriterier for seponering af behandling.....	20
17 Algoritme.....	21
18 Monitorering af lægemiddelforbruget	21
19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet	21
20 Referencer	22
22 Ændringslog	26
23 Bilagsoversigt.....	26
Bilag 1 – litteratursøgning og -flow	27
Bilag 2 – Lægemedelhåndtering – fordele og ulemper	28
Bilag 3 - Resultater på kritiske effektmål samt bivirkningsoversigter	32

1 Formål

Formålet med RADS' behandlingsvejledninger er at sikre national konsensus om behandling med lægemidler; herunder at definere hvilke lægemidler, doser, regimer og formuleringer der anses for ligestillede.

Formålet med RADS' baggrundsnotater er at fremlægge beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen.

Formålet med RADS' lægemiddelrekommandationer er at konkretisere behandlingsvejledningen med de anbefalede lægemidler og konkrete produkter, der skal anvendes.

2 RADS anbefalinger

- Anvend det rekommanderede af de ligestillede regimer FOLFIRI + cetuximab eller FOLFIRI + panitumumab til patienter i gruppe 1 og 2 og med RASwt i 1.linje.
 - Anvend FOLFOX + bevacizumab i 2. linje.
- Anvend FOLFIRI til patienter i gruppe 1 og 2 og med RASmut i 1. linje.
 - Anvend FOLFOX + bevacizumab i 2. linje.
- Anvend 5-FU/capecitabin + bevacizumab til patienter i gruppe 3 uanset RAS-status i 1. linje.

3 Forkortelser

AE	Adverse Event
BSC	Best Supportive Care
BRAF	v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B
CAPOX	capecitabin og oxaliplatin
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	Confidence Interval
CTC	Common Toxicity Criteria
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
FOLFOX	folinsyre, 5-fluorouracil og oxaliplatin
FOLFOXIRI	folinsyre, 5-fluorouracil, oxaliplatin og irinotecan
FOLFIRI	folinsyre, 5-fluorouracil og irinotecan
HR	Hazard Ratio
ITT	Intention To Treat
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma 2 viral oncogene homolog
KRC	kolorektal cancer
MDT	Multidisciplinære team
mKRC	Metastaserende kolorektal cancer
NCI	National Cancer Institute
NRAS	Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog
ORR	Objective Response Rate
OS	Overall Survival
PFS	Progression-Free Survival
RAS	Rat Sarcoma proto-oncogene
RASmut	genmutation i RAS

RASwt	wildtype uden genmutation i RAS
RCT	Randomised Clinical Trial
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
5FU	5-fluorouracil

4 Baggrund

4.1 Introduktion

Lokaliseret sygdom behandles primært med kurativt intenderet kirurgi og i udvalgte tilfælde med adjuverende kemoterapi. Metastaserende sygdom behandles med kemoterapi evt. tillagt et biologisk lægemiddel. I udvalgte tilfælde behandles enten direkte med kurativt intenderet kirurgi, eller kirurgi forudgået af kemoterapi (neoadjuverende). I en subgruppe tillægges man biologisk lægemiddel. Typisk vil et behandlingsforløb vare år og inkludere metastasekirurgi, 1. linjebehandling, 2. linjebehandling og 3. linjebehandling. Pauser i behandlingen af kortere eller længere varighed kan også være en mulighed.

4.2 Patientgrundlag

I 2014 blev der konstateret 5.320 nye tilfælde af kolorektalkræft (KRC) i Danmark og dermed er KRC en af de hyppigste kræftsygdomme i Danmark (1). Omkring halvdelen vil udvikle metastaserende sygdom (mKRC) (2) og ca. 70 % af mKRC-patienterne vil få tilbudt medicinsk behandling (3), svarende til ca. 1.800 patienter. RADS vurderer, at ca. 60 % af dem, der har gennemgået 1. linjebehandling (ca. 1.100) går videre i 2. linjebehandling.

Behandling af mKRC afhænger af tumors genetiske profil. Man sonderer mellem patienter med eller uden mutationer i RAS-genet, idet dette er en prædiktiv markør for nogle af de biologiske lægemidlers (EGFR-hæmmere) effekt (4). Ca. halvdelen af patienterne har den pågældende mutation. En lille undergruppe (5 %) af patienter med RAS wildtype (RASwt) har en mutation i BRAF-genet. BRAF-mutation er forbundet med dårligere prognose. Mutationen er dog ikke prædiktør for effekten af de lægemidler, der i dag er til rådighed. Derfor er der ikke udarbejdet specifikke anbefalinger for subgruppen i notatet her.

Notatet omfatter patienter, der tilbydes 1. linjebehandling for metastaserende sygdom og efter progression tilbydes 2. linjebehandling, hvis almentilstanden tillader det. Notatet omfatter ikke anbefalinger for adjuverende/neoadjuverende behandling i forbindelse med kurativt intenderet kirurgi.

5 Lægemidler

RADS har vurderet følgende doublet og mono kemoregimer:

- FOLFIRI (kombineret bolus- og infusionsregime af folinsyre, 5-FU og irinotecan). Kræver centralt venekateter med port.
- FOLFOX (kombineret bolus- og infusionsregime af folinsyre, 5-FU og oxaliplatin). Kræver centralt venekateter med port.
- CAPOX (kombineret oralt capecitabin og infusion af oxaliplatin).
- 5-FU (monoterapi, kombineret bolus- og infusionsregime af folinsyre og 5-FU) Kræver centralt venekateter med port.
- Capecitabin (monoterapi, oral behandling).

Grundstenen i moderne mKRC-behandling er kombinationsregimer baseret på 5-fluorouracil

(5-FU) (2). Årsagen til dette er, at de fleste studier, der direkte har sammenlignet monoterapi med doubletbehandling har vist, at kombinationsbehandling er mere effektiv (2). Bivirkningsfrekvensen og -alvorligheden stiger dog tilsvarende ved kombinationsbehandling (2). Der findes en overvældende stor mængde forskellige regimer, der afhænger af dosis af enkeltstofferne, og hvordan de indgives (oralt, infusion, bolus eller en kombination). RADS har valgt at fokusere på de tre doublet-kemoterapiregimer, der hyppigst bliver anvendt i Danmark.

Monoterapi bliver fortsat anvendt til de patienter, som ikke tåler doublet-behandling. Flere studier har vist, at oral behandling med capecitabin har effekt og bivirkninger på samme niveau som i.v. 5-FU (2). RADS har derfor også vurderet monoterapi med disse to enkeltstoffer.

RADS har desuden vurderet, i hvilke situationer og til hvilke populationer følgende biologiske lægemidler skal lægges til kemodoublet eller monoterapi.

- bevacizumab (L01XC07) (angiogenesehæmmer) 5 mg/kg i.v. en gang hver 2. uge eller 7,5 mg/kg en gang hver 3. uge.
- cetuximab (L01XC06) (EGFR-hæmmer) 400 mg/m² i.v., efterfulgt af ugentlige¹ doser på 250 mg/m²
- panitumumab (L01XC08) (EGFR-hæmmer) 6 mg/kg i.v. en gang hver 2. uge

Bevacizumab – et monoklonalt antistof – bindes til vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A) og hindrer dermed, at VEGF-A binder til sin naturlige receptor og hæmmer derved angiogenesen. Angiogenese er essentiel i tumorudviklingen og centralt i angiogenesen er VEGF-systemet, som involverer mindst tre forskellige receptorer og seks ligander.

Bevacizumab er godkendt til behandling af patienter uanset RAS-status i alle linjer i kombination med 5-FU-baseret kemoterapi (herunder også capecitabin-baserede regimer) (8).

De monoklonale antistoffer cetuximab og panitumumab blokerer den ekstracellulære del af epidermal growth factor receptoren (EGFR) og forhindrer derved bindingen af den tilsvarende ligand. EGF-systemet er kompliceret med mange intracellulære signalveje.

Cetuximab er godkendt til patienter uden mutation i RAS (RASwt) i alle linjer i kombination med irinotecan-baseret kemoterapi og i 1. linje til kombination med FOLFOX (9). Cetuximab er kontraindiceret til patienter med tumorer med genmutation i RAS (RASmut) eller hvor RAS-status er ukendt (9).

Panitumumab er godkendt til patienter med RASwt i 1. linje i kombination med FOLFOX eller FOLFIRI, og i 2. linje i kombination med FOLFIRI til patienter, der ikke har fået irinotecan i 1. linje (10). Panitumumab er kontraindiceret til patienter med RASmut eller hvor RAS-status er ukendt (10).

RADS har ikke vurderet lægemidler og regimer, som er blevet afvist af KRIS (aflibercept, regorafenib og bevacizumab beyond progression).

Endelig har RADS vurderet, i hvilke situationer og til hvilke populationer behandlingen skal intensiveres til triplet kemoterapi med:

- FOLFOXIRI (kombineret bolus- og infusionsregime af folinsyre, 5-FU, oxaliplatin og irinotecan). Kræver centralt venekateter med port.

¹ Cetuximab er godkendt til ugentlig behandling, men baseret på en række farmakokinetiske og kliniske studier (5-7) er gængs klinisk praksis at give 500 mg/m² hver 2. uge.

6 Metode

RADS arbejder efter GRADE-metoden, som beskrevet i rammenotat om GRADE i RADS fagudvalg (www.rads.dk).

6.1 Kliniske spørgsmål

- På hvilket tidspunkt i behandlingsforløbet og til hvilke patientgrupper giver det meningsfuld effekt at tillægge et biologisk lægemiddel - og i givet fald hvilket - til doublet kemoterapi bestående af enten CAPOX, FOLFOX eller FOLFIRI?
- På hvilket tidspunkt i behandlingsforløbet og til hvilke patientgrupper giver det meningsfuld effekt at intensivere behandlingen fra doublet kemoterapi med enten CAPOX, FOLFOX eller FOLFIRI til triplet kemoterapi med FOLFOXIRI?
- På hvilket tidspunkt i behandlingsforløbet og til hvilke patientgrupper giver det meningsfuld effekt at tillægge et biologisk lægemiddel - og i givet fald hvilket - til mono kemoterapi bestående af enten 5-FU eller capecitabin?

6.2 Populationer, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål

6.2.1 Behandling i 1. linje

RADS baserer inddelingen af patienter på den inddeling, som European Society of Clinical Oncology (ESMO) benytter sig af i sine seneste guidelines (11). RADS beskæftiger sig dog ikke med den adjuverende/neoadjuverende behandling af patienter i gruppe 0.

I tabellen herunder ses de forskellige populationer, interventioner, komparatorer og kritiske effekt- og bivirkningsmål.

	Gruppe 0	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
Kliniske karakteristika	Patienter <ul style="list-style-type: none"> • med umiddelbart resektable metastaser 	Patienter <ul style="list-style-type: none"> • med potentielt resektable metastaser som tåler kemodoublets 	Patienter <ul style="list-style-type: none"> • med multiple metastaser/ udbredt metastasering, hvor metastasekirurgi ikke kan blive en mulighed og med tumorrelaterede symptomer og/eller med risiko for hurtig forværring som tåler kemodoublets 	Patienter <ul style="list-style-type: none"> • med multiple metastaser/ udbredt metastasering, hvor metastasekirurgi aldrig kan blive en mulighed med ingen eller beskedne tumorrelaterede symptomer og med kun begrænset risiko for hurtig forværring eller som ikke tåler/ ønsker metastasekirurgi og/eller kemodoublets
	Udgør ca. 10 %	Udgør ca. 25 %	Udgør ca. 25 %	Udgør ca. 40 %
Interventioner	Patientgruppen bliver ikke behandlet her	<ul style="list-style-type: none"> • CAPOX • FOLFOX • FOLFIRI • CAPOX + bevacizumab • FOLFOX + bevacizumab • FOLFIRI + bevacizumab • FOLFOX + cetuximab (RASwt) • FOLFIRI + cetuximab (RASwt) • FOLFOX + panitumumab (RASwt) • FOLFIRI + panitumumab (RASwt) • FOLFOXIRI 		<ul style="list-style-type: none"> • 5-FU/capecitabin • 5-FU/capecitabin + bevacizumab
Komparatorer	Patientgruppen bliver ikke behandlet her	De samme som interventionerne		De samme som interventionerne
Kliniske effekt- og bivirkningsmål i prioriteret rækkefølge	Patientgruppen bliver ikke behandlet her	<ul style="list-style-type: none"> • Overlevelse (Overall survival, OS) • Progressionsfri overlevelse (Progression Free Survival, PFS) 		<ul style="list-style-type: none"> • OS • PFS • Grad 3/4 bivirkninger

Argumenter for valg af kritiske effektmål

Overlevelse er det kritiske effektmål, som vejer tungest. Som surrogatparameter for overlevelse accepterer RADS i nogle tilfælde progressionsfri overlevelse.

Hos gruppe 1- og 2-patienter er effekten det afgørende og på gruppeniveau accepteres selv betydelige bivirkninger.

Gruppe 3-patienter er enten skrøbelige, har ikke behov for aggressiv behandling eller ønsker ikke bivirkningstung behandling, så her spiller bivirkningerne en rolle.

