

Baggrundsnotat for medicinsk 1. og 2. linje behandling til patienter med metastaserende kolorektalcancer

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er et rådgivende udvalg, som udarbejder udkast til behandlingsvejledning og baggrundsnotat for anvendelse af medicin indenfor specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som herefter træffer beslutning om indholdet af den endelige behandlingsvejledning og baggrundsnotat.

I denne vejledning har RADS foretaget ændringer i forhold til Fagudvalgets udkast. Fagudvalgets oprindelige tekst fremgår af bilag 2. Bemærk slutnotemarkering.

Målgruppe	Relevante afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker	
Udarbejdet af	RADS på baggrund af udkast udarbejdet af Fagudvalget for medicinsk behandling af kolorektalcancer under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af RADS	30. januar 2014	Version: 1.1 Dok. nr.: 134035 Dato: Februar 2014

1 Formål

Formålet med dette baggrundsnotat er at fremlægge beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen for medicinsk 1. og 2. linje behandling med kemoterapi (KT) evt. tillagt targeteret biologisk terapi (TT) til patienter med metastaserende kolorektalcancer (mKRC). Derunder at danne basis for lægemiddelrekommandationen ved en beskrivelse af, hvilke lægemidler, doser, regimer og formuleringer, der anses for ligestillede.

2 Abstract

3 Baggrund

3.1 Introduktion

Lokaliseret sygdom behandles primært med kurativt intenderet kirurgi og i udvalgte tilfælde med adjuverende kemoterapi. Metastaserende sygdom behandles med kemoterapi evt. tillagt targeteret biologisk terapi, og i udvalgte tilfælde med kurativt intenderet kirurgi. Typisk vil et behandlingsforløb løbe over flere år og inkludere 1. linjebehandling, 2. linjebehandling og 3. linjebehandling. Også pauser i behandlingen af kortere eller længere varighed kan være en mulighed.

3.2 Patientgrundlag

I 2010 blev der konstateret over 4.000 nye tilfælde af kolorektalcancer i Danmark og dermed er mKRC en af de hyppigste kræftsygdomme i Danmark. Omkring 2.000 patienter med mKRC vil udvikle metastaserende sygdom [1] og ca. 1.400 af mKRC patienter vil få tilbudt medicinsk behandling [2]. Ca. 60 % af de medicinsk behandlede patienter vurderes at gå videre i 2. linjebehandling.

Dette notat omfatter patienter, der starter 1. linjebehandling for metastaserende sygdom og efter progression tilbydes 2. linjebehandling, hvis almentilstanden tillader det.

4 Lægemidler

Fagudvalget har vurderet følgende lægemidler:

- 5-fluorouracil (5-FU) (L01BC02)
- folininsyre (V03AF03)
- capecitabin (L01BC06)
- irinotecan (L01XX19)
- oxaliplatin (L01XA03)

- aflibercept (L01XX44) (angiogenesehæmmer)
- bevacizumab (L01XC07) (angiogenesehæmmer)
- cetuximab (L01XC06) (EGFR-hæmmer)
- panitumumab (L01XC08) (EGFR-hæmmer)

5-fluorouracil (5-FU) og folininsyre

5-FU har været anvendt siden 1957 og er grundstenen i behandlingen af KRC.

5-FU virker på cellens proliferation via mindst tre forskellige mekanismer.

1. Indbygges i DNA pga. strukturligheden med baserne og derved hæmmes DNA-funktionen.
2. Indbygges i RNA og dermed hæmmes RNA-funktionen.
3. Hæmmer thymidylatsyntasen (TS), der er cellens eneste kilde til thymidin.

Sidstnævnte mekanisme er basis for at indgive folininsyre sammen med 5-FU, idet folininsyre øger bindingen til TS og dermed øges effekten.

Capecitabin

Capecitabin gives oralt og omdannes til 5-FU. Det er i flere studier vist, at capecitabin er lige så effektiv som intravenøs behandling med 5-FU+folininsyre.

Irinotecan

Irinotecan hæmmer topoisomerasen og hæmmer derved cellens evne til at reparere DNA-skader.

Oxaliplatin

Oxaliplatin udøver sin DNA-hæmmende funktion via sammenbinding (cross-linking) af guanin-baserne i DNA-dobbeltstrengen.

Doublet-kemoterapiregimer

Som hovedregel anvendes doublet-regimer baseret på 5-FU/capecitabin sammen med enten oxaliplatin eller irinotecan. Alle de nævnte stoffer har effekt anvendt som monoterapi, men alle studier, der direkte sammenligner monoterapi med doubletbehandling viser, at en kombination er mere effektiv, idet responsraten fordobles til 45-50 %, den mediane tid til progression forlænges fra 5 til 8 måneder og den mediane overlevelse forlænges til 16-20 måneder. Bivirkningsfrekvensen og -alvorligheden stiger dog tilsvarende ved kombinationsbehandling [1]. Der findes en overvældende stor mængde forskellige regimer, der afhænger af dosis af enkeltstofferne, og hvordan de indgives (oralt, infusion, bolus eller en kombination). Fagudvalget har derfor valgt at fokusere på ligheder og forskelle mellem de fem forskellige doublet-kemoterapiregimer, der hyppigst anvendes i Danmark:

- CAPIRI¹ (kombineret oralt og bolusregime, baseret på capecitabin og irinotecan)
- CAPOX (kombineret oralt og bolusregime, baseret på capecitabin og oxaliplatin)
- FLIRI (bolusregime, baseret på 5-FU og irinotecan)
- FOLFIRI (kombineret bolus- og infusionsregime, baseret på 5-FU og irinotecan)
- FOLFOX (kombineret bolus- og infusionsregime, baseret på 5-FU og oxaliplatin)

Mere intensiv terapi

Effekt og bivirkninger af doublet-regimerne sammenlignes med mere intensiv terapi, nemlig triplet-kemoterapi:

- FOLFOXIRI (kombineret bolus- og infusionsregime, baseret på 5-FU, oxaliplatin og irinotecan)

eller doublet-kemoterapi med tillæg af de targeterede biologiske lægemidler:

- aflibercept 4 mg/kg i.v. en gang hver 2. uge
- bevacizumab 5 mg/kg i.v. en gang hver 2. uge eller 7,5 mg/kg en gang hver 3. uge.
- cetuximab 400 mg/m² i.v., efterfulgt af ugentlige² doser på 250 mg/m²
- panitumumab 6 mg/kg i.v. en gang hver 2. uge

Angiogenesehæmmere

Angiogenese er essentiel i tumorudviklingen og centralt i angiogenesen er VEGF-systemet, som er kompliceret med mindst tre forskellige receptorer og seks ligander.

Aflibercept

Aflibercept er et antineoplastisk agens, som virker ved at binde vækstfaktorerne VEGF-A, VEGF-B og PlGF og dermed hindrer, at de binder til deres naturlige receptorer. VEGF-A, VEGF-B og PlGF medvirker til stimulation af karvækst i cancerceller og aflibercept hæmmer dermed angiogenesen. KRAS-status er ikke afgørende for effekten af aflibercept.

Aflibercept er i kombination med FOLFIRI godkendt til behandling af mKRC patienter, som er resistente overfor eller progredieret på oxaliplatin-holdig behandling [3].

Bevacizumab

Bevacizumab binder VEGF-A og hindrer dermed, at VEGF-A binder til sin naturlige receptor og hæmmer derved angiogenesen. KRAS-status er ikke afgørende for effekten af bevacizumab.

Bevacizumab er godkendt til behandling af patienter uanset KRAS-status, i alle linjer i kombination med 5-FU-baseret kemoterapi (herunder også capecitabin-baserede regimer) [4].

EGFR-hæmmere

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

Cetuximab er godkendt til alle linjer i kombination med irinotecanbaseret kemoterapi og i 1. linje til kombination med FOLFOX [5].

Panitumumab er godkendt til 1. linje i kombination med FOLFOX, og i 2. linje i kombination med FOLFIRI til patienter, der ikke har fået irinotecan i 1. linje [6].

¹ Effekt af CAPIRI er ikke så veldokumenteret som CAPOX. CAPIRI (capecitabin 1000 mg/m² x 2 + irinotecan 250 mg/m²) giver høj risiko for svær diarré (25 %). Tolerabiliteten forbedres væsentligt med let reducerede doser og tilsyneladende bevares effekten.

