



Nya läkemedel vid gastrointestinal cancer: Gastrointestinal Onkologisk Förenings (GOFs) värdering av klinisk nytta 2017

Antagna av GOFs styrelse 2017-02-03

Bakgrund

GOF har sedan 2004 utarbetat riktlinjer för användningen av nya s k målinriktade läkemedel (targeted drugs, TDs) vid gastrointestinal cancer. Riktlinjerna har haft som målsättning att bedöma det vetenskapliga stödet och värdet av TDs, med i förekommande fall tillhörande prediktiva test, vid olika diagnoser och terapisisituationer inom området, men har inte haft ambitionen att vara en heltäckande behandlingsalgoritm, för vilket hänvisas till översiktslitteratur och vårdprogram. Mot bakgrund av det snabbt ökande vetenskapliga underlaget för TDs har GOF funnit det nödvändigt att årligen uppdatera dokumentet som sedan 2008 har utformats som föreliggande komprimerade tabellformat.

Dokumentet har omfattat registrerade, och därmed allmänt tillgängliga, TDs som undersökts i terapikonfirmerande studier vid gastrointestinal cancer. Vissa undantag från denna princip har gjorts för läkemedel som med stor sannolikhet kommer att godkännas relativt snart för användning vid gastrointestinal cancer eller av annat skäl bedömts särskilt intressanta, t ex mekanistiskt eller utifrån observerade effekter. För föreliggande uppdatering har samma principer tillämpats men styrelsen har funnit det rimligt och nödvändigt att vidga riktlinjedokumentet till att omfatta alla typer av nya läkemedel som på basis av kliniska studier kan vara aktuella att använda vid gastrointestinal cancer, alltså även sådana läkemedel som inte klassas som TDs i den vetenskapliga litteraturen. Detta för att få ett mer heltäckande dokument men också för att begreppet TD som sådant inte är helt entydigt utan i

ganska stor utsträckning handlar om vilka studier som gjorts av verkningsmekanismer.

Vissa mindre vanliga tumörtyper i gastrointestinalkanalerna som oftast inte hanteras av gastrointestinalcancerinriktade onkologer, såsom GIST, andra mesenkymala tumörer samt endokrina tumörer, är inte inkluderade i detta dokument. Däremot ingår esofaguscancer då denna tumörtyp numera hör till GOFs intresseområde.

På uppdrag av GOFs styrelse har dokumentet uppdaterats av Peter Nygren (Uppsala, sammankallande), Jan-Erik Frödin (Stockholm) och Anders Johnsson (Lund) på basen av den progress inom området som redovisats fram t o m 21 januari 2017. Det slutliga förslaget gick sedan till GOFs styrelse för diskussion och slutrevision. Det antagna dokumentet gjordes sen tillgängligt via GOFs hemsida.

Den värderande delen benämns "Evidens för klinisk nytta" i avsikt att betona att GOFs dokument inte bör uppfattas som att det föreskriver en viss behandling inom rutinsjukvården utan att det avser att ge en vetenskapligt grundad värdering av läkemedelseffekterna. Denna värdering kan sen ligga till grund för avvägda terapibeslut och riktlinjedokument för rutinsjukvården och som utvecklas på uppdrag av sjukvårdshuvudmännen.

Metod

Uppdateringen baseras på de vetenskapliga rapporter som belyser effekten av TDs vid aktuella diagnoser fram t o m 21 januari 2017 och som presenterats antingen som fullt publicerade studier eller kongressrapporter. Givet den snabba utvecklingen innebär det att en del av den information som riktlinjerna baseras på härrör från vetenskapliga mötena ASCO Gastrointestinal Cancer Symposium, ASCO Annual Meeting, och ECCO/ESMO, och finns således till viss del bara i abstraktform.

Riktlinjerna tar upp nya cancerläkemedel även utanför deras godkända indikationer för att därmed markera var läkemedlen befinner sig i sin kliniska utvecklingsfas för olika terapisituationer och tumörtyper vid gastrointestinal cancer. Specifika åtgärder och effekter anges om de finns studerade i kliniska studier som medger slutsatser. Om sådana data för ett visst läkemedel saknas anges detta i

tabellerna som "Inga data". De läkemedel som är aktuella i detta dokument anges med förkortningar utifrån sina generiska namn enligt nedanstående tabell.