RADS Baggrundsnotat for medicinsk 1. og 2. linjebehandling af patienter med metastaserende kolorektalkræft

6.2.1 Behandling i 2. linje

I 2. linje inddeler RADS patienterne på baggrund af den anvendte 1. linjebehandling. Det er veletableret klinisk praksis, at man ved progression skifter kemodoublet. Det betyder, at patienter, som er behandlet med irinotecanbaseret kemoterapi i 1. linje, får oxaliplatinbaseret kemoterapi i 2. linje og omvendt. Som nævnt i afsnit 6.2.1 kan patienter, der i 1. linje er i gruppe 3, være karakteriseret ved ingen eller beskedne tumor-relaterede symptomer og en begrænset risiko for hurtig forværring. Ofte har dette ændret sig, når patienten får behov for 2. linjebehandling. Patienten bliver derfor ofte betragtet som en gruppe 2-patient, når der skal vælges 2. linjebehandling.

RADS skønner, at ca. 60 % af de patienter, der har fået 1. linjebehandling, er kandidater til 2. linjebehandling.

I tabellen herunder ses de forskellige populationer, interventioner, komparatorer og kritiske effekt- og bivirkningsmål.

	Patienter behandlet med irinotecanbaseret kemodoublet i 1. linje	Patienter behandlet med oxaliplatin-baseret kemodoublet i 1. linje	Patienter behandlet med 5-FU/capecitabin i 1. linje
Interventioner	<ul style="list-style-type: none"> • CAPOX • FOLFOX • CAPOX + bevacizumab • FOLFOX + bevacizumab 	<ul style="list-style-type: none"> • FOLFIRI • FOLFIRI + bevacizumab • irinotecan + cetuximab (RASwt) • FOLFIRI+ panitumumab (RASwt) 	<ul style="list-style-type: none"> • CAPOX • FOLFOX • FOLFIRI • CAPOX + bevacizumab • FOLFOX + bevacizumab • FOLFIRI + bevacizumab • FOLFOX + cetuximab (RASwt) • FOLFIRI + cetuximab (RASwt) • FOLFOX + panitumumab (RASwt) • FOLFIRI + panitumumab (RASwt) • FOLFOXIRI
Komparatorer	De samme som interventionerne	De samme som interventionerne	De samme som interventionerne
Kliniske effekt- og bivirkningsmål i prioriteret rækkefølge	<ul style="list-style-type: none"> • OS • PFS 	<ul style="list-style-type: none"> • OS • PFS 	<ul style="list-style-type: none"> • OS • PFS

Argumenter for valg af kritiske effektmål

Overlevelsen er det kritiske effektmål, men også her accepterer RADS PFS som en surrogatparameter for OS. Effekten er igen det afgørende, og på gruppeniveau accepteres selv betydelige bivirkninger.

6.3 Litteratursøgning og -udvælgelse

RADS har baseret sig på publicerede, randomiserede fase II og fase III-undersøgelser af de vurderede interventioner. For at belyse kemoregimers betydning er også medtaget randomiserede kliniske studier (RCT), der belyser de biologiske lægemidlers effekt sammen med andre kemoregimer end dem, der bliver anvendt i Danmark. RCT'erne er primært identificeret ved en systematisk søgning i PubMed i oktober 2015. Søgningen er dog suppleret med relevante RCT'er, som ikke blev fundet ved søgningen (se søgestreng og litteraturlist i bilag 1).

RADS har fravalgt at benytte sig af de metaanalyser, der er publiceret på området. Grunden er, at metaanalyserne typisk pooler data uafhængigt af de kemoregimer, de biologiske lægemidler anvendes sammen med. Da RADS ønsker at belyse de biologiske lægemidlers effekt på baggrund af helt specifikke kemoregimer, er den metode uegnet her.

7 Effekt og bivirkninger

Herunder præsenterer RADS resultater vedrørende de kritiske effektmål for grupperne 1-3 i 1. linje og for de ovenfor nævnte patientgrupper i 2. linje.

Stort set alle vigtige randomiserede studier i 1. linje er udført med en blandet population af patienter i grupperne 1-3, hvorfor det ikke er muligt at præsentere resultater for disse enkelte grupper særskilt. For både 1. og 2. linjestudier gælder desuden, at de er heterogene i den forstand, at de primære effektparametre ikke er ens.

For 2. linje gælder desuden, at kun få af de potentielle interventioner er undersøgt i randomiserede forsøg, og at 1. linjebehandlingen i praksis ofte adskiller sig fra den, der er anvendt i studierne.

7.1 Behandling i 1. linje

7.1.1 Doublet kemoterapi vs. anden doublet kemoterapi

Delkonklusion

RADS finder, at FOLFOX, CAPOX og FOLFIRI er ligeværdige regimer mht. effekt (moderat evidensniveau). De tre regimer har forskellige bivirkninger, men i en overordnet betragtning vurderes de at være af samme størrelsesorden.

Baggrund

Hos patienter i gruppe 1-3 er der ingen forskelle i PFS og OS i direkte sammenligninger af hhv. FOLFOX vs. FOLFIRI og CAPOX vs. FOLFOX (13, 14) (se tabel 1 i bilag 3).

Der er ikke dokumenterede signifikante forskelle i bivirkningsfrekvenser mellem CAPOX, FOLFOX og FOLFIRI. Den kliniske erfaring er, at de er nogenlunde ens. Dog fraset diarre, som forekommer hyppigere ved FOLFIRI, neuropati ved FOLFOX samt diarre og hand-foot syndrome ved CAPOX (se tabel 9 + 10 i bilag 3).

7.1.2 Mono kemoterapi vs. mono kemoterapi tillagt bevacizumab

Delkonklusion

RADS finder, at tillæg af bevacizumab til 5-FU eller capecitabin monoterapi øger effekten. Bivirkningsfrekvensen stiger, men RADS vurderer, at bivirkningerne er håndterbare og at de bliver opvejet af den bedre effekt.

Baggrund

Tillæg af bevacizumab til 5-FU eller capecitabin monoterapi medførte signifikant øget PFS i fire RCT (mellem 2,8 og 4,0 måned) (15-18) (Se tabel 2 i bilag 3).

Tillæg af bevacizumab til kemoterapi medfører flere bivirkninger, særligt venøse tromboembolier og hypertension (Se tabel 11 i bilag 3). Den kliniske vurdering er dog, at bevacizumab er relativt atoksisk og at bivirkningerne er håndterbare.

7.1.3 Doublet kemoterapi vs. doublet kemoterapi tillagt bevacizumab

Delkonklusion

RADS finder ingen dokumenterede kliniske fordele ved at tillægge bevacizumab til hverken FOLFOX eller FOLFIRI.

RADS finder en beskedent effektforskel ved tillæg af bevacizumab til CAPOX.

Baggrund

Der findes kun få RCT, hvor bevacizumab er tillagt de kombinationsregimer, som bliver anvendt i Danmark. I en større RCT fra 2008 viste tillæg af bevacizumab til oxaliplatin-baseret kemoterapi (FOLFOX/CAPOX) ikke forlængelse af OS, men en signifikant forlænget PFS på 1,4 måneder (19). En planlagt subgruppeanalyse viste, at effekten på PFS kun var signifikant i subgruppen, der fik CAPOX + bevacizumab og ikke i subgruppen, der fik FOLFOX + bevacizumab (19). Resultatet bliver bekræftet i et nyligt RCT, hvor bevacizumab er lagt til enten FOLFOX eller FOLFIRI. Her var der ingen effekt på hverken OS eller PFS (20).

Derudover findes der tre RCT (21-23), der har undersøgt, hvordan tillæg af bevacizumab påvirker effekten af to irinotecanbaserede doubletregimer (IFL og "Tri-kombi"), som ikke bliver anvendt i Danmark². IFL-studierne viste effekt på både OS (ca. 5 måneder) og PFS (ca. 4 måneder). Studiet med det ikke-validerede irinotecan-regime viste ingen effekt ved tillæg af bevacizumab.

Tillæg af bevacizumab til kemoterapi medfører flere bivirkninger, særligt venøse tromboembolier og hypertension (se tabel 11 i bilag 3). Den kliniske vurdering er dog, at bevacizumab er relativt atoksisk og at bivirkningerne er håndterbare.

7.1.4 Doublet kemoterapi vs. doublet kemoterapi tillagt cetuximab

Delkonklusion

RADS finder, at FOLFIRI + cetuximab i 1. linje har en signifikant effekt på alle relevante effektmål i forhold til FOLFIRI alene. FOLFOX + cetuximab har ikke signifikant effekt på hverken OS og PFS i sammenligning med FOLFOX alene. RADS vurderer derfor, at FOLFIRI + cetuximab er at foretrække frem for FOLFOX + cetuximab.

Baggrund

Seks fase II- og fase III-studier har undersøgt effekten af tillæg af cetuximab til 1. linje doublet kemoterapi.

Betydningen af KRAS blev først kendt omkring 2007-2008 (25, 26). De fleste EGFR-hæmmerstudier, med inklusionsperiode før denne tid, er udført i populationer, hvor genmutationsstatus har været ukendt. Studierne er siden blevet subgruppeanalyseret i henhold til patienternes KRAS mutationsstatus. Siden 2012-2013 er der blevet udvidet med subgruppeanalyser af patienter, der er wildtype i både KRAS og NRAS – under ét kaldet RASwt.

Ved tillæg til FOLFIRI medførte cetuximab effekt på alle relevante effektmål i et stort RCT (27-29). Overlevelsen blev forlænget fra 18,6 til 19,9 måneder i den oprindelige ITT-analyse (både patienter med mutation og wildtype) (27) og i de retrospektive subgruppeanalyser af patienter med RASwt fra 20,2 til 28,4 måneder (29). Tilsvarende var også PFS statistisk signifikant

² IFL bliver ikke længere anvendt, idet FOLFOX er vist at være signifikant mere effektivt, vurderet på både PFS og OS, og fordi IFL samtidig giver anledning til flere tilfælde af febril neutropeni og grad 5-bivirkninger end FOLFOX (24). "Tri-kombi" er ikke valideret i forhold til kendte regimer.

forbedret allerede i ITT-analysen (27). I de retrospektive subgruppeanalyser af RASwt blev PFS forlænget fra 8,4 til 11,4 måneder (29). Se tabel 4 i bilag 3. Der var dog også signifikant flere svære bivirkninger (79,3 % med grad 3/4 bivirkninger vs. 61,0 %). Væsentligste cetuximab-bivirkninger er hudreaktioner som i grad 3/4 blev set hos ca. 20 % af patienterne og infusionsrelaterede reaktioner som i grad 3/4 blev set hos 2,5 % af patienterne (se tabel 12 bilag 3).

Ved tillæg til FOLFOX medførte cetuximab i ét mindre RCT (30-32) ingen effekt på OS eller PFS (se tabel 4 i bilag 3). Der var ikke effekt på nogle af de to outcomes i den oprindelige ITT-population (ukendt genmutationsstatus) (30). Der var i studiet 76 % i cetuximab-armen med svære bivirkninger mod 70 % i FOLFOX-armen. Igen var svære hudreaktioner markant hyppigere ved brug af cetuximab (se tabel 13 i bilag 1).

I et stort RCT, hvor cetuximab blev lagt til enten FOLFOX eller CAPOX, var der tilsvarende ingen effekt på OS eller PFS (33).

I et andet RCT, hvor samtlige patienter tilhørte gruppe 0, fandt man en statistisk signifikant forringelse af PFS (fra 20,5 måneder til 14,1 måneder) og OS. I studiet blev cetuximab givet sammen med enten FOLFOX eller CAPOX. Resultaterne er opgjort i ITT-populationen, som her bestod af patienter med KRASwt.

Der foreligger desuden en enkelt randomiseret undersøgelse, hvor samtlige patienter tilhørte gruppe 1, dvs. de var potentielt resektable efter opnåelse af tumorsvind (34). I denne sammenlignede man FOLFOX/FOLFIRI med FOLFOX/FOLFIRI + cetuximab. Der var signifikant forbedring af både OS (fra 21,0 til 30,9 måneder) og PFS (fra 5,8 til 10,2 måneder) ved tillæg af cetuximab til FOLFOX/FOLFIRI. Der er ikke publiceret resultater på de enkelte kemodoublets, så det kan ikke afgøres, hvordan effekten blev påvirket af den valgte doublet.

Endelig findes et RCT, hvor cetuximab blev kombineret med det oxaliplatinholdige regime FLOX (35). Der var ingen effekt på de to effektmål, og studiet resulterede i en indskrænkelse af godkendelsen af cetuximab til kun at gælde i kombination med FOLFOX eller FOLFIRI.

7.1.5 Doublet kemoterapi vs. doublet kemoterapi tillagt panitumumab

Delkonklusion

RADS finder, at panitumumab + FOLFOX har signifikant effekt på OS og PFS sammenlignet med FOLFOX alene. RADS vurderer, at panitumumab + FOLFIRI også har en fordel frem for FOLFIRI alene. RADS vurderer samtidig, at cetuximab + FOLFIRI har større fordele end både panitumumab + FOLFOX og panitumumab + FOLFIRI.