² Cetuximab er godkendt til ugentlig behandling, men gængs klinisk praksis er at give 500 mg/m² hver 2. uge.

Efter Fagudvalgets arbejde med dette notat er cetuximabs og panitumumabs godkendte indikationer ændret til kun at omfatte patienter med tumorer, der er RAS wt, dvs. både KRAS wt og NRAS-wt (ca. 48 % af patienterne), og er kontraindiceret til patienter med RAS-mutationer eller hvor RAS-status er ukendt [5a;6a].

RADS har på den baggrund besluttet, at tumor skal være analyseret for både KRAS og NRAS mutationer inden klinikerne ordinerer cetuximab eller panitumumab.

5 Metode

RADS Fagudvalg arbejder efter GRADE-metoden [7-10], som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg (www.regioner.dk).

5.1 Patienter, interventioner og kritiske effektmål

1. linjebehandling

1.linjebehandlingen af patienter med mKRC afhænger af målet med behandlingen, som igen afhænger af muligheden for kurativt intenderet resektion af metastaser vurderet ved multidisciplinær (MDT) konference og om patienten har symptomer. På baggrund heraf inddeles patienter med mKRC ofte behandlingsmæssigt i fire hovedgrupper, gruppe 0-3 [11]. Desuden underinddeles patienterne på baggrund af KRAS-status.

Gruppe 0 omfatter patienter med resektable metastaser i lever og/eller lunger. Det skønnes, at ca. 10 % af de 1.400 medicinsk behandlede er gruppe 0-patienter.

For gruppe 0-patienter er de kritiske effektmål

- sygdomsfri overlevelse (DFS) og
- overlevelse (OS)

Gruppe 1 omfatter patienter med potentielt resektable metastaser

- metastaserne kan ikke umiddelbart resekeres, men der kan blive mulighed for dette, hvis der opnås tilstrækkelig tumorsvind.

Det skønnes, at ca. 20 % af de 1.400 medicinsk behandlede er gruppe 1-patienter.

RADS har fravalgt RR som et kritisk effektmål, og har besluttet, at de kritiske effektmål i gruppe 1 er^A

- progressionsfri overlevelse (PFS) og/eller
- overlevelse (OS)

Gruppe 2 omfatter patienter med multiple metastaser/udbredt metastasering

- hvor metastase-kirurgi ikke kan blive en mulighed
- og/eller tumor-relaterede symptomer
- og/eller risiko for hurtig forværring
- og som er fysisk i stand til at tåle intensiv kemoterapi + TT.

Det skønnes, at ca. 40 % af de 1.400 medicinsk behandlede er gruppe 2-patienter.

RADS har fravalgt RR som et kritisk effektmål, og har besluttet, at de kritiske effektmål i gruppe 2 er^B

- PFS og/eller
- OS

Gruppe 3 omfatter patienter med multiple metastaser/udbredt metastasering

- hvor metastase-kirurgi aldrig bliver en mulighed
- og patienten kun har beskedne eller ingen tumor-relaterede symptomer
- og uden risiko for hurtig forværring
- eller som ikke er fysisk i stand til at tåle senere metastase-kirurgi og kombinations-kemoterapi.

Det skønnes, at ca. 30 % af de 1.400 medicinsk behandlede er gruppe 3-patienter.

For gruppe 3-patienter er de kritiske effektmål

- PFS og evt.
- OS
- bivirkningsprofilen

For samtlige grupper er bivirkningsfrekvensen af betydning; i gruppe 1 accepterer man dog typisk mere, da patienterne er potentielt helbredelige. I gruppe 2 og 3 er behandlingen pallierende, og derfor tillægges bivirkningerne større betydning.

Livskvalitet er naturligvis også en væsentlig parameter for valg af behandling. Det er dog med de eksisterende skalaer vanskeligt at påvise forbedret livskvalitet ved brug af nye interventioner; Fagudvalget har vægtet, at der ikke er påvist ændringer eller forringelser af livskvaliteten ved interventionerne.

2. linjebehandling

I 2. linje inddeles patienterne efter hvilken behandling, der er anvendt i 1. linje [10].

Det skønnes, at ca. 60 % af de 1.400 medicinsk behandlede, er kandidater til 2. linjebehandling.

Patiententgrupperne er:

- Patienter, der har fået oxaliplatinbaseret kemodoublet
- Patienter, der har fået oxaliplatinbaseret kemodoublet + bevacizumab

Det skønnes, at ca. 10 % af patienterne med RAS wt og 50 % af patienterne med RAS mut har fået de anførte 1. linjebehandlinger.

- Patienter, der har fået irinotecanbaseret kemodoublet
- Patienter, der har fået irinotecanbaseret kemodoublet + bevacizumab

Det skønnes, at ca. 10 % af patienterne med RAS wt og 50 % af patienterne med RAS mut har fået de anførte 1. linjebehandlinger.

- Patienter, der har fået FOLFOX + EGFR-hæmmer

Det skønnes, at ca. 40 % af patienterne med RAS wt har fået den anførte 1. linjebehandling.

- Patienter, der har fået irinotecanbaseret kemodoublet + cetuximab

Det skønnes, at ca. 40 % af patienterne med RAS wt har fået den anførte 1. linjebehandling.

RADS har fravalgt RR som et kritisk effektmål, og har besluttet, at de kritiske effektmål i 2. linje er^c

- PFS og/eller
- OS

5.2 Litteratursøgning og -udvælgelse

Fagudvalget har valgt at fokusere på randomiserede, kontrollerede undersøgelser af de udvalgte kombinationsregimer med eller uden targeterede biologiske lægemidler. Fagudvalget har baseret sine anbefalinger på resultater, som var publiceret i peer reviewed form d. 1. maj 2013.

RADS har besluttet også at medtage resultater fra det opdaterede PRIME-studie, publiceret i september 2013 [51].

6 Vurdering af lægemidlerne

I det følgende vurderes de omhandlede regimers effekt og bivirkninger, værdier og præferencer, compliance/convenience-mæssige forhold og patientsikkerheden.

6.1 Effekt og bivirkninger

Herunder præsenteres resultater vedr. de kritiske effektmål og grad 3/4 bivirkninger for gruppe 0 og 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.

1. linjebehandling

Gruppe 0

Der foreligger kun få randomiserede undersøgelser som belyser effekten af adjuverende eller neoadjuverende kemoterapi til gruppe 0 patienter.

Siden 90'erne har der derimod været solid evidens for, at adjuverende kemoterapi med 5-FU/capecitabin alene eller med tillæg af oxaliplatin til patienter opereret for stadium III-sygdom reducerer cancer recidivfrekvensen og øger overlevelsen. Patienter med stadium IV-sygdom, som har gennemgået et kirurgisk kurativt intenderet indgreb med resektion af primære tarmtumor og sekundære metastaser i lever og/eller lunger, har en cancer recidivrisiko, som ikke er mindre end patienter opereret for stadium III-sygdom. Analogt hertil har det generelt været praksis at tilbyde denne patient-gruppe adjuverende kemoterapi efter samme retningslinier som ved stadium III-sygdom. På denne baggrund initieres næppe nye randomiserede undersøgelser, som vil give yderligere viden om effekten af at modtage supplerende kemoterapi eller ej.

Der foreligger nogle få studier som alle er igangsat i 90'erne og som alle har haft svært ved at rekruttere patienter (tabel 1 i Bilag 1). Enkeltvist viste studierne ingen gevinst på effektmålene, men en metaanalyse af disse studier viser, at patienter med levermetastaser har gavn af supplerende kemoterapi (målt på sygdomsfri overlevelse), men det afklares ikke, om det er bedst med kemoterapi før (neoadjuverende), efter (adjuverende) eller før og efter (perioperativ) resektion [49]. Patienter med forhøjet tumormarkør CEA synes dog specifikt at have gavn af perioperativ kemoterapi med FOLFOX [50].

RADS finder det sandsynliggjort, at perioperativ FOLFOX og adjuverende 5-FU har effekt på DFS, og at patienter med dårlige prognostika, fx. forhøjet CEA, kan have gavn af perioperativ FOLFOX (lavt evidensniveau).

Gruppe 1-3

Doublet kemoterapi

Effekt

Hos patienter i gruppe 1-3 er der kun undtagelsesvist påvist forskelle i RR, PFS og OS [15,17,18] (se tabel 2 i Bilag 1).