Tabell 1. I dokumentet förekommande läkemedelsnamn, förkortningar och verkningsmekanismer

Generiskt namn	Förkortning	Handelsnamn	Verkningsmekanism
Apatinib	Apat	-	VEGFR-hämmare
Aflibercept	Afli	Zaltrap	Fusionsprotein av VEGFR 1 och 2 som binder VEGF
Atezolizumab	Atezo	Tecentriq	PD-L1 antikropp
Axitinib	Axit	Inlyta	VEGFR-1, -2 och -3 hämmare
Bevacizumab	Beva	Avastin	VEGF antikropp
Catumaxomab	Catu	Removab	EpCAM/CD3 antikropp
Cetuximab	Cetu	Erbix	EGFR antikropp
Erlotinib	Erlo	Tarceva	EGFR hämmare
Dabrafenib	Dabra	Tafinlar	BRAF-hämmare
Everolimus	Evero	Afinitor	mTOR hämmare
Gefitinib	Gefi	Iressa	EGFR hämmare
Ipilimumab	Ipil	Yervoy	CTLA-4 blockering
Kobimetinib	Kobi	Cotellic	MEK-hämning
Lapatinib	Lapa	Tyverb	ErbB1 och HER2 hämmare
Liposomalt irinotekan	Liri	Onivyde	Topoisomeras-1 hämmare
Nintedanib	Ninte	Vargatef	VEGFR, PDGFR, FGFR-hämmare
Nivolumab	Nivol	Opdivo	PD-1 antikropp
Olaparib	Olap	Lynparza	Poly-ADP-ribos polymerashämmare
Panitumumab	Pani	Vectibix	EGFR antikropp
Pembrolizumab	Pembro	Keytruda	PD-1 antikropp
Ramucirumab	Ramu	Cyramza	VEGFR-2 antikropp
Regorafenib	Rego	Stivarga	Kit, PDGFR, Ret, FGFR, VEGFR hämmare
Ruxolitinib	Ruxo	Jakavi	JAK-hämmare
Selektiv intern radioterapi med Yttrium-90 microsfärer	SIRT	SIR-Spheres Y-90 resin microspheres	Intern strålning
Sorafenib	Sora	Nexavar	Raf, Kit, Flt3, VEGFR, PDGFR hämmare

Sunitinib	Suni	Sutent	Kit, Flt3, Ret, VEGFR, PDGFR hämmare
TAS-102	TAS	Lonsurf	Antimetabolit
Tegafur	Tega	Teysuno	5-FU prodrug
Trametinib	Tram	Mekinist	MEK-hämmare
Trastuzumab	Trast	Herceptin	Her-2 antikropp
Vandetanib	Vande	Caprelsa	VEGFR, EGFR, RET-hämmare
Vemurafenib	Vemu	Zelboraf	BRAF-hämmare

Principer för GOFs värderingar

GOFs värderingar baseras på en bedömning av nytta/risk förhållandet för aktuellt läkemedel och terapisituation baserat på tillgängligt vetenskapligt underlag, men utan hänsyn taget till befintlig från Läkemedelsverket utgiven indikationstext, läkemedelskostnad eller kostnadseffektivitet. Avseende indikation kan GOF således positivt värdera en behandling som inte finns med i FASS-texten för läkemedlet och omvänt negativt värdera en av läkemedelsmyndigheterna godkänd indikation. Båda avvikelserna får anses rimliga givet att godkännandet av ny indikation kan släpa långt efter publicering av kliniska effektdata och att onkologer med praktisk erfarenhet av en viss TD behandling kan göra en mer konservativ värdering av nytta/risk balansen jämfört med en läkemedelsmyndighet.

GOF har i utarbetandet av föreliggande värdering tagit del av riktlinjer och bedömningar gjorda av t ex European Society of Medical Oncology, National Comprehensive Cancer Center Network i USA, National Institute for Clinical Excellence i Storbritannien och Cochrane institutet men GOF har gjort en egen självständig värdering som därför kan skilja sig från de nämnda.