Baggrund

Betydningen af KRAS blev først kendt omkring 2007-2008 (25, 26). De fleste EGFR-hæmmerstudier, med inklusionsperiode før denne tid, er udført i populationer, hvor genmutationsstatus har været ukendt. Studierne er siden blevet subgruppeanalyseret i henhold til patienternes KRAS mutationsstatus. Siden 2012-2013 er der blevet udvidet med subgruppeanalyser af patienter, der er wildtype i både KRAS og NRAS – under ét kaldet RASwt.

Et RCT har belyst effekten af at lægge panitumumab til FOLFOX (36, 37). Resultaterne for den oprindelige ITT-population er ikke publiceret i den primære publikation. I KRASwt-subgruppen var der ikke effekt på OS (36). Se tabel 5 i bilag 3. I den nyeste opgørelse af RASwt subgruppen var der signifikant effekt på OS (26,0 vs. 20,2 måneder) og på PFS (7,9 vs. 10,1 måneder). På bivirkningssiden var der 82,2 % vs. 70,8 % der oplevede en grad 3/4 bivirkning. Den største forskel var i andelen med svære hudbivirkninger (33,8 % i panitumumab-armen vs. 1,8 % i FOLFOX-armen) (se tabel 14 i bilag 1).

Der findes ingen RCT, der sammenligner effekten af panitumumab + FOLFIRI med FOLFIRI i 1. linje. EMA's godkendelse af panitumumab sammen med FOLFIRI er baseret på resultaterne fra et lille, investigatorinitieret, upubliceret fase II RCT af panitumumab + FOLFOX vs. panitumumab + FOLFIRI i en højselekeret population. I den lille subpopulation med RASwt (N=53) var der ingen signifikante forskelle på de valgte effektmål (36). Resultaterne herfra er sammenholdt med 1. linje-RCT'erne af panitumumab + FOLFOX (37), cetuximab + FOLFOX (32) og cetuximab + FOLFIRI (29). EMA har derudover støttet sig til en RCT, der sammenlignede cetuximab monoterapi med panitumumab monoterapi i 3. linje. I dette studie var der ingen effekt- eller bivirkningsforskelle mellem de to EGFR-hæmmere (38, 39). EMA antager på den baggrund, at cetuximab og panitumumab er ligeværdige, også i 1. linje og på tværs af FOLFOX og FOLFIRI.

7.1.6 Doublet kemoterapi vs. triplet kemoterapi

Delkonklusion

RADS finder, at FOLFOXIRI har signifikant effekt på alle effektmål sammenlignet med FOLFIRI (moderat evidensniveau) hos yngre patienter i meget god almentilstand.

Baggrund

FOLFOXIRI er blevet sammenlignet direkte med FOLFIRI i tre RCT (40-43). I den nyeste undersøgelse (43) blev der suppleret med bevacizumab i begge behandlingsarme. I det ene studie (40) var FOLFOXIRI ikke mere effektivt end FOLFIRI (Se tabel 7 i bilag 3). I studiet af Falcone et al var FOLFOXIRI signifikant mere effektivt end FOLFIRI, vurderet på både OS og PFS (41). Resultaterne herfra blev bekræftet i det nyeste studie (43). I de to positive studier var patienterne højselekerede med en medianalder på kun 60 år og andelen af patienter med performance status 0 var 90 %. FOLFOXIRI medfører oftere alvorlige bivirkninger end FOLFIRI, især neutropeni (50 % vs. 20 %; grad 3/4), febril neutropeni (9 % vs. 6 %), diarré (20 % vs. 11 %; grad 3/4) og neuropati (24 % vs. 0 %; grad 2/3) (se tabel 17 i bilag 3).

7.1.7 Bevacizumab vs. EGFR-hæmmere

Delkonklusion

RADS finder, at FOLFIRI + cetuximab og FOLFOX + panitumumab har signifikant bedre effekt på OS end FOLFIRI/FOLFOX + bevacizumab til patienter med RASwt.

Baggrund

Der foreligger to RCT, der har sammenlignet bevacizumab med hhv. panitumumab og cetuximab i 1. linje (44, 45).

I PEAK-studiet så man forlænget PFS (13,0 vs. 9,5 måneder) ved brug af FOLFOX + panitumumab vs. FOLFOX + bevacizumab (RASwt-populationen). I ITT-analysen (KRASwt) var OS statistisk signifikant, men denne forskel kan netop ikke ses i RASwt-populationen (44) (se tabel 6 bilag 1). Der var generelt også flere grad 3/4 bivirkninger forbundet med brugen af panitumumab, hovedsageligt svære hudbivirkninger (32,4 % vs. 1,4 %) (se tabel 15 i bilag 3).

I sammenligningen af FOLFIRI + cetuximab og FOLFIRI + bevacizumab var der signifikant forlænget OS i cetuximab-armen i både ITT-analysen (KRASwt) og RASwt-populationen (hhv. 28,7 vs. 25,0 måneder og 33,1 vs. 25,6 måneder). Der var ikke forskel på PFS (45) (se tabel 6 bilag 1). I dette studie var behandling med EGFR-hæmmer ikke forbundet med en markant øget risiko for svære bivirkninger (71,0 % vs. 64,0 %) (tabel 16 bilag 3).

7.1.8 Skematisk oversigt over resultaterne i 1. linje

I tabellen herunder ses en oversigt over RCT-resultater for de beskrevne parvise sammenligninger. Rød skrift betyder, at der ikke er fundet forskelle på det pågældende effektmål og grøn skrift betyder, at der er fundet forskel på det pågældende effektmål. Sort skrift betyder, at der ikke er publiceret resultater vedrørende det pågældende effektmål.

	Bevacizumab	Cetuximab	Panitumumab	FOLFOXIRI
CAPOX	OS: NS PFS: Forlænget			
FOLFOX	OS: NS PFS: NS	OS: NS PFS: NS	OS: Forlænget PFS: Forlænget	
FOLFIRI		OS: Forlænget PFS: Forlænget		OS: Forlænget/NS PFS: Forlænget/NS
FOLFOX/FOLFIRI	OS: NS PFS: NS	OS: Forlænget PFS: Forlænget		
FOLFOX/CAPOX		OS: NS/forkortet PFS: NS/forkortet		
IFL	OS: Forlænget PFS: Forlænget			
”Iri-kombi”	OS: NS PFS: NS			
FLOX		OS: NS PFS: NS		
Bevacizumab		OS: NS PFS: Forlænget	OS: Forlænget PFS: NS	

7.2 Behandling i 2. linje

7.2.1 Doublet kemoterapi vs. doublet kemoterapi tillagt bevacizumab

Delkonklusion

RADS finder, at tillæg af bevacizumab til FOLFOX i 2. linje har signifikant effekt på begge effektmål sammenlignet med FOLFOX alene.

Baggrund

Et RCT viste, at tillæg af bevacizumab til FOLFOX i 2. linje bedrede effekten på både OS (10,8 vs. 12,9 måneder) og PFS (4,7 vs. 7,3 måneder). Patienterne var alle behandlet i 1. linje med et irinotecan-baseret doubletregime (46).

7.2.2 Mono kemoterapi vs. mono kemoterapi tillagt cetuximab

Delkonklusion

RADS finder, at cetuximab har en signifikant større effekt på PFS, men ikke OS sammenholdt med irinotecan monoterapi, til patienter, der er behandlet med oxaliplatin (evt. tillagt bevacizumab) i 1. linje.

Baggrund

I EPIC studiet (fase III) randomiserede man patienter, der var progredieret på oxaliplatin-baseret doubletregime evt. tillagt bevacizumab i 1. linje, til enten irinotecan monoterapi eller irinotecan monoterapi + cetuximab (47). I studiet var der signifikant effekt på PFS (2,6 vs. 4,0 måneder), men ikke på OS. RAS-status er ukendt.

7.2.3 Doublet kemoterapi vs. doublet kemoterapi tillagt panitumumab

Delkonklusion

RADS finder, at tillæg af panitumumab til irinotecan/FOLFIRI har signifikant effekt på PFS, men ikke på OS sammenlignet med irinotecan/FOLFIRI hos subgruppen af KRASwt-patienter, der er behandlet med oxaliplatin i 1. linje.

Baggrund

FOLFIRI + panitumumab i 2. linje er undersøgt i et studie, hvor man randomiserede patienter, der var progredieret på 5-FU monoterapi eller oxaliplatinbaseret doubletterapi. Hos KRASwt-patienter var der signifikant effekt på PFS (4,9 vs. 6,7 måneder), men ikke på OS (48, 49). Derudover er panitumumab undersøgt sammen med irinotecan monoterapi. Her blev PFS signifikant forlænget (ca. 1 måned), men ingen forskel på OS (50).

7.2.4 Bevacizumab vs. EGFR-hæmmere

Der foreligger primo 2016 ingen direkte sammenligninger mellem de omtalte biologiske lægemidler.

7.2.5 Skematisk oversigt over resultaterne i 2. linje

I tabellen herunder ses en oversigt over RCT-resultater for de beskrevne parvise sammenligninger. Rød skrift betyder, at der ikke er fundet forskelle på det pågældende effektmål og grøn skrift betyder, at der er fundet forskel på det pågældende effektmål. Sort skrift betyder, at der ikke er publiceret resultater vedrørende det pågældende effektmål.

	Bevacizumab	Cetuximab	Panitumumab
FOLFOX	OS: Forlænget PFS: Forlænget		
Irinotecan		OS: NS PFS: Forlænget	
Irinotecan/FOLFIRI			OS: NS PFS: Forlænget

8 Adherence

RADS finder ingen grund til at antage, at der er betydende forskel på patienternes adherence til de forskellige regimer.

9 Håndtering af lægemidlerne

Brug af cetuximab og FOLFOXIRI er forbundet med større ressourcebehov på afdelingerne end de øvrige regimer, pga. infusionstiden og kravene til overvågning af patienten. Desuden kræver produktion af cetuximab på sygehusapotekerne flere ressourcer end de øvrige regimer.

Kravet om RAS mutationsstatus har medført en betydelig meraktivitet på patologiafdelingerne. Analyse af RAS genmutationsstatus er dyr, og analysemetoderne/set-up er forskellig med analyse-/svartid op til 4 arbejdsdage. Visse steder kan genmutationsanalysen af kapacitetsmæssige årsager kun igangsættes én gang ugentlig. Dette har givet anledning til store udfordringer med at overholde kræftpakkeforløbene. I kræftpakkeforløbene er den maksimale forløbstid fra behandlingsstrategien er fastlagt af det multidisciplinære team (MDT), og patienten er informeret af kirurgisk afdeling, til start på kemoterapi på onkologisk afdeling sat til 10 kalenderdage.

Bilag 2 viser de håndteringsmæssige fordele og ulemper, der er forbundet med produktion, opbevaring og administration af de forskellige enkeltstoffer. Oversigten er baseret på SPC'erne (8-10, 51-55) og er kommenteret i forhold til klinisk praksis.

10 Værdier og præferencer

RADS har kontaktet Patientforeningen for Tarmkræft, og spurgt til patienternes præferencer i forhold til:

- antal fremmøder
- vigtigheden af pauser i behandlingen
- om der er bivirkninger, der er mere kritiske end andre
- administrationsvejen.

Patientforeningen har desværre ikke svaret på henvendelsen. Baseret på klinisk erfaring anerkender RADS, at nogle patienter finder det afgørende, at:

- der er så få fremmøder i klinikken som muligt
- undgå synlige bivirkninger som fx svære hudbivirkninger og hårtab
- undgå påvirkning af følesansen (neuropatier)
- undgå anlæggelse af centralt venekateter med port.

RADS lægger vægt på

- at resultaterne på effekt er robuste og vist hele vejen gennem udviklingen
- at den samlede 1. og 2. linje behandling er så effektiv som mulig
- at patienterne reelt medinddrages i beslutningen om valg af behandling, og at de ovenfor nævnte patientpræferencer kan få betydning for behandlingsvalg til den enkelte patient

11 Konklusion vedrørende lægemidlerne

Herunder præsenterer RADS anbefalingerne for valg mellem lægemidler til de forskellige populationer. Som nævnt tidligere i dokumentet, er det primært lægemidlernes effekt, der har været af betydning for anbefalingerne.

For alle anbefalinger gælder det, at patienter, der indgår i protokollerede forsøg ikke indgår i den andel af patienterne, der estimeres at blive behandlet med 1. valgene.

11.1 Konklusion vedrørende gruppe 1 og 2 RASwt i 1. linje

Anvend det rekommanderede af de ligestillede regimer FOLFIRI + cetuximab eller FOLFIRI + panitumumab til min. 80 % af patienterne i gruppe 1 og 2 med RASwt i 1. linje. RADS finder, at begge regimer øger effekten på begge effektmål sammenlignet med FOLFIRI. RADS vurderer, at det øgede antal bivirkninger bliver opvejet af den forbedrede effekt.

Overvej FOLFOX + cetuximab eller FOLFOX + panitumumab. RADS finder, at disse regimer også har en vis effekt sammenholdt med FOLFOX alene, men ønsker at reservere oxaliplatin-baseret behandling til 2. linje, da der her er vist effekt af kombinationen FOLFOX + bevacizumab.