FOLFOX er dog vist at være signifikant mere effektivt end IFL (et amerikansk irinotecanbaseret bolus-regime), vurderet på både RR, PFS og OS [16].

Tilsvarende er FOLFIRI vist at være signifikant bedre end FLIRI hvad angår RR [17].

Bivirkninger

5-FU og capecitabin kan hæmme knoglemarv, påvirke hud og slimhinderne (mucositis, diarré) og er i sjældne tilfælde hjertetoksisk (1-2 %, primært karspasmer eller rytmeforstyrrelser).

Kontinuerlig behandling (især capecitabin) kan give hand-foot syndrom.

Oxaliplatin's vigtigste bivirkning er neurotoxicitet, der ses som akutte forbigående neurologiske symptomer med kulde-udløste paræstesier inkluderende spasmer i larynxmuskulaturen. Den dosis-limiterende bivirkning er en kronisk sensorisk neuropati.

Irinotecan bevirker først og fremmest diarré, men der er også en vis knoglemarvstoksicitet og 25 % taber håret.

Ved direkte sammenligning giver FOLFOX oftere anledning til neuropati, neutropeni og trombopeni (alle af grad 3/4), mens FOLFIRI oftere bevirker grad 3/4 febril neutropeni, kvalme, mucositis og hårtab [15].

IFL giver oftere anledning til kvalme, opkastning, diarré, febril neutropeni og dehydrering end FOLFOX, der omvendt hyppigere medfører paræstesier og neutropeni [16]. IFL giver anledning til de fleste tilfælde af grad 5 bivirkninger.

FLIRI-behandlede får oftere neutropeni end FOLFIRI-behandlede [17].

FOLFOX giver oftere anledning til neutropeni og febril neutropeni, mens CAPOX oftere giver diarré og hand-foot syndrom (alle grad 3/4) [18].

CAPIRI er ikke direkte sammenlignet med andre kombinationsregimer, men CAPIRI (med 250 mg/m² irinotecan) vurderes at give grad 3/4 diarré hyppigere end de øvrige regimer.

Kombinationsbehandling giver generelt anledning til mere udtalte, men dog tålelige, bivirkninger end monoterapi, da de ekstra bivirkninger ikke resulterer i dårligere livskvalitet [19].

Der er ikke klinisk relevante forskelle i livskvalitet (målt med QLQ-C30) i studier, der sammenligner kombinationskemoterapi [19,20].

RADS vurderer, at FOLFOX, CAPOX og FOLFIRI er ligeværdige regimer mht. effekt og bivirkninger, og at effekten klart opvejer bivirkningerne ved 1. linjebehandling.

FLIRI og især IFL vurderes at være mindre effektivt og give anledning til flere bivirkninger end FOLFIRI. CAPIRI vurderes generelt at være for toksisk til gængs 1. linjebehandling.

Samtidig vurderes, at kombinationsbehandling generelt vil være unødigt til patienter i gruppe 3, hvor monoterapi med 5-FU eller capecitabin (fulgt af kombinationsbehandling ved progression) vurderes at være ligeværdige behandlingsalternativer med en bedre effekt/bivirkningsbalance.

Sammenligning af doublet-terapi med doublet-terapi tillagt targeteret biologisk terapi

Angiogenese-hæmmere

1. linje bevacizumab

Effekt

Tillæg af bevacizumab til 5-FU monoterapi eller capecitabin medfører signifikant øget PFS [21-23] (Tabel 3 i Bilag 1). Fagudvalget finder denne effekt dokumenteret (moderat evidens-niveau).

Det er ikke direkte undersøgt, hvordan tillæg af bevacizumab påvirker effekten af de specifikke irinotecanbaserede doubletregimer, fagudvalget har valgt at fokusere på. Effekten er derimod undersøgt ved tillæg af bevacizumab til andre irinotecanbaserede regimer; som tillæg til IFL (som ikke længere anvendes i Vesten, pga for store bivirkninger og beskeden effekt) viser to studier effekt på RR, PFS og OS [24,25].

Et enkelt studie [26] viser ingen effekt hverken på RR eller OS ved tillæg til et irinotecan-baseret doubletregime. Kemoregimet, der er anvendt i dette studie, er ikke valideret i forhold til kendte regimer.

RADS antager, at de effekter som er dokumenteret ved tillæg til IFL, kan ekstrapoleres til også at gælde ved brug af bevacizumab sammen med FOLFIRI (lavt evidensniveau).

Som tillæg til CAPOX forlænger bevacizumab PFS [27]. Studiet undersøgte effekten af tillæg til både FOLFOX og CAPOX, men 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.

RADS finder effekten af CAPOX og bevacizumab dokumenteret (højt evidensniveau).

EGFR-hæmmere

1.linje cetuximab

Effekt

Fire fase II- og fase III-studier har undersøgt effekten af tillæg af cetuximab til 1. linje doubletterapi. Tre studier viste signifikant øgning af RR ved tillæg af cetuximab til hhv. FOLFIRI, FOLFOX og FOLFOX/CAPOX, men som tillæg til FOLFOX/CAPOX førte dette ikke til effekt på PFS eller OS [31] og som tillæg til FOLFOX hverken effekt på RR, PFS eller OS [32]. Dette kunne tyde på, at effekten af EGFR antistofferne formentlig er afhængig af, hvilke cytostatika de kombineres med. Disse data har efterfølgende ført til indskrænkning af EMA's godkendelse, således at det kun er FOLFOX-regimet cetuximab kan anvendes sammen med, i fald man ønsker at anvende et oxaliplatin-holdigt doubletregime (EMA assesment).

I to af de fire studier er der set signifikant effekt på PFS ved tillæg af cetuximab til hhv. FOLFIRI og FOLFOX [28-30]. Ét studie har vist signifikant effekt på OS ved tillæg til FOLFIRI [28,29].

Der foreligger desuden en enkelt randomiseret undersøgelse, hvor samtlige patienter tilhørte gruppe 1 [33]. I denne sammenlignes FOLFOX/FOLFIRI med FOLFOX/FOLFIRI + cetuximab, og der ses signifikant øgning af RR samt signifikant forlængelse af både PFS og OS ved tillæg af cetuximab.

RADS finder det ikke dokumenteret, at der er effekt ved kombination med 5-FU (bolus) eller capecitabin. RADS finder det dokumenteret, at FOLFIRI + cetuximab og FOLFOX + cetuximab har effekt på både RR, PFS og OS (højt evidensniveau).

1.linje panitumumab

Effekt

I det opdaterede PRIME-studie [51] findes signifikant forbedring af PFS og OS hos patienter med RAS wt.

RADS finder det dokumenteret, at FOLFOX + panitumumab har effekt på PFS og OS (moderat evidensniveau)^D.

Sammenligning af doublet-terapi med triplet-terapi

1. linje FOLFOXIRI

Effekt

FOLFOXIRI er i én undersøgelse vist at være signifikant mere effektivt end FOLFIRI, vurderet på både RR, PFS og OS [35]. I en anden direkte sammenligning genfindes disse resultater ikke [36]; en metaanalyse bekræfter dog, at FOLFOXIRI er signifikant mere effektiv på de tre nævnte effektmål [37].

RADS finder det dokumenteret, at FOLFOXIRI har effekt på RR, PFS og OS sammenlignet med FOLFIRI (moderat evidensniveau).

Direkte sammenligninger

Der foreligger 1. maj 2013 ingen direkte sammenligninger mellem de omtalte targeterede biologiske lægemidler, men der er både fase II og III studier undervejs, der sammenligner kemoterapi + bevacizumab med kemoterapi + anti-EGFR behandling i 1. linje og 2. linje.

Bivirkninger

I samtlige studier ses flere grad 3/4 bivirkninger ved tillæg af targeteret biologisk terapi end ved mono- eller doubletterapi alene: Bevacizumab kan medføre hypertension, proteinuri, arteriel thrombose og blødning. Gastrointestinal perforation (<1 % af patienter) er den mest alvorlige og hypertension er den hyppigste (40 %) grad 3/4 bivirkning [27]. Den hyppigst forekommende bivirkning til anti-EGFR behandling er acnelignende hududslæt, der i studierne forekommer i svær grad hos 20 % [28-32]. For cetuximab ses tillige allergiske reaktioner hos <5 %.

FOLFOXIRI medfører oftere end FOLFIRI neutropeni, kvalme og opkastning, diarré samt neurologiske forstyrrelser (alle grad 3/4) [37].