När det gäller kostnader för TD är GOF medveten om att dessa oftast är mycket höga och skattad kostnadseffektivitet därmed låg. Användningen av de nya läkemedlen bör därför bli föremål för kostnad/nytta analys och en prioriteringsdiskussion, t ex på basen av Socialstyrelsens riktlinjer och som nu sker inom ramen för den värdering som NT-rådet gör. GOF väger i sin värdering inte in kostnader och prioriteringsaspekter. Den hälsoekonomiska kompetensen för att göra detta finns inte tillgänglig inom GOF varför den hälsoekonomiska värderingen och prioriteringen bör göras inom expertgrupper och fora som är särskilt inriktade på dessa uppgifter.

GOF överprövar med föreliggande dokument inte NT-rådets beslut om ordnat införande av nya läkemedel utan avsikten är strikt att värdera grad av klinisk nytta för de många terapituationer man som onkolog har att ta ställning till, vilket inte görs i andra riktlinjedokument som oftast är mer allmänt formulerade. GOFs dokument utgör därmed snarast ett vetenskapligt inriktat komplement till andra riktlinjedokument och beslut som måste vägas in i underlaget för huruvida ett visst läkemedel ska användas i en viss situation eller ej.

GOFs värdering av evidens för klinisk nytta har fyra nivåer:

- Stark – en åtgärd som är tillräckligt väl dokumenterad och kliniskt relevant för att tilldelas status som klinisk rutin.
- Måttlig – en åtgärd som har tillräckligt vetenskapligt stöd för att kunna vara tillämpbar i rutinsjukvård, men där nytta/risk förhållandet eller den sammantagna evidensnivån inte är sådan att åtgärden alltid skall vara en del av rutinsjukvården. Denna värderingsnivå har ibland försetts med kommentarer för att ge ytterligare vägledning. Måttlig evidens omfattar ett relativt brett spektrum av grad av nytta, från låg till tydlig, och kvalitet på dokumentationen för nyttan, vilket läsaren får skapa sig en uppfattning om utifrån de studiedata som redovisas. Se också nedan avseende patientselektion för att säkerställa behandlingseffekt.
- Otillräcklig – åtgärd där nytta/risk förhållandet är studerat i kontrollerade studier som kan visa viss effekt men inte tillräckligt övertygande för att behandlingen ska bedömas rimlig för användning i rutinsjukvården. Alternativt kan åtgärden finnas studerad i kliniska studier som inte tillåter säkra slutsatser utöver lovande tendenser, vanligen mindre fas 1 – 2 studier. Resultat från sådana tidiga studier rapporteras dock inte systematiskt i föreliggande dokument.

- Saknas – åtgärd där nytta/risk förhållandet är studerat i kontrollerade studier och där resultaten är tydligt negativa eller där effektdata saknas.

Måttlig klinisk nytta betyder att behandlingen inte gagnar alla patienter som befinner sig i aktuell terapisituation, detta då de kliniska studierna oftast inkluderar en "selektad elit" av patienter karakteriserade av relativt låg ålder, intakt organfunktion och gott allmäntillstånd. Detta gör generaliserbarheten till patienter i klinisk rutin, som inte sällan har flera negativa prognostiska eller komplicerande faktorer som studiepopulationen inte uppvisade, problematisk. Detta är ett generellt problem i klinisk cancerforskning och försvagar i praktiken evidensnivån för olika behandlingar så fort man behandlar patienter som inte uppfyller kriterier för studiedeltagande¹. Som ytterligare vägledning för användningen i rutinsjukvård bör man här beakta resultat av subgruppanalyser och fas 4 studier som görs för att belysa värdet av en åtgärd i en viss patientgrupp.

De patienter som omfattas av måttlig evidens för klinisk nytta är de som skulle ha kunnat inkluderas i de olika behandlingsstudierna som ligger till grund för värderingen. Hur mycket man sen kan extrapolera effekt och säkerhetsprofil till andra patienter som i något eller flera avseenden tillhör en sämre prognosgrupp än studiepatienterna kan inte föreliggande dokument ge entydiga råd om. En allmän erfarenhet är att patienter som belastas med fler prognostiskt ogynnsamma faktorer får mer biverkningar av medicinsk cancerbehandling samtidigt som behandlingseffekten minskar eller helt uteblir. Då effekten av nya cancerläkemedel inte sällan är liten är utrymmet för "selektionsglidning" med bibehållen positiv nytta/risk balans inte stort.