Når regimerne kan overvejes, skyldes det, at FOLFOX-baseret behandling kan have en fordel frem for FOLFIRI-baseret behandling til de enkelte patienter, der ikke tåler en betydende risiko for diarre (ileostomi/korttarmspatienter) eller ikke accepterer hårtab. CAPOX + bevacizumab har også en vis effekt sammenlignet med CAPOX alene, og regimet kan dog have en fordel frem for FOLFIRI + cetuximab eller FOLFIRI + panitumumab hos de enkelte patienter, der ikke accepterer fremmøde hver 2. uge (CAPOX + bevacizumab administreres hver 3. uge), som ikke accepterer synlige bivirkninger (CAPOX + bevacizumab medfører ikke i samme grad hårtab eller svære hududslæt) eller som ikke accepterer anlæggelse af CVK (CAPOX er et kombineret oralt og bolusregime).

Anvend ikke rutinemæssigt CAPOX, FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOX + bevacizumab, FOLFIRI + bevacizumab eller FOLFOXIRI. Doublet-behandling med enten FOLFOX, FOLFIRI eller CAPOX er som før nævnt udgangspunktet for moderne behandling af mKRC. Når doubletregimerne uden biologisk behandling ikke bør anvendes rutinemæssigt skyldes det, at tillæg af EGFR-hæmmerne øger effekten. Omvendt finder RADS, at tillæg af bevacizumab til FOLFOX eller FOLFIRI ikke medfører øget effekt og denne kombination bør derfor heller ikke anvendes rutinemæssigt. FOLFOXIRI har øget effekt og acceptabel bivirkningsprofil sammenlignet med doublet i en højselekeret patientgruppe, men der er ingen dokumentation for, at regimet også er applicerbart i en uselekeret patientgruppe (RASwt).

	<i>Patienter i gruppe 1 og 2 med RASwt</i>
Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen (Stærk anbefaling for)	FOLFIRI + cetuximab FOLFIRI + panitumumab
Overvej (Svag anbefaling for)	FOLFOX + cetuximab FOLFOX + panitumumab CAPOX + bevacizumab
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)	CAPOX FOLFIRI FOLFOX FOLFIRI + bevacizumab FOLFOX + bevacizumab FOLFOXIRI
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)	

11.2 Konklusion vedrørende gruppe 1 og 2 RASmut i 1. linje

Anvend FOLFIRI til min. 90 % af patienterne i gruppe 1 med RASmut i 1. linje. Som før nævnt er FOLFOX, FOLFIRI eller CAPOX udgangspunktet for moderne behandling af mKRC og RADS finder ingen argumenter for at anden behandling er bedre til denne population. Når CAPOX og FOLFOX ikke anbefales som 1. valg skyldes det, at der er dokumentation for at FOLFOX + bevacizumab er effektivt i 2. linje. RADS ønsker derfor at reservere oxaliplatin-baseret behandling til 2. linje.

Overvej FOLFOXIRI eller CAPOX + bevacizumab. FOLFOXIRI har bedre effekt end FOLFIRI, men har omvendt også flere bivirkninger. For hovedparten af patienterne vil dette betyde, at fordelene ikke står mål med ulemperne. For en lille, men særlig stærk gruppe patienter (yngre, med performance status 0) er det dog RADS' vurdering, at den øgede effekt opvejer risikoen for alvorlige bivirkninger. Til denne særlige gruppe bør FOLFOXIRI anvendes som 1. valg. CAPOX + bevacizumab har også en vis effekt sammenlignet med CAPOX alene. Dette regime kan have en fordel frem for FOLFIRI hos de enkelte patienter, der har en hurtigt progredierende tumor eller til de patienter, der ikke accepterer fremmøde hver 14. dag, som ikke accepterer synlige bivirkninger (hårtab) eller som ikke accepterer anlæggelse af CVK.

Anvend ikke rutinemæssigt CAPOX, FOLFOX, FOLFOX + bevacizumab eller FOLFIRI + bevacizumab. Tillæg af bevacizumab medfører ingen øget effekt, og selvom de ekstra bivirkninger er håndterbare, finder RADS ikke grund til, at kombinationerne anvendes rutinemæssigt.

	<i>Patienter i gruppe 1 og 2 med RASmut</i>
Anvend som 1. valg til min. 90 % af populationen (Stærk anbefaling for)	FOLFIRI
Overvej (Svag anbefaling for)	FOLFOXIRI CAPOX + bevacizumab
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)	CAPOX FOLFOX FOLFOX + bevacizumab FOLFIRI + bevacizumab
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)	

11.3 Konklusion vedrørende gruppe 3 uanset RAS-status i 1. linje

Anvend 5-FU/capecitabin + bevacizumab til min. 90 % af patienterne i denne gruppe. RADS finder, at PFS forlænges signifikant, når der lægges bevacizumab til mono kemoterapi. Samtidig vurderer RADS, at bevacizumab er relativt atoksisk, og at bivirkningerne er håndterbare.

Overvej 5-FU/capecitabin til de patienter, der har kontraindikationer til bevacizumab.

	<i>Patienter i gruppe 3 uanset RAS-status</i>
Anvend som 1. valg til min. 90 % af populationen (Stærk anbefaling for)	5-FU/capecitabin + bevacizumab
Overvej (Svag anbefaling for)	5-FU/capecitabin
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)	
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)	

11.4 Konklusion vedrørende gruppe 1 eller 2-patienter behandlet med irinotecanbaseret kemodoublet i 1. linje

Anvend FOLFOX + bevacizumab til 85 % af patienterne. RADS finder, at dette regime – som det eneste 2. linjeregime - har dokumenteret effekt på alle tre effektparametre.

Overvej FOLFOX. Som før nævnt er det veletableret klinisk praksis at skifte kemoregime fra irinotecanholdigt til oxaliplatinholdigt eller omvendt ved progression. Kan overvejes til de patienter, der har kontraindikationer til bevacizumab.

Anvend ikke rutinemæssigt CAPOX + bevacizumab. Der foreligger ingen dokumentation for brugen af dette regime i 2. linje.

Anvend ikke irinotecan + cetuximab, FOLFIRI + panitumumab eller FOLFIRI + bevacizumab. Der findes ikke dokumentation for brug af FOLFIRI + bevacizumab i 2. linje og som før nævnt har EGFR-hæmmerne ikke indikation til patienter med RASmut og bør ikke bruges efter progression på EGFR-hæmmer til patienter med RASwt.

	Gruppe 1 eller 2-patienter behandlet med irinotecanbaseret kemodoublet i 1. linje
Anvend som 1. valg til min. 85 % af populationen (Stærk anbefaling for)	FOLFOX + bevacizumab
Overvej (Svag anbefaling for)	FOLFOX
Anvend ikke rutinemæssigt (Svag anbefaling imod)	CAPOX CAPOX + bevacizumab
Anvend ikke (Stærk anbefaling imod)	Irinotecan + cetuximab FOLFIRI + panitumumab FOLFIRI + bevacizumab

11.5 Konklusion vedrørende gruppe 1 eller 2-patienter behandlet med oxaliplatinbaseret kemodoublet i 1. linje

RADS har ikke udarbejdet anbefalinger for denne gruppe. På baggrund af anbefalingerne for 1. linjebehandling, vil denne gruppe i fremtiden være forsvindende lille.

11.6 Konklusion vedrørende gruppe 3-patienter behandlet med 5-FU/capecitabin i 1. linje

Som nævnt i afsnit 6.2.1 kan patienter i gruppe 3 være karakteriseret ved ingen eller beskedne tumor-relaterede symptomer og en begrænset risiko for hurtig forværring. Ofte har dette ændret sig, når patienten får behov for 2. linjebehandling. Patienten bliver derfor nu betragtet som en gruppe 2-patient, og anbefalingerne for 2. linjebehandling er de samme som 1. linjeanbefalingerne for gruppe 2 (se afsnit 11.1 og 11.2). Selvfølgelig under hensyntagen til patientens RAS-status.

For de gruppe 3-patienter, som er karakteriseret ved at være i en så dårlig almentilstand, at de ikke tåler hverken kemodoublet eller metastasekirurgi, eller som ikke ønsker bivirkningstung behandling, tilrettelægges man 2. linjebehandlingen efter patientens individuelle muligheder og ønsker.

12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

Ligestillede regimer i 1. linje

Ligestillede regimer til patienter med RAS wt i gruppe 1 og 2.	Ligestillede doser af de biologiske lægemidler
FOLFIRI + cetuximab	400 mg/m ² , efterfulgt af ugentlige doser på 250 mg/m ²
FOLFIRI + panitumumab	6 mg/kg en gang hver 2. uge

Behandlingsvarighed

Vægt- eller overfladebaseret dosering

Alle nævnte biologiske lægemidler doseres med udgangspunkt i patientens legemsvægt eller -overflade som angivet i tabellerne ovenfor.

Legemsoverfladen udregnes efter Du Bois' metode:

- Legemsoverflade (m²) = 0,007184 x Vægt (kg)^{0,425} x Højde (cm)^{0,725}

Danskere vejer i gennemsnit 75,6 kg og er i gennemsnit 173 cm høje³. Den gennemsnitlige legemsoverflade er således 1,89 m².

Sammenligningsvolumenen

Biologisk lægemiddel	Sammenligningsvolumen 1. linje (svarende til 6 måneders behandling)
cetuximab	12.569 mg
panitumumab	5.893 mg

Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation

Når konklusionerne vedr. lægemidlerne skal implementeres i lægemiddelrekommandationen sker det efter følgende principper:

Konkrete lægemidler og produkter placeres i lægemiddelrekommandationen på baggrund af de vilkår, som sygehusapotekerne køber ind under.

Sammenligningen i dette konkrete tilfælde vedrører udelukkende de biologiske lægemidler, der indgår i de regimer, som er vurderet ligestillede.

³ "Ugens tal" uge 48, 2007, Statens Institut for Folkesundhed

13 Kriterier for igangsætning af behandling

Patienter med metastaserende KRC med performance status (PS) 0-2 og med tilstrækkelig knoglemarv og organfunktion bliver tilbudt medicinsk 1. linjebehandling som beskrevet ovenfor. 2. linjebehandling bliver tilbudt, når samme patientgruppe har progression.

Generelt tilråder man 1. linjebehandling i 6 måneder, med mindre man vælger en strategi med vedligeholdelsesbehandling og genstart af kombinationsbehandling umiddelbart ved progression. I 2. linje er den gennemsnitlige behandlingsvarighed typisk 4 måneder.

14 Monitorering af effekt og bivirkninger

Effekten monitoreres ved løbende billeddiagnostiske undersøgelser. Bivirkninger vurderes løbende og ved start af hver behandlingsserie.

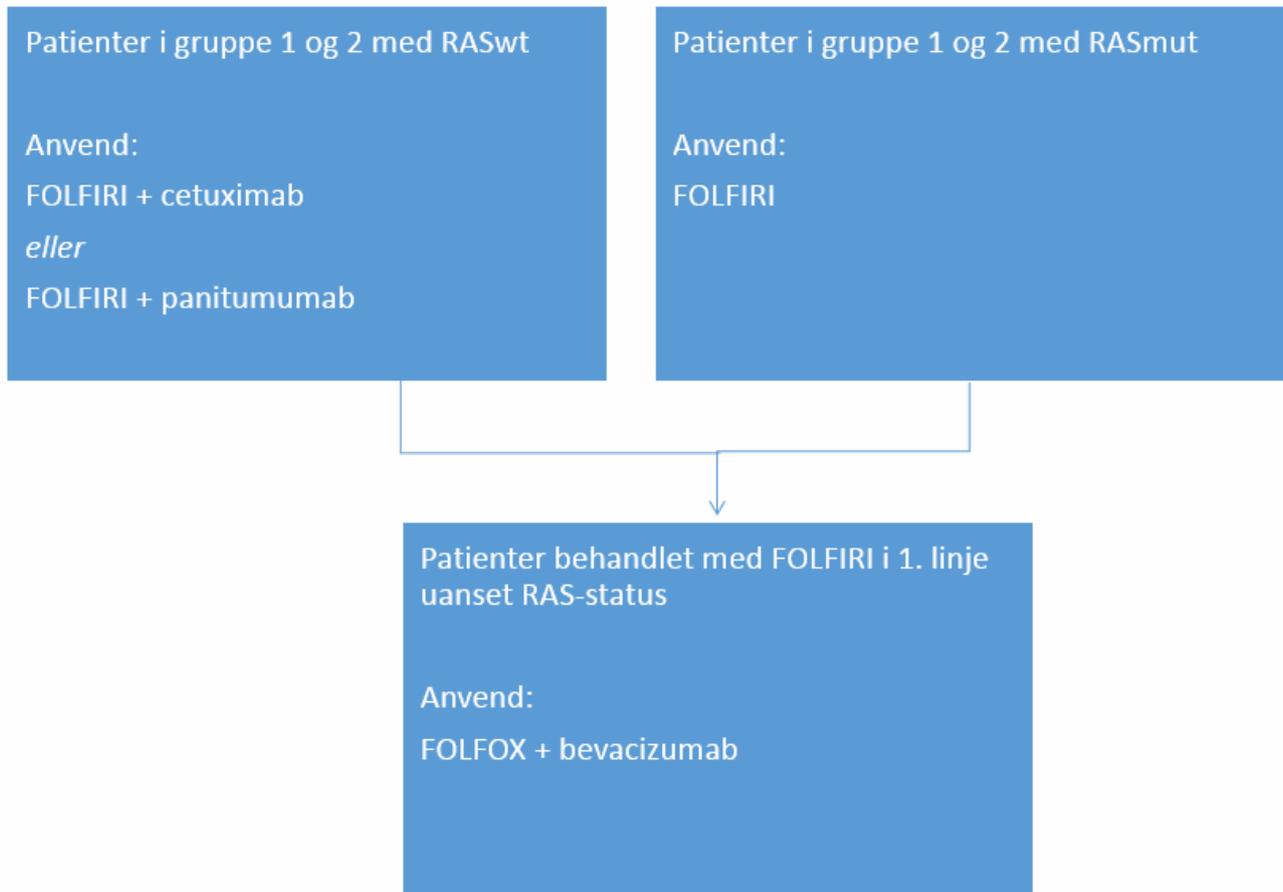
15 Kriterier for skift af behandling

Behandlingen ændres eller seponeres ved progressiv sygdom eller uacceptabel toksicitet.