Livskvalitet

På trods af disse bivirkninger er livskvaliteten ikke forringet ved tillæg af targeteret biologisk terapi eller ved triplet-behandling i de studier, der har undersøgt problemstillingen [24, 31, 34, 38].

2. linjebehandling

Sammenligning af doublet-terapi med doublet-terapi tillagt targeteret biologisk terapi

Angiogenese-hæmmere

2. linje aflibercept

Effekt

Velour-studiet undersøgte effekten af tillæg af aflibercept til FOLFIRI efter progression på oxaliplatinbaseret doubletterapi. I dette studie fandt man signifikant effekt på alle 3 effektmål, RR, PFS og OS [40] (tabel 4 i Bilag 1).

RADS finder, at effekterne er beskedne (moderat evidensniveau)^E.

2. linje bevacizumab

Effekt

Tillæg af bevacizumab til FOLFOX i 2. linje - til patienter behandlet i 1. linje med et irinotecan-baseret doubletregime alene - viser signifikant effekt på alle tre effektmål RR, PFS og OS [41]. RADS finder effekterne dokumenterede (højt evidensniveau)

Bevacizumab beyond progression

I TML-studiet har man undersøgt effekten af at fortsætte med bevacizumab samtidig med at man skifter kemoregimet fra et oxaliplatinbaseret doubletregime til et irinotecanbaseret eller omvendt ved progression inden for 3 måneder efter 1. linjebehandling. Det er således et princip om bevacizumab "beyond progression", der blev testet. I studiet var der signifikant effekt på både PFS og OS [42].

RADS finder ikke effekterne tilstrækkeligt dokumenteret (lavt evidensniveau)^F.

EGFR-hæmmere

2. linje cetuximab

Effekt

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 [43]. I studiet var der signifikant effekt på RR og PFS. Patienternes KRAS-status blev ikke undersøgt.

RADS finder effekterne dokumenteret (moderat evidensniveau).

2. linje panitumumab

Effekt

FOLFIRI + panitumumab i 2. linje er undersøgt i et studie, hvor man randomiserede patienter, der var progredieret på 5-FU monoterapi eller oxaliplatinbaseret doubletteri. Der var signifikant effekt på RR og PFS [44].

RADS finder effekterne dokumenteret (højt evidensniveau).

Direkte sammenligninger

Der foreligger 1. maj 2013 ingen direkte sammenligninger mellem de omtalte targeterede biologiske lægemidler, men der er både fase II og III studier undervejs, der sammenligner kemoterapi + bevacizumab med kemoterapi + anti-EGFR behandling i 1. linje og 2. linje.

Bivirkninger

I samtlige studier ses flere grad 3/4 bivirkninger ved tillæg af targeteret biologisk terapi end ved mono- eller doubletteri alene. Bivirkningerne er de samme som i 1. linje. Aflibercept kan give de samme bivirkninger som bevacizumab, men kan også øge incidensen eller graden af kemobivirkningerne (diarré og asteni) [40].

RADS fremhæver, at behandling med kemoterapi + aflibercept i 2. linje indebærer en høj risiko for grad 3/4 bivirkninger, hvilket for en betydelig del af de inkluderede patienter førte til afbrydelse af behandlingen [40].

6.2 Værdier og præferencer

Fagudvalget har kun begrænset klinisk erfaring med FOLFOXIRI. De publicerede resultater anerkendes, men Fagudvalget foretrækker at være forsigtige ift. ibrugtagning af dette regime, da bivirkningerne kræver meget nøje opfølgning. Fagudvalget foreslår protokolleret ibrugtagning af dette regime.

Omvendt anerkender Fagudvalget, at evidensen for brugen af bevacizumab + de udvalgte doublet-regimer er sparsom. Fagudvalget tillægger det dog stor betydning, at mange års klinisk erfaring støtter antagelserne om effekt.

6.3 Compliance/convenience

Kemoterapi gives ambulant hver 2. (FOLFOX, FOLFIRI, FLIRI og FOLFOXIRI) eller hver 3. uge (CAPOX og CAPIRI). Behandling med FOLFOX, FOLFIRI og FOLFOXIRI kræver anlæggelse af centralt venekateter (CVK).

Aflibercept administreres som intravenøs infusion en gang hver 2. uge. Dosis er 4 mg/kg givet over 60 minutter [3].

Bevacizumab administreres som intravenøs infusion en gang hver 2. eller hver 3. uge. Initialdosis gives over 90 minutter. Hvis den første infusion tolereres godt, kan den næste infusion gives over 60 minutter, og hvis dette tolereres godt, kan efterfølgende infusioner gives over 30 minutter [3]. Baseret på et arbejde, hvor man systematisk reducerede infusionstiden og gennemgik allergiske reaktioner i relation hertil, uden at finde alvorlige hypersensitivitetsreaktioner, er det nu gængs klinisk praksis at infundere bevacizumab på under 10-15 min [45].

Cetuximab er godkendt til ugentlig behandling. Forud for cetuximab-behandling skal patienten præmedicineres med corticosteroid og antihistamin for at undgå anafylaktiske reaktioner (som rammer < 5 %) og efter infusionen skal patienten overvåges. Den anbefalede infusionsperiode ved initialdosis er 120 minutter. For de følgende ugentlige doser er den anbefalede infusionsperiode 60 minutter. Den maksimale infusionshastighed må ikke overstige 10 mg/min. Anden antineoplastisk behandling må ikke indgives tidligere end en time efter afsluttet cetuximab-infusion [4]. Baseret på en række farmakokinetiske og kliniske studier [46-48] 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.

Panitumumab administreres som intravenøs infusion en gang hver 2. uge. Den anbefalede infusionstid er ca. 60 minutter. Hvis den første infusion tåles, kan de efterfølgende infusioner indgives over 30 til 60 minutter. Doser, der er højere end 1.000 mg, bør infunderes over ca. 90 minutter [6].

6.4 Patientsikkerhed

På baggrund af en struktureret gennemgang af patientsikkerhedsmæssige aspekter vurderer Fagudvalget, at de patientsikkerhedsmæssige risici er på samme niveau for de fire targeterede biologiske lægemidler.

Fagudvalget vurderer ikke, at patientsikkerhedsmæssige overvejelser i denne sammenhæng er af betydning for valget mellem behandlingsalternativerne.

6.5 Konklusion vedr. lægemidlerne

For alle grupper og alle linjer herunder forventer Fagudvalget, at 70 % af patienterne kan behandles med et rekommanderet regime. Patienter, der deltager i protokoller er dog undtaget herfra.

For alle grupper herunder gælder desuden, at placeringen af de ligestillede, rekommanderede regimer og konkrete produkter på den endelige rekommandationsliste vil bero på de rammekontrakter for de targeterede lægemidler, som indgås på grundlag af Amgros' udbud, som beskrevet under punkt 7.

Patienter i gruppe 0 uanset RAS-status

RADS rekommanderer med forbehold

- adjuverende kemoterapi med 5-FU/capecitabin evt. suppleret med oxaliplatin som tillæg til kurativ kirurgi hos patienter, som ikke tidligere har modtaget adjuverende kemoterapi.
- perioperativ kemoterapi med FOLFOX til patienter med dårlige prognostika, fx forhøjet CEA.

RADS finder, at effekten på DFS er sandsynliggjort.

Patienter i gruppe 1 med RAS wt

RADS rekommanderer i uprioriteret rækkefølge

- FOLFIRI + cetuximab
- FOLFOX + cetuximab
- FOLFOX + panitumumab

RADS finder, at effekten på PFS og OS er dokumenteret. RADS vurderer, at de tre regimer er ligeværdige⁶.

Patienter i gruppe 1 med RAS mut

RADS **rekommanderer** i uprioriteret rækkefølge

- CAPOX + bevacizumab
- FOLFIRI + bevacizumab

RADS finder, at effekten på PFS ved tillæg til CAPOX er dokumenteret, og at effekten på PFS og OS ved tillæg til FOLFIRI er sandsynliggjort. RADS vurderer, at de to regimer er ligeværdige^H.

Patienter i gruppe 2 med RAS wt

RADS **rekommanderer** i uprioriteret rækkefølge

- FOLFIRI + cetuximab
- FOLFOX + cetuximab
- FOLFOX + panitumumab

RADS finder, at effekten på PFS og OS er dokumenteret. RADS vurderer, at de tre regimer er ligeværdige^I.