För att inte riskera att förlora den oftast lilla behandlingseffekt som observerats för hela studiepopulationen är det viktigt att beakta resultat av subgruppanalyser som här tillåts tolkas mer liberalt än att enbart beakta dem vid påvisad signifikant statistisk heterogenitet. Det kan vara rimligt att undanta en patientgrupp från en behandlingsindikation om subgruppanalys antyder utebliven effekt, om subgruppanalysen ter sig rimlig utifrån befintlig kunskap och erfarenhet och om påvisad nytta för hela studiegruppen är liten. Denna typ av bedömningar har

då det bedöms motiverat lagts i kommentarskolumnen som en vägledning för patientselektion.

En annan komplicerande faktor som påverkar hur föreliggande värderingar i praktiken tillämpas är olika lokala, och numera även nationella regelverk baserade på t ex budgetrestriktioner och prioriteringsdokument. För terapiområdet CRC bör GOFs riktlinjer läsas tillsammans med t ex Socialstyrelsens reviderade Nationella riktlinjer för att få med prioriteringsaspekten.

Föreliggande dokument avhandlar inte strategier för att optimera terapivalet i olika kliniska situationer, f a aktuellt vid CRC där ett flertal behandlingsalternativ och sekvenser av behandlingar nu finns tillgängliga. För utförlig strategidiskussion hänvisas till översiktsartiklar och vårdprogram. Kortfattat bör man i varje klinisk situation beakta målsättningen med den medicinska onkologiska behandlingen. Om patienten med metastatisk CRC bedöms ha potentiellt resektabla lever- och eller lungmetastaser eller stor tumörbörda med snabb progress och/eller uttalade tumörrelaterade symtom rekommenderas aggressiv behandling i syfte att uppnå maximal tumörkrympning. I dessa situationer bör övervägas kombinationskemoterapi där tillägg av en TD kan vara aktuell för att optimera behandlingseffekten. I andra fall, vid multipla metastaser som bedöms inte kunna bli resektabla, långsam progressiv sjukdom, inga eller endast lindriga symtom eller terapibegränsande komorbiditet är istället en mindre aggressiv strategi syfte att hindra fortsatt tumörtillväxt ofta lämpligare. En sådan strategi kan innebära behandlingsstart med 5FU eller capecitabin, eventuellt med tillägg av TD, för att sedan alltefter terapiutfall och tolerans överväga byte till kombinationsbehandlingar.

Specifika kommentarer om nytta/risk balansen har för vissa behandlingar adderats i tabellerna. Allmänt gäller att en nytta/risk balans för en viss behandling bedömts positiv om statistiskt säkerställd nytta visats i välgjorda kontrollerade studier och om riskerna, d v s biverkningarna av den specifika behandlingen, inte står i uppenbart ofördelaktigt missförhållande till nyttan. Vilken effektvariabel nytta ska vara visad i kan diskuteras. Detta kommenteras också specifikt för vissa behandlingar.

Allmänt ansluter sig GOF till läkemedelsmyndigheternas och vetenskapssamhällets bedömning att sjukdomsfri överlevnad (DFS) efter 3 år är ett relevant mått på patientnytta vid adjuvantbehandling^{2,3}. Detta samband bör dock

värderas individuellt för varje terapisisituation. Till exempel är DFS ett bra mått för OS vid CRC stadium III men inte vid stadium II⁴. Vid avancerad sjukdom är på motsvarande sätt progressionsfri överlevnad (PFS) ett relevant mått på klinisk nytta, korrelerar till totalöverlevnad (OS) vid CRC men är inget perfekt surrogatmått för OS när patienter behandlas med flera linjer och nya cancerläkemedel inte nödvändigtvis liknar varandra eller traditionella cytotoxiska läkemedel i detta avseende^{3,5-8}. Relevansen av PFS och andra tidiga surrogatmått för OS bör diskuteras för varje cancerdiagnos^{9,10}.