16 Kriterier for seponering af behandling

Behandlingen ændres eller seponeres ved progressiv sygdom eller uacceptabel toksicitet.

17 Algoritme



18 Monitorering af lægemiddelforbruget

Der vil blive foretaget kvartalsvise opfølgninger af forbruget af de nævnte lægemidler fordelt på regioner.

19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet

Det anbefales, at der sker en ny vurdering senest tre år efter godkendelse af dette notat. Notatet kan desuden opdateres tidligere, hvis der bliver publiceret resultater, som har væsentlig indflydelse på anvendelsen af lægemidlerne inden for terapiområdet, og hvis relevante nye lægemidler eller regimer bliver godkendt.

20 Referencer

1. DCCG Årsrapport 2014.
2. DCCG Retningslinjer for diagnostik og behandling af kolorektalcancer - Behandling af metastaserende kolorektalcancer (mKRC).
3. Sorbye H, Pfeiffer P, Cavalli-Bjorkman N, Qvortrup C, Holsen MH, Wentzel-Larsen T, et al. Clinical trial enrollment, patient characteristics, and survival differences in prospectively registered metastatic colorectal cancer patients. *Cancer*. 2009 Oct 15;115(20):4679-87.
4. Waddell T. Targeting EGFR in colorectal cancer: beyond KRAS exon 2. *Lancet Oncol*. 2014 May;15(6):540-1.
5. Taberero J, Pfeiffer P, Cervantes A. Administration of cetuximab every 2 weeks in the treatment of metastatic colorectal cancer: an effective, more convenient alternative to weekly administration? *Oncologist*. 2008 Feb;13(2):113-9.
6. Taberero J, Ciardiello F, Rivera F, Rodriguez-Braun E, Ramos FJ, Martinelli E, et al. Cetuximab administered once every second week to patients with metastatic colorectal cancer: a two-part pharmacokinetic/pharmacodynamic phase I dose-escalation study. *Ann Oncol*. 2010 Jul;21(7):1537-45.
7. Pfeiffer P, Nielsen D, Bjerregaard J, Qvortrup C, Yilmaz M, Jensen B. Biweekly cetuximab and irinotecan as third-line therapy in patients with advanced colorectal cancer after failure to irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil. *Ann Oncol*. 2008 Jun;19(6):1141-5.
8. EMA produktresumé: Avastin koncentrat til infusionsvæske, opløsning, senest opdateret 22. oktober 2015.
9. EMA produktresumé: Erbitux infusionsvæske, opløsning, senest opdateret 05. december.
10. EMA produktresumé: Vectibix koncentrat til infusionsvæske, opløsning, senest opdateret 29. april 2015.
11. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D, ESMO Guidelines Working Group. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii1-9.
12. Lang I, Kohne CH, Folprecht G, Rougier P, Curran D, Hitre E, et al. Quality of life analysis in patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer treated first-line with cetuximab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin. *Eur J Cancer*. 2013 Jan;49(2):439-48.
13. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, 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 Apr 20;26(12):2006-12.
14. Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2004 Jan 15;22(2):229-37.
15. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Ocvirk J, Shin DB, 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 Oct;14(11):1077-85.

16. Tebbutt NC, Wilson K, GebSKI VJ, Cummins MM, Zannino D, van Hazel GA, 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 Jul 1;28(19):3191-8.
17. Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht JR, 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 Jun 1;23(16):3697-705.
18. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, 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 Jan 1;21(1):60-5.
19. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, 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 Apr 20;26(12):2013-9.
20. Passardi A, Nanni O, Tassinari D, Turci D, Cavanna L, Fontana 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 Jun;26(6):1201-7.
21. Guan ZZ, Xu JM, Luo RC, Feng FY, Wang LW, Shen L, 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 Oct;30(10):682-9.
22. Stathopoulos GP, Batziou C, Trafalis D, Koutantos J, Batzios S, Stathopoulos J, et al. Treatment of colorectal cancer with and without bevacizumab: a phase III study. *Oncology.* 2010;78(5-6):376-81.
23. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004 Jun 3;350(23):2335-42.
24. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, et al. Randomized controlled trial of reduced-dose bolus fluorouracil plus leucovorin and irinotecan or infused fluorouracil plus leucovorin and oxaliplatin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: a North American Intergroup Trial. *J Clin Oncol.* 2006 Jul 20;24(21):3347-53.
25. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Apr 1;26(10):1626-34.
26. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2008 Oct 23;359(17):1757-65.
27. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009 Apr 2;360(14):1408-17.
28. Van Cutsem E, Kohne CH, Lang I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol.* 2011 May 20;29(15):2011-9.
29. Van Cutsem E, Lenz HJ, Kohne CH, Heinemann V, Tejpar S, Melezinek I, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2015 Mar 1;33(7):692-700.

30. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Feb 10;27(5):663-71.
31. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, de Braud F, Schuch G, Zube A, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol*. 2011 Jul;22(7):1535-46.
32. Bokemeyer C, Kohne CH, Ciardiello F, Lenz HJ, Heinemann V, Klinkhardt U, et al. FOLFOX4 plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2015 Jul;51(10):1243-52.
33. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, 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 Jun 18;377(9783):2103-14.
34. Ye LC, Liu TS, Ren L, Wei Y, Zhu DX, Zai SY, et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *J Clin Oncol*. 2013 Jun 1;31(16):1931-8.
35. Tveit KM, Guren T, Glimelius B, Pfeiffer P, Sorbye H, Pylhonen S, 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 May 20;30(15):1755-62.
36. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, 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 Nov 1;28(31):4697-705.
37. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2013 Sep 12;369(11):1023-34.
38. Kennecke H, Chen L, Blanke CD, Cheung WY, Schaff K, Speers C. Panitumumab monotherapy compared with cetuximab and irinotecan combination therapy in patients with previously treated KRAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Curr Oncol*. 2013 Dec;20(6):326-32.
39. Price TJ, Peeters M, Kim TW, Li J, Cascinu S, Ruff P, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2014 May;15(6):569-79.
40. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, Polyzos A, Ziras N, Athanasiadis A, 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 Mar 27;94(6):798-805.
41. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, 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 May 1;25(13):1670-6.
42. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, Lonardi S, Zagonel V, Salvatore L, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2014 Oct 23;371(17):1609-18.

43. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S, 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 Oct;16(13):1306-15.
44. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, Fasola G, Canon JL, Hecht JR, 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 Jul 20;32(21):2240-7.
45. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Sep;15(10):1065-75.
46. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol.* 2007 Apr 20;25(12):1539-44.
47. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008 May 10;26(14):2311-9.
48. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, 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 Nov 1;28(31):4706-13.
49. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, et al. Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI {+/-} panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2014 Jan;25(1):107-16.
50. Seymour MT, Brown SR, Middleton G, Maughan T, Richman S, Gwyther S, et al. Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial. *Lancet Oncol.* 2013 Jul;14(8):749-59.
51. www.produktresume.dk: Calciumfolinat "Ebewe" injektions- og infusionsvæske, opløsning, senest opdateret 05. september 2011.
52. www.produktresume.dk: Fluorouracil "Hospira" injektionsvæske, opløsning, senest opdateret 25. marts 2015.
53. www.produktresume.dk: Irinotecanhydrochloridtrihydrat, "Irinokabi", koncentrat til infusionsvæske, opløsning, senest opdateret 12. maj 2014.
54. www.produktresume.dk: Oxaliplatin "Accord" koncentrat til infusionsvæske, opløsning, senest opdateret 23. juli 2013.
55. EMA produktresume: Xeloda, filmovertrukne tabletter, senest opdateret 24. september 2011.
56. Primrose J, Falk S, Finch-Jones M, Valle J, O'Reilly D, Siriwardena A, et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014 May;15(6):601-11.

21 Fagudvalgets sammensætning

Fagudvalgets sammensætning	<p>Formand Jim Stenfatt Larsen, overlæge Dansk Selskab for Klinisk Onkologi (DSKO)</p> <p>Mette Karen Yilmaz, overlæge Region Nord</p> <p>Anni Ravnsbæk Jensen, ledende overlæge, ph.d. Region Midt</p> <p>Per Pfeiffer, professor, overlæge, ph.d. Region Syd</p> <p>Mads Nordahl Svendsen, ledende overlæge, ph.d. Region Sjælland</p> <p>Lone Nørgård Petersen, overlæge, ph.d. Region H</p> <p>Finn Ole Larsen, overlæge Dansk Colorectal Cancer Gruppe (DCCG)</p> <p>Jesper Sonne, overlæge, dr.med. Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)</p> <p>Solvej Wandy Pedersen, klinisk farmaceut Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)</p>
-----------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

22 Ændringslog

Version	Dato	Ændring
1.0	Februar 2014	Første version godkendt.
1.1	Februar 2014	Korrigeret 1. linje i afsnit 7
2.0	April 2016	Dette er RADS' 2. vurdering af terapiområdet

23 Bilagsoversigt

Bilag 1: Litteratursøgning og -flow

Bilag 2: Lægemedelhåndtering – fordele og ulemper

Bilag 3: Resultater på effektmål samt bivirkningsoversigter

Bilag 1 – litteratursøgning og -flow

Søgestreng(e):

bevacizumab

Search ("Colorectal Neoplasms"[Mesh]) AND "bevacizumab" [Supplementary Concept]

Filters: Randomized Controlled Trial; Meta-Analysis; Publication date from 2000/01/01 to 2015/12/31

cetuximab

Search ("Colorectal Neoplasms"[Mesh]) AND "cetuximab" [Supplementary Concept]

Filters: Randomized Controlled Trial; Meta-Analysis; Publication date from 2000/01/01 to 2015/12/31

panitumumab

Search ("Colorectal Neoplasms"[Mesh]) AND "panitumumab" [Supplementary Concept]

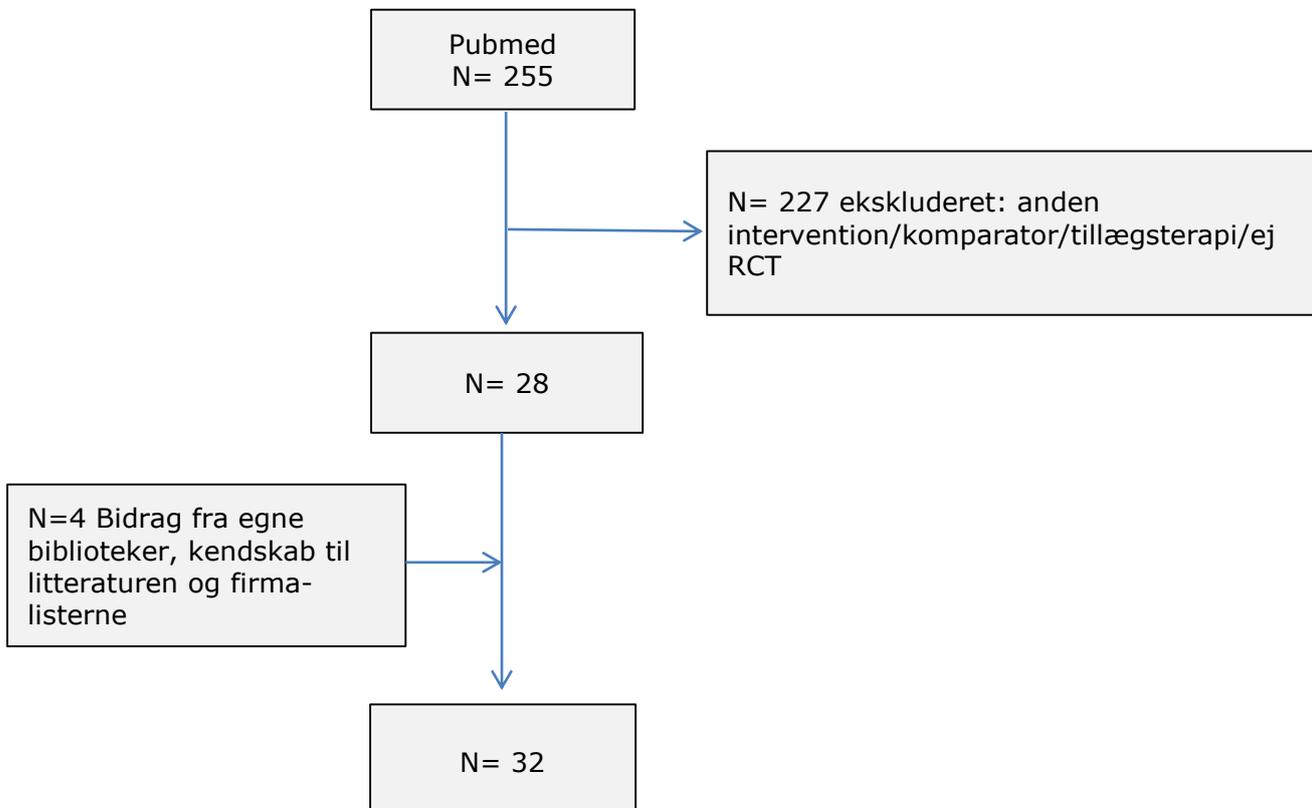
Filters: Randomized Controlled Trial; Meta-Analysis; Publication date from 2000/01/01 to 2015/12/31