Patienter i gruppe 2 med RAS mut

RADS **rekommanderer** i uprioriteret rækkefølge

- FOLFIRI + bevacizumab
- CAPOX + bevacizumab

RADS finder, at effekten på PFS ved tillæg til CAPOX er dokumenteret og at effekten på PFS og OS ved tillæg til FOLFIRI er sandsynliggjort. RADS vurderer, at de to regimer er ligeværdige^J.

Patienter i gruppe 3 uanset RAS-status

RADS **rekommanderer**

- 5-FU/capecitabin + bevacizumab

RADS finder, at effekten på PFS er dokumenteret, samtidig med at bivirkningsprofilen er mere skånsom end for kombinationskemoterapi tillagt bevacizumab.

2. linje

Patienter behandlet med oxaliplatinbaseret kemodoublet i 1. linje og med RAS wt

RADS **rekommanderer** i uprioriteret rækkefølge

- FOLFIRI + bevacizumab
- FOLFIRI + cetuximab
- FOLFIRI + panitumumab

RADS finder, at effekten på PFS og/eller OS er dokumenteret. RADS vurderer, at de tre regimer er ligeværdige. RADS har fravalgt aflibercept, idet effekten findes beskeden og frafaldet pga. bivirkninger højt^K.

Patienter behandlet med oxaliplatinbaseret kemodoublet + bevacizumab i 1. linje og med RAS wt

RADS **rekommanderer** i uprioriteret rækkefølge

- FOLFIRI + cetuximab
- FOLFIRI + panitumumab

RADS finder, at effekten på PFS og/eller OS er dokumenteret. RADS vurderer, at de to regimer er ligeværdige. RADS har fravalgt aflibercept, idet effekten findes beskeden og frafaldet pga. bivirkninger højt, og har fravalgt bevacizumab beyond progression, idet effekten ikke findes tilstrækkeligt dokumenteret^L.

Patienter behandlet med oxaliplatinbaseret kemodoublet i 1. linje og med RAS mut
RADS rekommanderer

- FOLFIRI + bevacizumab

RADS finder, at effekten på PFS og/eller OS er dokumenteret. RADS har fravalgt aflibercept, idet effekten findes beskeden og frafaldet pga. bivirkninger højt ^M.

Patienter behandlet med oxaliplatinbaseret kemodoublet + bevacizumab i 1. linje og med RAS mut
RADS rekommanderer

- FOLFIRI

RADS har fravalgt aflibercept, idet effekten findes beskeden og frafaldet pga. bivirkninger højt og har fravalgt bevacizumab beyond progression, idet effekten ikke findes tilstrækkeligt dokumenteret ^N.

Patienter behandlet med irinotecanbaseret kemodoublet i 1. linje uanset RAS-status
RADS rekommanderer

- FOLFOX + bevacizumab

RADS finder, at effekten på PFS og OS er dokumenteret ^O.

Patienter behandlet med irinotecanbaseret kemodoublet + bevacizumab i 1. linje uanset RAS-status
RADS rekommanderer

- FOLFOX/CAPOX

RADS har fravalgt bevacizumab beyond progression, idet effekten ikke er tilstrækkeligt dokumenteret ^P.

Patienter behandlet med FOLFOX + EGFR-hæmmer i 1. linje og med RAS wt
RADS rekommanderer

- FOLFIRI + bevacizumab

RADS finder, at effekten på PFS og/eller OS er dokumenteret. RADS har fravalgt aflibercept, idet effekten findes beskeden og frafaldet pga. bivirkninger højt ^Q.

Patienter behandlet med irinotecanbaseret kemoterapi + cetuximab i 1. linje og med RAS wt
RADS rekommanderer

- FOLFOX/CAPOX + bevacizumab

RADS finder, at effekten på PFS og/eller OS er dokumenteret ^R.

Patienter behandlet med 5-FU/capecitabin +/- bevacizumab i 1. linje uanset RAS-status og fortsat i god almentilstand
RADS rekommanderer

- FOLFIRI/FOLFOX/CAPOX

RADS finder, at effekten på PFS og/eller OS er dokumenteret ^S.

7 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandationen

Ligestillede regimer i 1. linje

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

Ligestillede regimer i 2. linje

Ligestillede regimer til patienter, som er behandlet med oxaliplatinbaseret kemodoublet i 1. linje og med RAS wt	Ligestillede doser af de targeterede 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
FOLFIRI + bevacizumab	5 mg/kg en gang hver 2. uge eller 7,5 mg/kg en gang hver 3. uge

Ligestillede regimer til patienter, som er behandlet med oxaliplatinbaseret kemodoublet + bevacizumab i 1. linje og med RAS wt	Ligestillede doser af de targeterede 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 targeterede 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 1,89 m².

Sammenligningsvoluminen

Targeteret lægemiddel	Sammenligningsvolumen 1. linje (svarende til 6 måneders behandling)	Sammenligningsvolumen 2. linje (svarende til 4 måneders behandling)
bevacizumab		3.400 mg
cetuximab	12.569 mg	8.789 mg
panitumumab	5.893 mg	4.080 mg

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

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 targeterede lægemidler, der indgår i de regimer, som er vurderet ligestillede.

8 Kriterier for igangsætning af behandling

Patienter med metastaserende KRC med performance status (PS) 0-2 og med tilstrækkelig knoglemarv og organfunktion tilbydes medicinsk 1. linjebehandling som beskrevet ovenfor.
2. linje tilbydes samme patientgruppe ved progression.

9 Varighed af behandlingen

Generelt tilrådes 1. linjebehandling i 6 måneder, med mindre der vælges en strategi med vedligeholdelsesbehandling og genstart af kombinationsbehandling umiddelbart ved progression.

I 2. linje estimeres den gennemsnitlige behandlingsvarighed at være 4 måneder.

10 Monitorering af lægemiddelforbruget

Det er ikke muligt at monitorere forbruget af de omhandlede lægemidler på baggrund af Amgros salgstal, idet både 5-FU, capecitabin, oxaliplatin, irinotecan, cetuximab og bevacizumab anvendes til flere indikationer end metastaserende kolorektalcancer. Fagudvalget foreslår derfor, at monitorering finder sted på baggrund af data trukket i Landspatientregisteret. Der skal dog tages forbehold for, at ikke alle afdelinger hidtil har registreret på lægemiddelniveau, og for at man ikke kan skelne mellem 1. og efterfølgende linjer og mellem patienter i gruppe 0, 1, 2 og 3.

Der opfordres til, at følgende koder fremadrettet anvendes på alle behandlende afdelinger:

SKS diagnosekoder

- DC18.0-20.9

SKS procedurekoder

- 5-FU (BWHA110)
- capecitabin (BWHA123)
- oxaliplatin (BWHA108)
- irinotecan (BWHA212)
- FOLFOXIRI (BWHA234)
- FOLFOX (BWHA231)
- CAPOX (BWHA222)
- FOLFIRI (BWHA233)
- aflibercept (endnu ikke tildelt)
- bevacizumab (BOHJ19B1)
- cetuximab (BOHJ17)
- panitumumab (BOHJ19C2)

11 Kriterier for næste vurdering

Det anbefales, at der sker en ny vurdering, når der foreligger resultater, som skønnes at have væsentlig indflydelse på anvendelsen af lægemidlerne inden for terapiområdet, og når relevante nye stoffer er godkendt.