När det gäller behandlingseffektens storlek för att vara tillräcklig finns inga allmänt accepterade och använda tröskelvärden men tidigare nordiska konsensusuttalanden anger att absoluta behandlingsvinsten av adjuvantbehandling bör vara minst 5% ökad sannolikhet för bot, vid överlevnadsförlängande behandling vid spridd sjukdom en ökad medianöverlevnad (alternativt PFS, se ovan; GOFs tillägg) om minst 3 månader eller minst 20% och vid rent symtomlindrande behandling att minst 20% av patienterna får kliniskt meningsfull symtomlindring¹¹. GOF menar att kliniskt meningsfulla effekter vid gastrointestinal cancer också kan ses vid effektnivåer som är lägre än de ovan nämnda varför sådana också kvalificerat sig för värderingen måttlig nytta. Behandlingsmått mätt vid median är inte alltid rättvisande varför skillnaderna mellan PFS/OS kurvor över hela förloppet uttryckt i Hazardkvoter (HR) bör beaktas. En HR kvot på cirka 0,80, d v s en förbättring på minst 20%, har i allmänhet bedömts vara kliniskt relevant.

Tumörrespons är inte generellt ett bra surrogatmått för PFS och OS³ men kan i vissa terapisisituationer vara en viktig behandlingseffekt och måste således värderas utifrån behandlingens målsättning¹². Behandlingens toxicitet bör också beaktas, särskilt vid palliativ behandling med måttlig terapieffekt. Med neoadjuvant behandling avses i dokumentet behandling som ges före kirurgi av resektabel tumör i syfte att förbättra långtidsprognosen. Med preoperativ behandling avses behandling som ges i syfte att åstadkomma tumörregress för att möjliggöra radikal kirurgi (benämns här ”konvertering”). I det senare fallet benämns tumören potentiellt resektabel före den preoperativa behandlingen. I denna terapisisituation har gränsen för meningsfull effekt av ett nytt läkemedel lagts vid en ökning av andelen objektiva tumörresponser med minst 10%. Då flera studier talar för att TD vid CRC kan ha negativ inverkan på överlevnad när de ges i neoadjuvant/adjuvant syfte bör hög grad

av stringens eftersträvas i definitionerna av "resektabel" respektive "potentiellt resektabel" tumörsjukdom. Indikationen för TD vid "potentiellt resektabel" bör endast avse de patienter vars sjukdom kräver maximal tumörrespons för att möjliggöra radikal kirurgi med bibehållen organfunktion.

Förutom förkortning av läkemedelsnamnen enligt tabellen ovan används även nedanstående förkortningar i tabellerna.

Tabell 2. I dokumentet använda förkortningar

Förkortning	Full beteckning	Förkortning	Full beteckning
5FU	5-fluorouracil	KCT	Kombinationskemoterapi
BRAF-mut	BRAF V600 mutation	KRAS-mut	KRAS muterat i exon 2
BSC	Bästa understödjande behandling	KRAS-wt	KRAS i exon 2 omuterad
Cape	Capecitabin	MSI	Microsatellitinstabil
CC	Koloncancer	MSS	Microsatellitstabil
CD3	Cluster of differentiation 3	NS	Ej signifikant
Cisp	Cisplatin	OS	Totalöverlevnad
CR	Komplett remission	Oxali	Oxaliplatin
CRT	Kemoradioterapi	Pacli	Paclitaxel
CT	Kemoterapi	PC	Pancreascancer
DFS	Sjukdomsfri överlevnad	PFS	Progressionsfri överlevnad
Doce	Docetaxel	PR	Partiell remission
Doxo	Doxorubicin	PRCT	Prospektiv randomiserad klinisk prövning
EC	Esofagus cancer	PS	Performance status

EpCAM	Epithelial cell adhesion molecule	RAS-wt	KRAS/NRAS omuterat i exon 2, 3 eller 4
Epi	Epirubicin	RC	Rektalcancer
FISH	Fluorescent in situ hybridisering	RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumours
GC	Gallvägscancer	RR	Response rate
Gem	Gemcitabin	RT	Radioterapi
HCC	Hepatocellulär cancer	TD	Targeted drug
HR	Hazardkvot	VC	Ventrikelcancer
IHC	Immunhistokemi	wt	Vildtyp (beteckning för normal allel)
Irino	Irinotecan		