FOLFOXIRI

Search ("Colorectal Neoplasms"[Mesh]) AND "folfoxiri"

Filters: Meta-Analysis; Randomized Controlled Trial; Publication date from 2000/01/01 to 2015/12/31

Flow:



Bilag 2 – Lægemiddelhåndtering – fordele og ulemper

Lægemidler – fordele og ulemper			
	Bevacizumab	Cetuximab	Panitumumab
Administrationsvej	I.V.	I.V.	I.V.
Administration	<p>Initialdosis skal gives over 90 minutter som intravenøs infusion.</p> <p>Hvis den første infusion tolereres godt, kan den næste infusion gives over 60 minutter.</p> <p>Hvis infusionen over 60 minutter tolereres godt, kan alle efterfølgende infusioner gives over 30 minutter.</p> <p>Bør ikke administreres som intravenøs støddosis eller som bolus.</p> <p>Klinisk praksis: 10-15 min</p>	<p>Tæt overvågning (kræver flere ressourcer)</p> <p>Erbitux 5 mg/ml gives intravenøst.</p> <p>Initialdosis bør gives langsomt, og infusionshastigheden må ikke overstige 5 mg/min. Den anbefalede infusionstid er 120 minutter.</p> <p>For de følgende ugentlige doser er den anbefalede infusionstid 60 minutter. Infusionshastigheden må ikke overstige 10 mg/min.</p> <p>Klinisk praksis: 90 min</p>	<p>Vectibix skal indgives som en intravenøs infusion via en infusionspumpe med et indbygget lavt proteinbindende 0,2 eller 0,22 µm integreret filter gennem en perifer slange eller et indlagt kateter. Den anbefalede infusionstid er ca. 60 min. Hvis den første infusion tåles, kan de efterfølgende infusioner indgives over 30 til 60 minutter.</p> <p>Doser, der er højere end 1.000 mg, bør infunderes over ca. 90 minutter</p> <p>Klinisk praksis: 60 min</p>
Lægemiddelform og styrke	Koncentrat til infusionsvæske, opløsning 25 mg/ml	Infusionsvæske, opløsning 5 mg/ml Lavere styrke (x4/5) og der skal derfor trækkes mere væske op. Den er desuden meget adhæsiv.	Koncentrat til infusionsvæske, opløsning 20 mg/ml
Produktion/færdigtberedning	<p>Den nødvendige mængde bevacizumab skal udtages og fortyndes til det ønskede administrationsvolumen med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning til injektion. Koncentrationen af den endelige bevacizumab-opløsning skal ligge inden for følgende grænser: 1,4 mg/ml-16,5 mg/ml.</p> <p>I fleste tilfælde kan den nødvendige mængde Avastin blive fortyndet med 0,9 % natriumchlorid opløsning til injektion op til 100 ml (total volume).</p>	<p>Tag en infusionspose af passende størrelse med steril natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) opløsning. Beregn den nødvendige mængde Erbitux. Udtag en tilstrækkelig mængde af natriumchloridopløsningen fra infusionsposen ved hjælp af en egnet steril sprøjte med en kanyle af passende størrelse. Træk den nødvendige mængde Erbitux op fra et hætteglas. Overfør Erbitux til den klargjorte infusionspose. Gentag proceduren, til den beregnede mængde er nået.</p>	<p>Vectibix er kun beregnet til engangsbrug. Vectibix skal fortyndes med 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorid injektionsvæske vha. aseptisk teknik. Hætteglasset må ikke rystes eller bevæges for meget. Udtag den nødvendige mængde Vectibix til en dosis på 6 mg/kg. Fortynd i en samlet mængde på 100 ml dvs. inkl. udtag af NaCl. Den endelige koncentration bør ikke overskride 10 mg/ml. Doser, der er højere end 1.000 mg, skal fortyndes i en 150 ml 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorid injektionsvæske. Den fortyndede opløsning skal blandes ved forsigtigt at vende den om. Den må ikke rystes.</p>

	Bevacizumab	Cetuximab	Panitumumab
Holdbarhed og opbevaring efter fortynding	<p>Der er dokumenteret kemisk og fysisk holdbarhed før anvendelsen i 48 timer ved 2 °C til 30 °C i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning til injektion. Fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet anvendes øjeblikkelig. Hvis det ikke anvendes øjeblikkelig, er holdbarheden normalt ikke længere end 24 timer ved 2 °C – 8 °C, med mindre opløsningen har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske omstændigheder.</p> <p>Klinisk praksis: 24 timer stuetemp.</p>	<p>Den kemiske og fysiske stabilitet under brugen af Erbitux 5 mg/ml er påvist i 48 timer ved 25°C, hvis opløsningen forberedes som beskrevet i pkt. 6.6. Erbitux indeholder ikke noget antimikrobielt konserveringsmiddel eller bakteriehæmmende stof. Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes omgående efter åbningen. Hvis det ikke anvendes omgående overstiger holdbarheden normalt ikke 24 timer ved 2 til 8°C, med mindre pakningen er åbnet under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.</p> <p>Klinisk praksis: 24 timer stuetemp.</p>	<p>Vectibix indeholder ikke noget antimikrobielt konserveringsmiddel eller bakteriehæmmende stof. Efter fortynding skal lægemidlet anvendes straks. Hvis opløsningen ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold før anvendelse brugerens ansvar, og opbevaringstiden må ikke overstige 24 timer ved 2 °C-8 °C. Den fortyndede infusionsvæske må ikke nedfryses.</p> <p>Klinisk praksis: 24 timer på køl.</p>
Dosering	<p>Administreres enten som 5 mg/kg eller 10 mg/kg legemsvægt en gang hver 2. uge eller som 7,5 mg/kg eller 15 mg/kg legemsvægt en gang hver 3. uge.</p>	<p>Ved alle indikationer indgives Erbitux en gang ugentligt.</p> <p>Baseret på en række farmakokinetiske og kliniske studier er gængs klinisk praksis dog, at cetuximab administreres i dobbelt dosis hver 2. uge over 60 min. (initialdosis dog over 120 min) og umiddelbart efter gives kemoterapi.</p>	<p>Den anbefalede dosis Vectibix er 6 mg/kg legemsvægt indgivet én gang hver anden uge.</p>

Lægemidler – fordele og ulemper				
	5-fluorouracil	Irinotecan	Oxaliplatin	Folininsyre
Administrationsvej	I.V.	I.V.	I.V.	I.V.
Administration	Klinisk praksis: Indløbstid 10 min (46 timer via pumpe)	Intravenøs infusion af 30-90 minutters varighed, efterfulgt af infusion med folininsyre og 5-fluorouracil. Klinisk praksis: indløbstid 30 min	Skal infunderes via en perifer vene eller et centralvenekateter over 2 til 6 timer. Infusion af oxaliplatin skal altid ske forud for administration af 5-fluorouracil. Klinisk praksis: indløbstid 30 min (ved CAPOX). Derudover 30 min /120 min	SPC: Ugentlige regimer: Calciumfolinat 20 mg/m ² givet som bolusinjektion eller 200-500 mg/m ² ved infusion over 2 timer. Klinisk praksis: indløbstid 120 min
Produktion/færdigtilberedning	Klinisk praksis: Infusionsbeholder: 100 ml Glucose 50/100 ml NaCl Sprøjte m spiros Pumpe (FOLFusor) (kun NaCl)	Klinisk praksis: Irinotecan er udelukkende beregnet til intravenøs infusion efter fortynding i de anbefalede fortyndere, enten 0,9 % natriumklorid-opløsning til infusion eller 5 % glukoseopløsning til infusion. Udtræk aseptisk den nødvendige mængde irinotecan fra hætteglasset med en kalibreret sprøjte, og injicer det i en 250 ml infusionspose eller flaske. Infusionen skal blandes omhyggeligt ved at rotere beholderen i hånden.	Klinisk praksis: Oxaliplatin fortyndet i 250 til 500 ml 5 % glukoseopløsning til en koncentration på ikke under 0,2 mg/ml	Klinisk praksis: Glucose 50 mg/ml 250 ml (med udtræk af 50 ml, dette skal gøres for alle styrker fremadrettet), høje doser i 500 ml.
Holdbarhed og opbevaring efter fortynding	Klinisk praksis: 24 timer stuetemp. (12 timer sprøjte m spiros) (72 timer i pumpe)	Kemisk og fysisk brugsstabilitet for lægemidlet efter fortynding i de anbefalede infusionsvæsker (se pkt. 6.6) er påvist i 24 timer ved 15-25° C og i 48 timer ved 2-8° C. Klinisk praksis: 24 timer stuetemp.	Efter fortynding i 5 % glukoseopløsning er kemisk og fysisk brugsstabilitet påvist i op til 48 timer ved temperaturer på 2-8 °C og i 24 timer ved +25 °C. Klinisk praksis: 24 timer stuetemp.	Kemisk og fysisk stabilitet under brug er påvist i glucose 5%-infusionsvæske i 24 timer ved temperaturer under 25°C. Klinisk praksis: 24 timer stuetemp.

	5-fluorouracil	Irinotecan	Oxaliplatin	Folininsyre
Dosering	Individuelt iht. SPC	Irinotecan plus 5FU/FA i et regime med behandling hver 2. uge: Den anbefalede dosis irinotecanhydrochloridtrihydrat er 180 mg/m ² , administreret 1 gang hver 2. uge	Den anbefalede dosis oxaliplatin til behandling af metastatisk colorektalcancer er intravenøs indgift af 85 mg/m ² hver anden uge.	Ugentlige regimer: Calciumfolinat 20 mg/m ² givet som bolusinjektion eller 200-500 mg/m ² ved infusion, plus 500 mg/m ² 5-fluorouracil som en intravenøs bolusinjektion givet midtvejs under eller ved afslutningen af calciumfolinat infusionen.

Bilag 3 - Resultater på effektmål samt bivirkningsoversigter

Tabel 1. Doubletkemoterapi vs anden doubletkemoterapi i 1. linje

Forfatter tidsskrift, år (primært effektmål) (reference)	Regime	Antal (n)	RR (%)	Median PFS (måneder) (95 % CI)	Median OS (måneder) (95 % CI)
Tournigand et al JCO 2004 (PFS) (14)	FOLFIRI	109	56	8,5	21,5
	FOLFOX	111	54	8,0	20,6
	Odds ratio / Hazard ratio (95 % CI)			OR NA (n.s)	HR NA (p=0,26)
Cassidy et al JCO 2008 (PFS) (13)	FOLFOX	1017	48	8,5	19,6
	XELOX	1017	47	8,0	19,8
	Odds ratio / Hazard ratio (95 % CI)			OR 0,94 (97.5 % CI 0,75 til 1,15)	HR 1,04 (97.5 % CI 0,93 til 1,16)

Tabel 2. Monokemoterapi vs monokemoterapi + bevacizumab i 1. Linje

Forfatter tidsskrift, år (primær effektmål) [reference]	Regime	Antal (n)	RR (%)	Median PFS (måned) (95 % CI)	Median OS (måned) (95 % CI)
AVF0780 Kabbinavar et al JCO 2003 (PFS) (18)	5-FU	36	17	5,2	13,8
	5-FU + Bev	35	40*	9,0*	21,5
	Odds ratio / Hazard ratio (95 % CI)			OR NA (p=0,29)	HR 0,46 (p=0,005)
AVF2192 Kabbinavar et al JCO 2005 (OS) (17)	5-FU	104	15	5,5	12,9
	5-FU + Bev	105	26	9,2*	16,6
	Odds ratio / Hazard ratio (95 % CI)			OR NA (p=0,55)	HR 0,50 (CI 0,34 til 0,73)
AGITG MAX Tebutt et al JCO 2010 (PFS) (16)	Capecitabin	156	30,3	5,7	18,9
	Capecitabin + Bev	157	38,1	8,5*	18,9
	Odds ratio / Hazard ratio (95 % CI)			OR NA (p=0,16)	HR 0,63 (CI 0,50 til 0,79)
AVEX Cunningham et al Lancet Oncol 2013 (PFS) (15)	Capecitabin	140	10	5,1	16,8
	Capecitabin + Bev	140	19*	9,1*	20,7
	Odds ratio / Hazard ratio (95 % CI)			(p<0,001)	HR 0,53 (CI 0,41 til 0,69)