12 Bilag

Bilag 1: Tabeller over effekten af de omhandlede lægemidler og regimer

Bilag 2: Afvigelser mellem RADS og Fagudvalget

13 Referencer

1. DCCG Retningslinjer for diagnostik og behandling af kolorektalcancer, 2009/2010. www.dccg.dk
2. Sørbye H, Pfeiffer P, Cavalli-Björkman N et al. Clinical Trial Enrollment, Patient Characteristics, and Survival Differences in Prospectively Registered Metastatic Colorectal Cancer Patients. *Cancer* 2009;115:4679-87.
3. SPC Zaltrap, april 2013
4. SPC Avastin, april 2013
5. SPC Erbitux, april 2013 5a. SPC Erbitux, januar 2014
6. SPC Vectibix, april 2013 6a. SPC Vectibix, november 2013
7. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6.
8. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. GRADE: what is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008;336:995-8.
9. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. GRADE: going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008;336:1049-51.
10. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. GRADE: incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ* 2008;336:1170-3.
11. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Annals of Oncology* 2012; 23: 2479-516.
12. UVKL. Notat vedrørende brugen af Progression-Free Survival (PFS) og andre parametre i forbindelse med vurdering af kræftlægemidler i Udvalget til Vurdering af Kræftlægemidler (UVKL). Dateret 12. oktober 2010. <http://www.sst.dk/~media/Planlaegning%20og%20kvalitet/Kraeftbehandling/Ibrugtagning%20af%20Kraeftlaegemidler/PFSNotatSundhedsstyrelsen.ashx>
13. Mitry E, Fields ALA, Bleiberg H et al. Adjuvant Chemotherapy After Potentially Curative Resection of Metastases From Colorectal Cancer: A Pooled Analysis of Two Randomized Trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4906-11.
14. Nordlinger B, Sørbye H, Glimelius B et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1007-16.
15. Tournigand C, Andre T, Achille E et al. FOLFIRI Followed by FOLFOX6 or the Reverse Sequence in Advanced Colorectal Cancer: A Randomized GERCOR Study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 229-37.
16. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF et al. A Randomized Controlled Trial of Fluorouracil Plus Leucovorin, Irinotecan, and Oxaliplatin Combinations in Patients with Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 23-30.
17. Glimelius B, Jakobsen A, Graf W et al. Bolus injection (2-4 min) versus short-term (10-20 min) infusion of 5-fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: a prospective randomised trial. *Nordic Gastrointestinal Tumour Adjuvant Therapy Group. Eur J Cancer* 1998; 34: 674-8.
18. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E et al. Randomized Phase III Study of Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil/Folinic Acid Plus Oxaliplatin As First-Line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2006-12.
19. De Kort SJ, Willemse PH, Habraken JM. Quality of life versus prolongation of life in patients treated with chemotherapy in advanced colorectal cancer: A review of randomised, controlled clinical trials. *Eur J Cancer* 2006; 42(7): 835-45.
20. Conroy T, Hebbar M, Bennouna J, et al. Quality-of-life findings from a randomised phase-III study of XELOX vs FOLFOX-6 in metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2010;102: 59-67.
21. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L et al. Phase II, Randomized Trial Comparing Bevacizumab Plus Fluorouracil (FU)/Leucovorin (LV) With FU/LV Alone in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 60-5.
22. Kabbinavar F, Schultz J, McCleod M et al. Addition of Bevacizumab to Bolus Fluorouracil and Leucovorin in First-Line Metastatic Colorectal Cancer: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3697-705.
23. Tebutt NC, Wilson K, Gebbski VJ et al. Capecitabine, Bevacizumab and Mitomycin in First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized, Phase III MAX Study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3191-8.
24. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-42.
25. Guan Z-Z, Xu J-M, Luo R-C et al. Efficacy and safety of bevacizumab in Chinese patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III ARTIST trial. *Chin J Cancer* 2011; 30 (10): 682-9.
26. Stathopoulos GP, Batziou C, Trafalis D et al. Treatment of Colorectal Cancer with and without Bevacizumab: A Phase III Study. *Oncology* 2010;78:376-381
27. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E et al. Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin-Based Chemotherapy As First-Line Therapy in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013-9.
28. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E et al. Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 1408-17.
29. Van Cutsem E, Kohne CH, Láng I 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; 29: 2011-9.
30. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A et al. Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With and Without Cetuximab in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 663-71.

31. Maughan TS, Adams RA, Smith CG et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011; 377: 2103-14.
32. Tveit KM, Guren T, Glimelius B et al. Phase III Trial of Cetuximab With Continuous or Intermittent Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (Nordic FLOX) Versus FLOX Alone in First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: The NORDIC-VII Study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1755-62.
33. Ye L, Liu, T, Ren L et al. Randomized Controlled Trial of Cetuximab Plus Chemotherapy for Patients With KRAS Wild-Type Unresectable Colorectal Liver-Limited Metastases. *J Clin Oncol* 2013; e-pub April 8, 2013, doi: 10.1200/JCO.2012.44.8308
34. Douillard JY, Siena S, Cassidy J et al. Randomized, Phase III Trial of Panitumumab With Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (FOLFOX4) Versus FOLFOX4 Alone As First-Line Treatment in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer: The PRIME Study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4697-705.
35. Falcone A, Ricci S, Brunetti I et al. Phase III Trial of Infusional Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, and Irinotecan (FOLFOXIRI) Compared With Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan (FOLFIRI) As First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: The Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1670-6.
36. Souglakos J, Androulakis A, Syrigos K 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 randomized phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer* 2006; 94: 798-805.
37. Montagnani F, Chiriatti A, Turrisi G et al. a systematic review of FOLFOXIRI chemotherapy for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer: improved efficacy at the cost of increased toxicity. *Col Dis* 2001; 13:846-54.
38. Láng I, Köhne C-H, Folprecht G et al. Quality of life analysis of patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer treated first-line with cetuximab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin. *Eur J Cancer* 2012, e-pub ahead of print
39. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM et al. Survival of Patients With Advanced Colorectal Cancer Improves With the Availability of Fluorouracil-Leucovorin, Irinotecan, and Oxaliplatin in the Course of Treatment. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1209-14.
40. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R et al. Addition of Aflibercept to Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Improves Survival in a Phase III Randomized Trial in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Previously Treated With an Oxaliplatin-Based Regimen. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3499-506.
41. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ et al. Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin (FOLFOX4) for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Results From the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1539-44.
42. Bennouna, J, Sastre, Arnold D, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 29-37.
43. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L et al. EPIC: Phase III Trial of Cetuximab Plus Irinotecan After Fluoropyrimidine and Oxaliplatin Failure in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2311-9.
44. Peeters M, Price TJ, Cervantes As et al. Randomized Phase III Study of Panitumumab With Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan (FOLFIRI) Compared With FOLFIRI Alone As Second-Line Treatment in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4706-13.
45. Reidy DL, Chung KY, Timoney JP et al. Bevacizumab 5 mg/kg can be infused safely over 10 minutes. *J Clin Oncol* 2007;25(19):2691-5.
46. Tabernero J, Cardillo F, Rivera F. Cetuximab administered once every second week to patients with metastatic colo-rectal cancer: a two-part pharmacokinetic/pharmacodynamoc pase 1 dose-escalation study. *Ann Oncol* 2008; 21:1537-45.
47. Tabernero 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;13(2):113-9.
48. Pfeiffer P, Nielsen D, Bjerregaard J et al. 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; 19: 1141-5.
49. Ciliberto D, Prati U, Roveda I et al. Role of systemic chemotherapy in the management of resected or resectable colorectal liver metastases: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncol Rep* 2012; 27: 1849-56.
50. Sorbye et al. Predictive factors for the benefit of perioperative FOLFOX for resectable liver metastasis in colorectal cancer patients (EORTC Intergroup Trial 40983). *Ann Surg.* 2012; 255: 534-9
51. Douillard JY, Oliner KS, Siena S et al. Panitumumab-FOLFOX4 Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer. *NEJM* 2013; 369:1023-34.

Fagudvalgets sammensætning	Formand Per Pfeiffer, professor, overlæge, ph.d Dansk Selskab for Klinisk Onkologi (DSKO) Mette Karen Yilmaz, overlæge Region Nord Anni Ravnsbæk Jensen, ledende overlæge, ph.d Region Midt John Pløen, overlæge Region Syd Jim Stenfatt Larsen, overlæge Region Sjælland Lone Nørgård Petersen, overlæge, ph.d Region H og Dansk Colorectal Cancer Gruppe (DCCG) Jesper Sonne, overlæge, dr.med Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF) Nadia Christensen, klinisk farmaceut Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)
-----------------------------------	--

Ændringslog:

Version:	Dato:	Ændring:
1.0	Februar 2014	Første version godkendt.
1.1	Februar 2014	Korrigeret 1. linje i afsnit 7

Bilag 1: Tabeller over effekten af de omhandlede lægemidler og regimer

Tabel 1 Effekten af kirurgi og kemoterapi som 1.linjebehandling i gruppe 0

Forfatter tidsskrift, år [reference]	Regime	Antal patienter	RR (%)	Median PFS (måneder)	Median OS (måneder)
Kirurgi vs. kirurgi + KT					
Mitry et al JCO 2008 [13]	Kirurgi	140	NA	18,8	47,3
	Kirurgi + adjuverende 5-FU	138	NA	27,9	62,2
Nordlinger et al Lancet 2008 [14]	Kirurgi	151	NA	11,7	3Y PFS 28,1%
	Kirurgi + perioperativ FOLFOX	152	NA	18,7	3Y PFS 35,4%