Tabell 3. Kolorektalcancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
1a	Adjuvantbehandling av CC stadium II och III	Tillägg av Beva till Oxali innehållande adjuvant kemoterapi	En stor PRCT (C-08; n=2673) visade ingen signifikant vinst, DFS vid 3 år; 78% vs 75% ¹³ . I Avant- och QUASAR2 studierna med liknande design tenderade Bevatillägget t o m att ge sämre utfall än kemoterapi enbart ^{14,15}	Saknas	
1b	Adjuvantbehandling av CC stadium II och III	Tillägg av Cetu till Folfox	Tendens till sämre DFS och OS i en PRCT studie (n=2686; DFS vid 3 år; 75% vs 72%, OS vid 3 år; 87% vs 86%) ¹⁶ . Ytterligare en PRCT (n=1602) visade en svag tendens till sämre prognos av Cetutillägget (HR 1,05 och 1,09 för DFS resp OS) ¹⁷	Saknas	Data avser endast KRAS-wt
1c	Adjuvantbehandling av CC stadium II och III	Tillägg av Cetu till Folfiri	I en liten delstudie till N0147 (n=146) förbättrades såväl DFS (HR 0,53) som OS (HR 0,45) icke-signifikant av Cetutillägget ¹⁸	Saknas	Folfiri är inte etablerad adjuvantbehandling och studien är liten
2	Adjuvantbehandling av RC stadium II och III	Se 1	Se 1	Se 1	Se 1
3	Preoperativ CRT inför kirurgi av lokalt avancerad RC	Tillägg av EGFR antikropp	I Expert-C studien (n=165) gav Cetutillägget signifikant förbättring av RR/CR efter CRT (93 vs 75% resp 16 vs 5%) och OS (HR 0,27) ¹⁹ . SAKK 41/07 studien visar också högre andel goda tumörremissioner vid antikroppstillägg ²⁰	Otillräcklig	Effektdata avser KRAS-wt. Resultaten är lovande men behöver konfirmeras
4	Neoadjuvant behandling inför kirurgi av resektabla levermetastaser	Tillägg av TD till KCT	I den i förtid avbrutna nya EPOC-studien (n=257) gav tillägg av Cetu till 5FU/Oxali signifikant kortare PFS; 14 vs 20 mån (HR 1,5) och tendens till kortare OS ²¹ . Fas 2 studie med Beva finns men nytta/risk balans kan ej värderas ²²	Saknas	Jämför med adjuvantsituationen i 1b

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
5a	Val av medicinsk behandling utifrån RAS- status	Cetu eller Pani singel eller i kombination med CT beroende på RAS- status	Välgjorda post hoc analyser från randomiserade studier visar att EGFR antikroppar saknar effekt om KRAS/NRAS är muterat i exon 2, 3 eller 4 ²³⁻²⁷	Stark	Analys av RAS-mut status bör nu vara klinisk rutin
5b	Val av medicinsk behandling utifrån KRAS-status	EGFR antikropp i kombination med CT beroende på undergrupp av KRAS-mutation	Retrospektiv analys av kliniska studier indikerar att KRAS mutation i kodon 13 inte är en negativ prediktor för behandlingseffekt av Cetu ²⁸ . Detta kunde dock inte bekräftas för Pani ²⁹ . En metaanalys antyder viss effekt av EGFR antikropp vid kodon 13 vs annan KRAS mutation ³⁰	Otillräcklig	Motstridiga resultat, behöver studeras ytterligare
5c	Val av medicinsk behandling utifrån BRAF-status	Cetu eller Pani singel eller i kombination med CT beroende på BRAF-status	Retrospektiva analyser visar att EGFR antikroppar saknar effekt om BRAF är muterat ^{31,32} . Tre meta-analyser indikerar att BRAF-mut predikterar för avsaknad av effekt av EGFR antikropp ^{27,33,34} . I en liten subgruppanalys från Crystalstudien antyds bevarad effekt vid median av Cetutillägg även vid BRAF muterad tumör men HR för PFS och OS var >0,9 ³⁵ . I en subgruppanalys av PRIME-studien ses ingen tydlig effekt av Pani-tillägg ²⁵ . I en subgruppanalys av en PRCT där Pani adderades till Irino singel gav antikroppstillägget försämrade OS vid BRAF mutation ³⁶	Stark	BRAF mutation är prognostiskt ogynnsamt. En sammantagen bedömning utifrån tumörbiologi och citerade studier talar starkt för att avstå EGFR antikropp vid BRAF mutation.
5d	Val av medicinsk behandling av CRC utifrån RAS-status.	Tillägg av Beva till CT beroende på RAS-status	Post hoc analys har presenterats för att visa att KRAS-status inte predikterar effekt av Beva med KCT ³⁷ eller capecitabin ³⁸	Otillräcklig	Avseende PFS och OS visade subgrupp-analyser av kliniska studier antydning till sämre effekt vid KRAS-mut ³⁹ respektive bevarad effekt ⁴⁰ . Avseende RR gav Beva ökning endast vid KRAS-wt ^{38,41} . Kan ha betydelse för 6e och f nedan. Subgruppanalyser ^{40,42} av FIRE-3 studien kan tolkas som frånvaro av effekt på OS vid RAS-mut