Tabel 3. Doubletkemo vs doubletkemo + bevacizumab i 1. linje

Forfatter tidsskrift, år (primær effektmål) [reference]	Regime	Antal (n)	RR (%)	Median PFS (måned) (95 % CI)	Median OS (måned) (95 % CI)
AVF2107 Hurwitz et al NEJM 2004 (OS) (23)	IFL	411	35	6,2	15,6
	IFL + Bevacizumab	402	45*	10,6*	20,3*
	Odds ratio / Hazard ratio (95 % CI)			OR NA	HR 0,54 (CI NA)
ARTIST Guan et al Chin J Cancer 2011 (PFS) (21)	IFL	64	17	4,2	13,4
	IFL + Bevacizumab	139	35*	8,3*	18,7*
	Odds ratio / Hazard ratio (95 % CI)			OR NA	HR 0,44 (CI 0,31 til 0,63)
Stathopoulos et al Oncology 2010 (OS) (22)	"Iri-kombi"	108	35,2	NA	25
	"Iri-kombi" + Bevacizumab	114	36,8	NA	22
	Odds ratio / Hazard ratio (95 % CI)			OR NA	
NO16966 Saltz et al JCO 2008 (PFS) (19)	FOLFOX/CAPOX	701	49	8,0	19,9
	FOLFOX/CAPOX + Bevacizumab	699	47	9,4*	21,3
	Odds ratio / Hazard ratio (95 % CI)			OR 0,90 (97.5 % CI 0,71 til 1,14)	HR 0,83 (97.5 % CI 0,72 til 0,95)

Forfatter tidsskrift, år (primær effektmål) [reference]	Regime	Antal (n)	RR (%)	Median PFS (måned) (95 % CI)	Median OS (måned) (95 % CI)	
	FOLFOX	351	NA	8,6	20,3	
	FOLFOX + Bevacizumab	349	NA	9,4	21,2	
	Odds ratio / Hazard ratio (95 % CI)				HR 0,89 (97.5 % CI 0,73 til 1,08)	HR 0,94 (97.5% CI 0,75 til 1,16)
	XELOX	350	NA	7,4	19,2	
	XELOX + Bevacizumab	350	NA	9,3*	21,4	
	Odds ratio / Hazard ratio (95 % CI)				HR 0,77 (97.5 % CI 0,63 til 0,94)	HR 0,84 (97.5% CI 0,68 til 1,04)
<i>ITACa</i> Passardi et al Ann Oncol 2015 (OS) (20)	FOLFOX/FOLFIRI	194	50,0	8,4	21,3	
	FOLFOX/FOLFIRI + Bevacizumab	176	50,6	9,6	20,8	
	Odds ratio / Hazard ratio (95 % CI)			OR NA (p=0,865)	HR 0,86 (CI 0,70 til 1,07)	HR 1,13 (CI 0,89 til 1,43)

Tabel 4. Doubletkemoterapi vs doubletkemoterapi + cetuximab i 1. linje

Forfatter tidsskrift, år (primær effektmål) [reference]	Regime	Antal (n)	RR (%)	Median PFS (måned) (95 % CI)	Median OS (måned) (95 % CI)	
CRYSTAL van Cutsem et al NEJM 2009 & JCO 2011 (PFS) (27, 28)	ITT	FOLFIRI	599	38,7	8,0	18,6
		FOLFIRI + Cetuximab	599	46,9*	8,9*	19,9*
	Odds ratio / Hazard ratio (95 % CI)			OR 1,403 (CI 1,115 til 1,766)	HR 0,851 (CI 0,726 til 0,998)	HR 0,878 (CI 0,774 til 0,995)
	KRAS wildtype	FOLFIRI	350	39,7	8,4	20,0
		FOLFIRI + Cetuximab	316	57,3*	9,9*	23,5*
	Odds ratio / Hazard ratio (95 % CI)			OR 2,069 (CI 1,525 til 2,826)	HR 0,696 (CI 0,558 til 0,867)	HR 0,796 (CI 0,670 til 0,946)
CRYSTAL van Cutsem et al JCO 2015 (PFS) (29)	RAS Wildtype	FOLFIRI	189	38,6	8,4	20,2
		FOLFIRI + Cetuximab	178	66,3*	11,4*	28,4*
	Odds ratio / Hazard ratio (95 % CI)			OR 3,11 (CI 2,03 til 4,78)	HR 0,56 (CI 0,41 til 0,76)	HR 0,69 (CI 0,54 til 0,88)
OPUS Bokemeyer et al. JCO 2009 & Ann Oncol 2011 (RR) (30, 31)	ITT	FOLFOX	168	36,0	7,2	18,0
		FOLFOX + Cetuximab	169	46,0	7,2	18,3
	Odds ratio / Hazard ratio (95 % CI)			OR 1,516 (CI 0,975 til 2,355)	HR 0,931 (CI 0,705 til 1,230)	HR 1,015 (CI 0,791 til 1,303)

Forfatter tidsskrift, år (primær effektmål) [reference]	Regime	Antal (n)	RR (%)	Median PFS (måned) (95 % CI)	Median OS (måned) (95 % CI)	
	KRAS Wildtype	FOLFOX	97	34	7,2	18,5
		FOLFOX + Cetuximab	82	57*	8,3*	22,8
	Odds ratio / Hazard ratio (95 % CI)			OR 2,551 (CI 1,380 til 4,717)	HR 0,567 (CI 0,375 til 0,856)	HR 0,855 (CI 0,599 til 1,219)
OPUS Bokemeyer et al. EJC 2015 (RR) (32)	RAS Wildtype	FOLFOX	49	29	5,8	17,8
		FOLFOX + Cetuximab	38	58*	12	19,8
	Odds ratio / Hazard ratio (95 % CI)			OR 3,33 (CI 1,36 til 8,17)	HR 0,53 (CI 0,27 til 1,04)	HR 0,94 (CI 0,56 til 1,56)
COIN Maughan et al. Lancet 2011 (OS) (33)	ITT	FOLFOX el CAPOX	815	NA	8,1	15,8
		FOLFOX el CAPOX + Cetuximab	815	NA	7,9	15,3
	Odds ratio / Hazard ratio (95 % CI)				HR 0,98 (CI 0,89 til 1,09)	HR 1,01 (CI 0,90 til 1,13)
	KRAS Wildtype	FOLFOX el CAPOX	367	57	8,6	17,9
		FOLFOX el CAPOX + Cetuximab	362	64*	8,6	17,0
Odds ratio / Hazard ratio (95 % CI)			OR 1,35 (CI 1,00 til 1,82)	HR 0,96 (CI 0,82 til 1,12)	HR 1,04 (CI 0,87 til 1,23)	

Forfatter tidsskrift, år (primær effektmål) [reference]	Regime	Antal (n)	RR (%)	Median PFS (måned) (95 % CI)	Median OS (måned) (95 % CI)	
	KRAS Wildtype	FOLFOX	127	NA	9,2	NA
		FOLFOX + Cetuximab	117	NA	9,0	NA
	Odds ratio / Hazard ratio (95 % CI)				HR 0,77 (CI 0,59 til 1,01)	
	KRAS Wildtype	CAPOX	240	NA	8,0	NA
		CAPOX + Cetuximab	245	NA	8,4	NA
Odds ratio / Hazard ratio (95 % CI)				HR 1,06 (CI 0,88 til 1,28)		
<i>NORDIC VII</i> Tveit et al. JCO 2012 (PFS) (35)	ITT	FLOX	185	41	7,9	20,4
		FLOX + Cetuximab	194	49	8,3	19,7
	Odds ratio / Hazard ratio (95 % CI)			OR 1,35 (CI 0,90 til 2,02)	HR 0,89 (CI 0,72 til 1,11)	HR 1,06 (CI 0,83 til 1,35)
	KRAS Wildtype	FLOX	97	47	8,7	22,0
		FLOX + Cetuximab	97	46	7,9	20,1
Odds ratio / Hazard ratio (95 % CI)			OR 0,96 (CI 0,55 til 1,69)	HR 1,07 (CI 0,79 til 1,45)	HR 1,14 (CI 0,80 til 1,61)	

Forfatter tidsskrift, år (primær effektmål) [reference]	Regime	Antal (n)	RR (%)	Median PFS (måned) (95 % CI)	Median OS (måned) (95 % CI)	
Ye et al JCO 2013 (resektabilitet) (34)	ITT KRAS Wildtype	FOLFOX el FOLFIRI	68	29,4	5,8	21,0
		FOLFOX el FOLFIRI + Cetuximab	70	57,1*	10,2*	30,9*
	Odds ratio / Hazard ratio (95 % CI)			OR NA (p=0,001)	HR 0,60 (CI 0,41 til 0,87)	HR 0,54 (CI 0,33 til 0,89)
New EPOC Primrose et al Lancet Oncol 2014 (PFS) (56)	ITT KRAS Wildtype	FOLFOX el CAPOX	117	62	20,5	Not reached
		FOLFOX el CAPOX + Cetuximab	119	70	14,1*	39,1
	Odds ratio / Hazard ratio (95 % CI)			OR NA (p=0,59)	HR 1,48 (CI 1,04 til 2,12)	HR 1,49 (CI 0,86 til 2,60)

Tabel 5. Doubletkemoterapi vs doubletkemoterapi + panitumumab i 1. Linje

Forfatter tidsskrift, år (primær effektmål) [reference]	Regime	Antal (n)	RR (%)	Median PFS (måned) (95 % CI)	Median OS (måned) (95 % CI)	
<i>PRIME</i> Douillard al JCO 2010 (PFS) (36)	ITT	FOLFOX	590	NA	NA	NA
		FOLFOX + Panitumumab	593	NA	NA	NA
	Odds ratio / Hazard ratio (95 % CI)					
	KRAS Wildtype	FOLFOX	331	48	8,0	19,7
		FOLFOX + Panitumumab	325	55	9,6*	23,9
	Odds ratio / Hazard ratio (95 % CI)			OS 1,35 (p=0,068)	HR 0,80 (CI 0,66 til 0,97)	HR 0,83 (CI 0,67 til 1,02)
<i>PRIME</i> Douillard al NEJM 2013 (PFS) (37)	RAS Wildtype	FOLFOX	253	NA	7,9	20,2
		FOLFOX + Panitumumab	259	NA	10,1*	26,0*
	Odds ratio / Hazard ratio (95 % CI)				HR 0,72 (CI 0,58 til 0,90)	HR 0,78 (CI 0,62 til 0,99)

Tabel 6. Doubletkemoterapi + EGFR hæmmer vs. doubletkemoterapi + Bevacizumab i 1. Linje

Forfatter tidsskrift, år (primær effektmål) [reference]	Regime	Antal (n)	RR (%)	Median PFS (måned) (95 % CI)	Median OS (måned) (95 % CI)	
PEAK Schwartzberg et al JCO 2014 (PFS) (44)	ITT KRAS Wildtype	FOLFOX + Panitumumab	142	57,8	10,9	34,2*
		FOLFOX + Bevacizumab	143	53,5	10,1	24,3
	Odds ratio / Hazard ratio (95 % CI)			NA	HR 0,87 (CI 0,65 til 1,17)	HR 0,62 (CI 0,44 til 0,89)
	RAS Wildtype	FOLFOX + Panitumumab	88	63,6	13,0*	41,3
		FOLFOX + Bevacizumab	82	60,5	9,5	28,9
	Odds ratio / Hazard ratio (95 % CI)			NA	HR 0,65 (CI 0,44 til 0,96)	HR 0,63 (CI 0,39 til 1,02)
FIRE-3 Heinemann al Lancet Oncol 2014 (RR) (45)	ITT KRAS Wildtype	FOLFIRI + Cetuximab	297	62	10,0	28,7*
		FOLFIRI + Bevacizumab	295	58	10,3	25,0
	Odds ratio / Hazard ratio (95 % CI)			OR 1,18 (CI 0,85 til 1,64)	HR 1,06 (CI 0,88 til 1,26)	HR 0,77 (CI 0,62 til 0,96)
	RAS Wildtype	FOLFIRI + Cetuximab	171	65	10,4	33,1*
		FOLFIRI + Bevacizumab	171	60	10,2	25,6
	Odds ratio / Hazard ratio (95 % CI)			OR 1,28 (CI 0,83 til 1,99)	HR 0,93 (CI 0,74 til 1,17)	HR 0,70 (CI 0,53 til 0,92)