Tabel 2 Effekten af de udvalgte doubletregimer som 1.linjebehandling

Forfatter (primært effektmål) tidsskrift, år [reference]	Regime	Antal patienter	RR (%)	Median PFS (måneder)	Median OS (måneder)
Doublet vs. doublet					
Tournigand et al (PFS) JCO 2004 [15]	FOLFOX	111	54	10,9	20,6
	FOLFIRI	111	56	14,2	21,5
Goldberg et al (PFS) JCO 2004 [16]	IFL	264	31	6,9	15,0
	FOLFOX	267	45*	8,7*	19,5*
Glimelius et al (PFS) Ann Oncol 2008 [17]	FLIRI	281	35	9,4	19,4
	FOLFIRI	286	49*	9,0	19,0
Cassidy et al (PFS) JCO 2008 [18]	CAPOX	1017	47	8,0	19,8
	FOLFOX	1017	48	8,5	19,6

* = statistisk signifikant forskel

Tabel 3 Effekt ved sammenligning af mono eller doublet kemoterapi med mere intensiv terapi som 1.linjebehandling

Forfatter (primært effektmål) Tidsskrift, år [reference]	Regime	Antal	RR (%)	Median PFS (måneder) (95 % CI)	Median OS (måneder) (95 % CI)
Monoterapi vs. monoterapi + bevacizumab					
Kabbinavar et al (PFS) JCO 2003 [21]	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 (CI:NA) P=0.005	HR:NA
Kabbinavar et al (OS) JCO 2005 [22]	5-FU	104	15	5,5	12,9
	5-FU + Bev	105	26	9,2*	16,6
	Odds ratio /Hazard ratio		OR:NA P=0.55	HR:0.50 (0.34 to 0.73)	HR:0.79 (0.56 to 1.10)
Tebutt et al (PFS) JCO 2010 [23]	Capecitabin	156	30,3	5,7	18,9
	Capecitabin + Bev	157	38,1	8,5*	18,9
	Odds ratio /Hazard ratio		OR:NA P= 0.16	HR:0.63 (0.50 to 0.79)	HR:0.88 (0.68 to 1.13)
Irinotecanbaseret kombinationsterapi vs. irinotecanbaseret kombinationsterapi + bevacizumab					
Hurwitz et al (OS) NEJM 2004 [24]	IFL	411	35	6,2	15,6
	IFL + Bev	402	45*	10,6*	20,3*
	Odds ratio /Hazard ratio		OR:NA	HR:0.54 (CI: NA)	HR:0.66 (CI: NA)

* = statistisk signifikant forskel

Forfatter (primært effektmål) Tidsskrift, år [reference]	Regime	Antal	RR (%)	Median PFS (måneder) (95 % CI)	Median OS (måneder) (95 % CI)
Guan et al (PFS) Chin J Cancer 2011 [25]	IFL	64	17	4,2	13,4
	IFL + Bev	139	35*	8,3*	18,7*
	Odds ratio /Hazard ratio		OR:NA	HR:0.44 (0.31 to 0.63)	HR:0.62 (0.41 to 0.95)
Stathopoulos et al (OS) Oncology 2012 [26]	"Iri-kombi"	108	35,2	NA	25
	"Iri-kombi" + Bev	114	36,8	NA	22
	Odds ratio /Hazard ratio		OR:NA	HR:NA	HR:NA P=0.1391
Oxaliplatinbaseret kombinationsterapi vs. oxaliplatinbaseret kombinationsterapi + bevacizumab					
Saltz et al (PFS) JCO 2008 [27]	FOLFOX eller CAPOX	701	49	8,0	19,9
	FOLFOX eller CAPOX + Bev	699	47	9,4*	21,3
	Odds ratio /Hazard ratio		OR:0.90 (97.5 % CI 0.71 to 1.14)	HR:0.83 (97.5 % CI 0.72 to 0.95)	HR:0.89 (97.5% CI 0.76 to 1.03)
Irinotecanbaseret kombinationsterapi vs. irinotecanbaseret kombinationsterapi + cetuximab					
CRYSTAL van Cutsem et al (PFS) NEJM 2009 & JCO 2011 [28,29]	FOLFIRI	350 (wt)	40	8,4	20,0
	FOLFIRI+Cet	316 (wt)	57*	9,9*	23,5*
	Odds ratio /Hazard ratio		OR:2.07 (1.52 to 2.83)	HR:0.70 (0.56 to 0.87)	HR:0.80 (0.67 to 0.95)

* = statistisk signifikant forskel

Forfatter (primært effektmål) Tidsskrift, år [reference]	Regime	Antal	RR (%)	Median PFS (måneder) (95 % CI)	Median OS (måneder) (95 % CI)
Oxaliplatinbaseret kombinationsterapi vs. oxaliplatinbaseret kombinationsterapi + cetuximab					
OPUS (RR) Bokemeyer et al Ann Oncol 2011 [30]	FOLFOX	97 (wt)	34	7,2	18,5
	FOLFOX + Cet	82 (wt)	57*	8,3*	22,8
	Odds ratio /Hazard ratio		OR:2.55 (1.38 to 4.72)	HR:0.57 (0.38 to 0.86)	HR:0.86 (0.60 to 1.22)
COIN Maughan et al (OS) Lancet 2011 [31]	FOLFOX eller CAPOX	367 (wt)	57	8,6	17,9
	FOLFOX eller CAPOX + Cet	362 (wt)	64*	8,6	17,0
	Odds ratio /Hazard ratio		OR:1.35 (1.00 to 1.82)	HR:0.96 (0.82 to 1.12)	HR:1.04 (0.87 to 1.23)
Nordic VII Tveit et al. (XX) JCO 2012 [32]	FLOX	97 (wt)	47	8,7	22,0
	FLOX + Cet	97 (wt)	46	7,9	20,1
	Odds ratio /Hazard ratio		OR:0.96 (0.55 to 1.69)	HR:1.07 (0.79 to 1.45)	HR:1.14 (0.80 to 1.61)
Kombinationsterapi vs. kombinationsterapi + cetuximab i gruppe 1					
Ye et al (resektabilitet) JCO 2013 [33]	FOLFOX eller FOLFIRI	68	29.4	5.8	21.0
	FOLFOX eller FOLFIRI + Cet	70	57.1*	10. 2*	30.9*
	Odds ratio /Hazard ratio		OR:NA P=0.001	HR:0.60 (0.41 to 0.87)	HR:0.54 (0.33 to 0.89)

* = statistisk signifikant forskel

Forfatter (primært effektmål) Tidsskrift, år [reference]	Regime	Antal	RR (%)	Median PFS (måneder) (95 % CI)	Median OS (måneder) (95 % CI)
Oxaliplatinbaseret kombinationsterapi vs. oxaliplatinbaseret kombinationsterapi + panitumumab					
<i>PRIME</i> Douillard et al (PFS) JCO 2010 [34]	FOLFOX	331 (wt)	48	8,0	19,7
	FOLFOX+Pan	325 (wt)	55	9,6*	23,9
	Odds ratio /Hazard ratio		OR:1.35 (CI: NA)	HR:0.80 (0.66 to 0.97)	HR:0.83 (0.67 to 1.02)
<i>PRIME</i> Douillard et al (PFS) NEJM 2013 [51]	FOLFOX	253	NA	7,9	20,2
	FOLFOX + Pan	259	NA	10,1*	26,0*
	Odds ratio /Hazard ratio			HR:0.72 (0.58 to 0.90)	HR: 0.78 (0.62 to 0.99)
Doublet kemoterapi vs. triplet kemoterapi					
Falcone et al (RR) JCO 2007 [35]	FOLFOXIRI	122	60*	9,8*	22,6*
	FOLFIRI	122	34	6,9	16,7
	Odds ratio /Hazard ratio		OR:NA P<0.0001	HR:0.63 (0.47 to 0.81)	HR:0.70 (0.50 to 0.96)
Souglakos et al (OS) Br J Cancer 2006 [36]	FOLFOXIRI	138	43	8,4	21,5
	FOLFIRI	147	33,6	6,9	19,5
	Odds ratio /Hazard ratio		OR:NA P= 0.168	HR:0.83 (0.64 to 1.08)	HR:NA
Montagnani et al Col Dis 2011 [37]	FOLFOXIRI	260			
	FOLFIRI	269			
	Odds ratio /Hazard ratio		OR:2.05 (1.44 to 2.91) P< 0.01	HR:0.72 (0.60 to 0.80)	HR:0.71 (0.55 to 0.91)