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
5e	Val av medicinsk behandling utifrån grad av hudreaktion	Avslutande eller doshöjning av Cetu om hudreaktion < grad 2	En liten PRCT (n=157) visade tendens till högre RR och längre PFS om Cetu doshöjdes vid hudreaktion < grad 2 dag 21. OS påverkades dock inte av doshöjningen och var längre för KRAS-wt jämfört med KRAS-mut oberoende av Cetudos ⁴³	Otillräcklig	Retrospektiva studier tyder på att grad av hudreaktion har prognostisk betydelse
5f	Val av medicinsk behandling utifrån hypomagnesemi	Ställningstagande till fortsatt behandling med EGFR-ak utifrån utveckling av hypomagnesemi	Retrospektiva studiedata visar att patienter som utvecklar hypomagnesemi under EGFR-ak behandling har signifikant längre PFS och OS samt högre RR ⁴⁴	Otillräcklig	Det går på basen av befintliga data inte att avgöra om hypomagnesemi är en behandlingsprediktiv markör
5g	Val av medicinsk behandling utifrån primärtumörens läge	Avstå från palliativ behandling med EGFR-ak vid metastaserad CRC och primärtumör i colon till höger om vänster flexur	Post-hoc och subgruppanalyser från flera PRCTs i vilka EGFR-ak som tillägg till kemoterapi jämförts med kemoterapi enbart eller kemoterapi + bevacizumab visar tämligen entydigt frånvaro av tilläggseffekt av EGFR-ak vid högersidig primärtumör ⁴⁵⁻⁴⁷ . Verkar även gälla BRAF-wt tumörer och EGFR-ak singel ^{48,49}	Måttlig	Om primärtumörens läge har behandlingsprediktivt eller enbart prognostiskt värde är omdiskuterat. Refererade studier är metodologiskt inte invändningsfria då de baseras på icke-planerade subgrupp-analyser ⁵⁰
6a	Preoperativ behandling, första linjen vid potentiellt resektabla metastaser, ”konverte-ringsbehandling”	Tillägg av Cetu till Irinobaserad KCT	Andelen RR ökar signifikant vilket kan möjliggöra fler kurativt syftande levermetastas-resektioner ^{35,51-53}	Måttlig	Subgruppanalys i nya EPOC-studien antyder nytta av Cetutillägg vid Irinobaserad KCT ²¹ . RR ökar ytterligare om patienter selekteras utifrån fullständig RAS analys ⁵⁴