Tabel 7. Doubletkemoterapi vs. tripletkemoterapi i 1. Linje

Forfatter tidsskrift, år (primær effektmål) [reference]	Regime	Antal (n)	RR (%)	Median PFS (måned) (95 % CI)	Median OS (måned) (95 % CI)
Souglakos et al BJC 2006 (OS) (40)	FOLFIRI	146	34	6,9	19,5
	FOLFOXIRI	137	43	8,4	21,5
	Odds ratio / Hazard ratio (95 % CI)			OR NA (p=0,168)	HR 0.83 (CI 0.64 til 1.08)
Falcone et al JCO 2007 (RR) (41)	FOLFIRI	122	34	6,9	16,7
	FOLFOXIRI	122	60*	9,8*	22,6*
	Odds ratio / Hazard ratio (95 % CI)			OR NA (p<0,0001)	HR 0.63 (CI 0,47 til 0,81)
TRIBE Loupakis et al NEJM 2014 (PFS) (42)	FOLFIRI + Bevacizumab	256	53,1	9,7	25,8
	FOLFOXIRI + Bevacizumab	252	65,1*	12,1*	31,0
	Odds ratio / Hazard ratio (95 % CI)			OR 1,64 (CI 1,15 til 2,35)	HR 0,75 (CI 0,62 til 0,90)
TRIBE Cremolini et al Lancet Oncol 2015 (PFS) (43)	FOLFIRI + Bevacizumab	256	53	9,7	25,8
	FOLFOXIRI + Bevacizumab	252	65*	12,3*	29,8*
	Odds ratio / Hazard ratio (95 % CI)			OR 1,6 (p=0,006)	HR 0,77 (CI 0,65 til 0,93)

Table 8. Doubletchemoterapi vs. doubletkemo + biologisk lægemiddel i 2. Linje

Forfatter tidsskrift, år (primær effektmål) [reference]	Regime	Antal (n)	RR (%)	Median PFS (måned) (95 % CI)	Median OS (måned) (95 % CI)	
Bevacizumab i 2. linje						
<i>E3200</i> Giantonio et al JCO 2007 (OS) (46)	FOLFOX	286	9	4,7	10,8	
	FOLFOX + Bevacizumab	291	23*	7,3*	12,9*	
	Odds ratio / Hazard ratio (95 % CI)			OR NA (p<0,0001)	HR 0,61 (p<0,0001)	HR 0,75 (p=0,0011)
Cetuximab i 2. linje						
<i>EPIC</i> Sobrero et al JCO 2008 (OS) (47)	ITT	Irinotecan	650	4	2,6	10,0
		Irinotecan + Cetuximab	648	16*	4,0*	10,7
	Odds ratio / Hazard ratio (95 % CI)			OR NA (p<0,0001)	HR 0,69 (CI 0,62 til 0,78)	HR 0,98 (CI 0,85 til 1,11)
Panitumumab i 2. linje						
<i>20050181</i> Peeters et al. JCO 2010 (PFS & OS) (48)	ITT	FOLFIRI	595	NA	NA	NA
		FOLFIRI + Pan	591	NA	NA	NA
	Odds ratio / Hazard ratio (95 % CI)					

Forfatter tidsskrift, år (primær effektmål) [reference]	Regime	Antal (n)	RR (%)	Median PFS (måned) (95 % CI)	Median OS (måned) (95 % CI)	
	KRAS Wildtype	FOLFIRI	294	10	3,9	12,5
		FOLFIRI + Pan	303	35*	5,9*	14,5
	Odds ratio / Hazard ratio (95 % CI)			OR NA (p<0,0001)	HR 0,73 (CI 0,59 til 0,90)	HR 0,85 (CI 0,70 til 1,04)
20050181 Peeters et al. Ann Oncol 2014 (PFS & OS) (49)	KRAS Wildtype	FOLFIRI	294	9,8	4,9	12,5
		FOLFIRI + Pan	303	36,8*	6,7*	14,5
	Odds ratio / Hazard ratio (95 % CI)			OR 5,19 (CI 3,23 til 8,50)	HR 0,82 (CI 0,69 til 0,97)	HR 0,92 (CI 0,78 til 1,10)
PICCOLO Seymour et al Lancet Oncol 2013 (OS) (50)	KRAS Wildtype	Irinotecan	230	12	NA	10,9
		Irinotecan + Panitumumab	230	34*	NA	10,4
	Odds ratio / Hazard ratio (95 % CI)			OS 4,12 (CI 2,52 til 6,76)	HR 0,78 (CI 0,64 til 0,95)	HR 1,01 (CI 0,83 til 1,23)

Tabel 9. Bivirkningsprofil: FOLFIRI versus FOLFOX

Tourningand et al. JCO 2004; 22:229-237

	FOLFIRI (n=110)	FOLFOX6 (n=110)
Grade ≥3 AE	%	%
Neutropenia	24	44
Neurological	0	34
Diarrhea	14	11
Nausea	13	3
Vomiting	10	3
Mucositis	10	1
Febrile neutropenia	7	0
Fatigue	4	3
Anemia	3	3
Cutaneous	2	2
Thrombocytopenia	0	5
Alopecia	0	0

Tabel 10. Bivirkningsprofil: FOLFOX versus XELOX

Cassidy et al. JCO 2008; 26:2006-2012

	FOLFOX (n = 649)		XELOX (n = 655)	
NCI CTC Grade ≥3 AE	n	%	n	%
Any grade ≥3 AE	615	94,8	530	80,9
Neutropenia	279	43,0	45	6,9
Diarrhea	73	11,2	132	20,2
Fatigue	51	7,9	34	5,2
Thrombocytopenia	22	3,4	46	7,0
Hand-foot syndrome	8	1,2	40	6,1
Abdominal pain	25	3,9	36	5,5
Vomiting	28	4,3	34	5,2
Paresthesia	25	3,9	31	4,7
Nausea	33	5,1	30	4,6
Asthenia	23	3,5	28	4,3
Peripheral neuropathy	23	3,5	24	3,7
Anorexia	17	2,6	16	2,4
Constipation	15	2,3	9	1,4
Stomatitis	13	2,0	8	1,2
Pyrexia	9	1,4	6	0,9

Tabel 11. Bivirkningsprofil af bevacizumab i kombination med FOLFOX/CAPOX – NO16966 studiet

Saltz et al. JCO 2008; 26:2013-2019

	FOLFOX/CAPOX plus Bevacizumab (n = 694)		FOLFOX / CAPOX alone (n = 675)	
	n	%	n	%
Events leading to treatment discontinuation				
Any	207	30	141	21
Grade 3/4	145	21	101	15
Adverse events of special interest to bevacizumab	36	5	16	2
Grade 3/4				
Any adverse event	555	80	505	75
Adverse events of special interest to bevacizumab	111	16	57	8
Venous thromboembolic events	54	8	33	5
Hypertension	26	4	8	1
Bleeding	13	2	8	1
Arterial thromboembolic events*	12	2	7	1
Gastrointestinal perforations	4	1	2	1
Wound healing complications	1	1	2	1
Fistula/intra-abdominal abscess	6	1	-	-

Tabel 12. Bivirkningsprofil af cetuximab i kombination med FOLFIRI – CRYSTAL studiet

Van Cutsem et al. NEJM 2009; 360:1408

NCI CTC 2.0 Grade ≥ 3 AE	FOLFIRI plus Cetuximab (n = 600)		FOLFIRI alone (n = 602)		p =
	n	%	n	%	
Any grade ≥ 3 AE	476	79,3	367	61,0	< 0,001
Neutropenia	169	28,2	148	24,6	0,160
Diarrhea	94	15,7	63	10,5	0,008
Rash	49	8,2	0		< 0,001
Leukopenia	43	7,2	31	5,1	0,150
Fatigue	32	5,3	28	4,7	0,590
Dermatitis acneiform	32	5,3	0		< 0,001
Vomiting	28	4,7	30	5,0	0,800
All skin reactions	118	19,7	1	0,2	< 0,001
Acne-like rash	97	16,2	0		< 0,001
Infusion-related reaction	15	2,5	-	-	< 0,001

Tabel 13. Bivirkningsprofil af cetuximab i kombination med FOLFOX – OPUS studiet
Bokemeyer et al. JCO 2009; 27:663

NCI CTC 2.0 Grade ≥3 AE	FOLFOX4 plus Cetuximab (n = 170)		FOLFOX4 alone (n = 168)	
	n	%	n	%
Any grade ≥3 AE	129	76,0	117	70,0
Neutropenia	51	30,0	57	34,0
Rash	19	11,0	1	0,6
Diarrhea	14	8,0	12	7,0
Leukopenia	12	7,0	10	6,0
Trombocytopenia	7	4,0	4	2,0
Asthenia or fatigue	7	4,0	5	3,0
PPE	7	4,0	1	0,6
Sensory neuropathy	7	4,0	12	7,0
Anemia	6	4,0	4	2,0
Skin reactions	30	18,0	1	0,6
Infusion-related reaction	8	5,0	3	2,0

Table 14. Bivirkningsprofil af panitumumab i kombination med FOLFOX – PRIME studiet

Douillard et al. JCO 2010; 28:4697

NCI CTC 3.0 Grade ≥3 AE	FOLFOX4 plus panitumumab (n = 539)		FOLFOX4 alone (n = 545)	
	n	%	n	%
Any grade ≥3 AE	443	82,2	386	70,8
Neutropenia	217	40,3	237	43,5
Skin toxicity	182	33,8	10	1,8
Diarrhea	102	18,9	50	9,2
Neurologic toxicities	88	16,3	88	16,1
Hypokalemia	51	9,5	23	4,2
Fatigue	46	8,5	21	3,9
Mucositis	40	7,4	8	1,5
Hypomagnesemia	33	6,1	2	0,4
Pulmonary embolism	15	2,8	0	0,0
Paronychia	16	3,0	13	2,4
Febrile neutropenia	15	2,8	14	2,6
Infusion-related reaction (panitumumab)	2	0,4	0	0,0

Tabel 15. Bivirkningsprofil af panitumumab vs bevacizumab i PEAk studiet
Schwartzberg et al. JCO 2014; 32:2240

NCI CTC 3.0 Grade ≥3 AE	mFOLFOX6 plus panitumumab (n = 225)		FOLFOX6 plus bevacizumab (n = 219)	
	n	%	n	%
Skin disorders	73	32,4	3	1,4
Fatigue	25	11,1	20	9,1
Hypokalemia	22	9,8	13	5,9
Hypomagnesemia	17	7,6	0	0,0
Hypertension	0	0,0	16	7,3
Mucosal inflammation	16	7,1	4	1,8
Stomatitis	13	5,8	1	0,5
Decreased appetite	12	5,3	2	0,9
Dehydration	11	4,9	2	0,9
Weight loss	4	1,8	2	0,9
Paronychia	4	1,8	0	0,0
Nausea	3	1,3	1	0,5
Thrombocytopenia	3	1,3	0	0,0
Hypocalcemia	3	1,3	0	0,0
Pyrexia	1	0,4	1	0,5
Dysesthesia	0	0,0	4	1,8

Tabel 16. Bivirkningsprofil af cetuximab vs bevacizumab i FIRE-3 studiet
Heinemann et al. Lancet Oncol 2014; 15:1065

NCI CTC 3.0 Grade \geq 3 AE	FOLFIRI plus cetuximab (n = 296)		FOLFIRI plus bevacizumab (n = 295)	
	n	%	n	%
Any grade \geq 3 AE	211	71,0	188	64,0
Skin reaction	77	25,9	6	2,0
Haematotoxicity	73	24,6	62	21,0
Acneiform exanthema / rash	50	16,8	0	0,0
Diarrhoea	34	11,4	40	13,6
Infection	25	8,4	24	8,1
Hypokalaemia	22	7,4	9	3,1
Liver toxicity	21	7,1	19	6,4
Desquamation	20	6,7	2	0,7
Hypertonia	19	6,4	20	6,8
Paronychia	18	6,1	0	0,0
Thrombosis (any)	18	6,1	18	6,1
Pain	16	5,4	21	7,1
Thromboembolic event	15	5,1	17	5,8
Hypomagnesaemia	12	4,0	2	0,7
Inf-related allergic reaction	12	4,0	0	0,0
Stomatitis	11	3,7	12	4,1

Tabel 17. Bivirkningsprofil ved doubletkemoterapi vs tripletkemoterapi

	FOLFOXIRI		FOLFIRI			FOLFOXIRI + bevacizumab		FOLFIRI + Bevacizumab			
Souglakos et al BJC 2006; 94:798					Falcone et al JCO 2007; 25:1670						
	n =	130	146		n =	122	122	n =	250	254	
Grade ≥3 AE		%	%		Grade ≥3 AE	%	%		%	%	
Neutropenia		35,0	28,0		Neutropenia	50,0	0,8		Neutropenia	50,0	20,5
Alopecia		32,0	12,0		Diarrhea	17,2	11,5		Diarrhea	18,8	10,6
Diarrhea		27,7	10,9		Vomiting	6,6	0,8		Astenia	12,0	9,1
Febrile neutropenia		7,0	4,0		Nausea	5,7	0,8		Febrile neutropenia	8,8	6,3
Neurological		5,8	0,0		Astenia	5,7	3,3		Stomatitis	8,8	4,3
Mucositis		5,0	4,0		Febrile neutropenia	4,9	3,3		Thromboembolism	7,2	5,9
Fatigue		5,0	5,0		Stomatitis	4,1	3,3		Periph. neurotoxicity	5,2	0,0
Nausea/vomiting		4,6	4,8		Anemia	3,3	0,8		Hypertension	5,2	2,4
Anemia		4,0	1,0		Neurotoxicity	2,5	0,0		Vomiting	4,4	3,2
Cuteaneus		4,0	3,0		Trombocytopenia	1,6	0,8		Nausea	2,8	3,2
Trombocytopenia		2,0	4,0								