* = statistisk signifikant forskel

Tabel 4 Effekten ved sammenligning af doublet kemoterapi med mere intensiv terapi i 2. linje

Forfatter (primært endpoint) Tidsskrift, år [reference]	Regime	Antal	RR (%)	Median PFS (måneder)	Median OS (måneder)
Aflibercept 2. linje					
Van Cutsem et al (OS) JCO 2012 [40]	FOLFIRI	286	11	4,7	12,1
	FOLFIRI+Afli	291	20*	6,9*	13,5*
	Odds ratio /Hazard ratio		OR:NA P=0.0001	0.76 (0.66 to 0.87)	0.82 (0.71 to 0.94)
Bevacizumab 2. linje					
Giantonio et al (OS) JCO 2007 [41]	FOLFOX	286	9	4,7	10,8
	FOLFOX+Bev	291	23*	7,3*	12,9*
	Odds ratio /Hazard ratio		OR:NA P<0.0001	HR:0.61 (CI:NA) P<0.0001	HR: 0.75 (CI:NA) P=0.0011
Bennouna et al (OS) Lancet 2012 [42]	Doubletteriapi	411	4	4,1	9,8
	Doubletteriapi + Bev	409	5	5,7*	11,2*
	Odds ratio /Hazard ratio		OR: NA P=0.31	HR:0.68 (0.59 to 0.78)	HR:0.81 (0.69 to 0.94)
Cetuximab 2. linje					
Sobrero et al (OS) JCO 2008 [43]	Iri	650	4	2,6	10,0
	Iri + Cet	648	16*	4,0*	10,7
	Odds ratio /Hazard ratio		OR: NA P<0.0001	HR: 0.69 (0.62 to 0.78)	HR: 0.98 (0.85 to 1.11)

Forfatter (primært endpoint) Tidsskrift, år [reference]	Regime	Antal	RR (%)	Median PFS (måneder)	Median OS (måneder)
Panitumumab 2. linje					
Peeters et al. (PFS) JCO 2010 [44]	FOLFIRI	294	10	3,9	12,5
	FOLFIRI + Pan	303	35*	5,9*	14,5
	Odds ratio /Hazard ratio		OR: NA P<0.0001	HR: 0.73 (0.59 to 0.90)	HR:0.85 (0.70 to 1.04)

* = statistisk signifikant forskel

Bilag 2: Fagudvalgets oprindelige tekst

^A For gruppe 1-patienter er det kritiske effektmål

- andel med tumorsvind, udtrykt ved responsrate (RR)

Såfremt der ikke eksisterer regimer med dokumenteret effekt på RR, tillægges følgende effektmål betydning

- progressionsfri overlevelse (PFS) og evt.
- overlevelse (OS)

Fagudvalget anerkender, at RR er en surrogatparameter for den potentielle effekt på overlevelsen.

Problemet er, at OS er en vanskelig effektparameter at vurdere i 1. linjestudier; effekten kan overestimeres pga. muligheden for effekt af den efterfølgende behandling (cross-over eller efterfølgende linjer). Tilsvarende kan effekten for en subgruppe som gruppe 1 underestimeres pga. støj, da stort set alle vigtige randomiserede studier i 1. linje er udført med en blandet population af patienter i grupperne 1-3.

Fagudvalget lægger derfor i denne subgruppe mest vægt på RR.

^B For gruppe 2-patienter er de kritiske effektmål

- responsrate (RR) og/eller
- progressionsfri overlevelse (PFS) og evt.
- overlevelse (OS)

^C De kritiske effektmål er for samtlige patientpopulationer i 2. linje

- responsrate (RR) og/eller
- progressionsfri overlevelse (PFS) og/eller
- overlevelse (OS)

^D Der findes ét fase III-studie, hvor tillæg af panitumumab til FOLFOX i 1. linje er undersøgt [34]. I dette studie findes signifikant forbedring af PFS, men ingen effekt på RR og OS.

Fagudvalget finder det dokumenteret, at FOLFOX + panitumumab har effekt på PFS (moderat evidensniveau).

^E Fagudvalget finder effekterne af aflibercept dokumenteret til den nævnte patientpopulation (højt evidensniveau).

^F Fagudvalget finder effekterne af bevacizumab beyond progression dokumenteret til den nævnte patientpopulation (højt evidensniveau).

^G **Til Kras wt-patienter i gruppe 1 rekommanderes**

- FOLFIRI/FOLFOX + cetuximab

da Fagudvalget finder effekten på RR dokumenteret.

^H **Til Kras mut-patienter i gruppe 1 rekommanderes**

- FOLFIRI + bevacizumab

da Fagudvalget finder effekten på RR sandsynliggjort.

^I **Til Kras wt-patienter i gruppe 2 rekommanderes**

- FOLFIRI/FOLFOX + cetuximab

da Fagudvalget finder effekten på RR, PFS og OS dokumenteret.

^J **Til Kras mut-patienter i gruppe 2 rekommanderes**

- FOLFIRI/CAPOX + bevacizumab

da Fagudvalget finder effekten på RR, PFS og OS ved tillæg til FOLFIRI sandsynliggjort og finder effekten på PFS ved tillæg til CAPOX dokumenteret.

^K **Til kras wt-patienter, som er behandlet med oxaliplatinbaseret kemodoublet +/- bevacizumab i 1. linje rekommanderes** i uprioriteret rækkefølge

- FOLFIRI + aflibercept
- FOLFIRI + bevacizumab
- FOLFIRI + cetuximab
- FOLFIRI + panitumumab

da Fagudvalget finder effekten på enten RR, PFS eller OS dokumenteret.

^L **Til kras wt-patienter, som er behandlet med oxaliplatinbaseret kemodoublet +/- bevacizumab i 1. linje rekommanderes** i uprioriteret rækkefølge

- FOLFIRI + aflibercept
- FOLFIRI + bevacizumab
- FOLFIRI + cetuximab
- FOLFIRI + panitumumab

da Fagudvalget finder effekten på enten RR, PFS eller OS dokumenteret.

^M **Til kras mut-patienter, som er behandlet med oxaliplatinbaseret kemodoublet +/- bevacizumab i 1. linje rekommanderes** i uprioriteret rækkefølge

- FOLFIRI + aflibercept
- FOLFIRI + bevacizumab

da Fagudvalget finder effekten på enten RR, PFS eller OS dokumenteret.

^N **Til kras mut-patienter, som er behandlet med oxaliplatinbaseret kemodoublet +/- bevacizumab i 1. linje rekommanderes** i uprioriteret rækkefølge

- FOLFIRI + aflibercept
- FOLFIRI + bevacizumab

da Fagudvalget finder effekten på enten RR, PFS eller OS dokumenteret.

^O **Til kras wt- og kras mut-patienter, som er behandlet med irinotecanbaseret kemodoublet +/- bevacizumab i 1. linje rekommanderes**

- FOLFOX/CAPOX + bevacizumab

da Fagudvalget finder effekten på enten RR, PFS eller OS dokumenteret.

^P **Til kras wt- og kras mut-patienter, som er behandlet med irinotecanbaseret kemodoublet +/- bevacizumab i 1. linje rekommanderes**

- FOLFOX/CAPOX + bevacizumab

da Fagudvalget finder effekten på enten RR, PFS eller OS dokumenteret.

^Q **Til kras wt-patienter, som er behandlet med FOLFOX + EGFR-hæmmer i 1. linje rekommanderes** i uprioriteret rækkefølge

- FOLFIRI + aflibercept
- FOLFIRI + bevacizumab

da Fagudvalget finder effekten på enten RR, PFS eller OS dokumenteret.

^R **Til kras wt-patienter, som er behandlet med irinotecanbaseret kemodoublet + cetuximab i 1. linje rekommanderes**

- FOLFOX/CAPOX + bevacizumab

da Fagudvalget finder effekten på enten RR, PFS eller OS dokumenteret.

^S **Til kras wt- og kras mut-patienter, som er behandlet med 5-FU/capecitabin +/- bevacizumab i 1. linje og som fortsat er i god almentilstand rekommanderes**

- FOLFIRI/FOLFOX/CAPOX

da Fagudvalget finder effekten på enten RR, PFS eller OS dokumenteret.