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
6b	Preoperativ behandling, första linjen vid potentiellt resektabla metastaser, "konverteringsbehandling"	Tillägg av Cetu till Oxalibaserad KCT	RR ökade med 24% i en första randomiserad fas 2 studie ⁵⁵ . Två senare fas 3 studier visade 7% högre RR ⁵⁶ resp ingen ökning alls ⁵⁷ . I den nya EPOC studien vid resektabla/ gränsresektabla levermetastaser ökade andelen tumörremissioner med 8% men resektionsdata, PFS och OS var sämre med Cetutillägg ²¹ . I en liten PRCT (n=138) som dominerades av CT med Folfox förbättrade Cetutillägget RR, andelen metastasresektioner och OS ⁵³ . Andra studier som i viss mån belyser frågeställningen är Expert-C studien där Cetu adderad till Xelox ökade RR med 20% vid rektalcancer ¹⁹ och CELIM studien där RR var 11% högre då Cetu kombinerades med Folfox jfr med Folfiri ⁵⁸	Måttlig	Data avser KRAS-wt. Om patienter med andra RAS-mutationer exkluderas ökar effekten av Cetutillägget ⁵⁹ . Slutsatsen baseras på det totala studieunderlaget som är mycket heterogent men där kliniskt signifikant effekt på tumörrespons bedöms finnas om patienter selekteras utifrån komplett RAS-analys. Osäkerheten runt den möjligt negativa påverkan på adjuvanteffekten (se 1b och 4 ovan) ökar dock tveksamheten för denna kombination
6c	Preoperativ behandling, första linjen vid potentiellt resektabla metastaser, "konverteringsbehandling"	Tillägg av Pani till Irinobaserad KCT	Inga data	Måttlig	På basen av signifikant högre andel tumörresponser på denna behandling i andra linjen ⁶⁰ och farmakodynamisk likhet med Cetu bedöms 6c och 6a vara likvärdiga. Farmakodynamiska likheten mellan EGFR-antikropparna styrks av effekt- och säkerhetsdata från den jämförande ASPECCT-studien ⁶¹
6d	Preoperativ behandling, första linjen vid potentiellt resektabla metastaser, "konverteringsbehandling"	Tillägg av Pani till Oxalibaserad KCT	RR ökade med Panitillägg med 13% ⁶²	Måttlig	Se kommentarer till 6b.

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
6e	Preoperativ behandling, första linjen vid potentiellt resektabla metastaser, "konverteringsbehandling"	Tillägg av Beva till Irinobaserad KCT	Beva tillägg till IFL ökade RR från 35 till 45% i den pivotala studien ⁶³ . I en motsvarande kinesisk studie ökade RR från 17 till 35% ⁶⁴ . Beva verkar ge en tilläggseffekt även till optimal KCT ⁶⁵ . En omdiskuterad liten studie med irinotekanbaserad behandling påvisade dock inte någon ökning av RR ⁶⁶ . I Itaca-studien där Beva adderades till Folfox eller Folfiri (ungefär jämt fördelat) sågs inte heller någon skillnad i RR ⁶⁷	Otillräcklig	Ökningen av RR med optimal kemoterapi är osäker och i den preoperativa situationen blir behandlingstiden vanligen kort vilket sammantaget talar emot användningen av Beva i denna situation
6f	Preoperativ behandling, första linjen vid potentiellt resektabla metastaser, "konverteringsbehandling"	Tillägg av Beva till Oxalibaserad KCT	I den pivotala studien ökade Beva tillägget inte andelen RR ⁶⁸	Saknas	
7a	Palliativ cytostatikabehandling med 5FU/singeldrog första linjen	Tillägg av Beva	I kombinerad analys har Beva tillägg visats förlänga OS från 14,6 till 17,9 mån (HR 0,74), PFS lika mycket och andelen RR från 24 till 34% ⁶⁹	Måttlig	
7b	Palliativ cytostatikabehandling med Cape singeldrog första linjen	Tillägg av Beva	RR och OS ökade obetydligt med Beva tillägget medan PFS ökade signifikant från 5,7 till 8,5 mån (HR 0,63) ⁷⁰ . I AVEX-studien (n=280, ≥70 år) ökade Beva-tillägget PFS med 4 mån (HR 0,53), RR med 9% och OS med 3,9 mån (HR 0,79, NS) ⁷¹	Måttlig	
7c	Palliativ cytostatikabehandling med 5FU singeldrog första linjen	Tillägg av Cetu	Inga data	Saknas	Cetu singel gav tumörremission hos 27% av KRAS-wt patienter i första linjen ⁷² och förstärker effekten av 5FU baserade kemodubletter varför effekt även i denna situation är trolig. Dock är det inte logiskt att lägga Cetu till en förväntat lågtoxisk 5FU behandling

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
7d	Palliativ cytostatikabehandling med Cape singeldrog första linjen	Tillägg av Cetu	Inga data	Saknas	Se 7c
7e	Palliativ cytostatikabehandling med 5FU singeldrog första linjen	Tillägg av Pani	Inga data	Saknas	Se 7c
7f	Palliativ cytostatikabehandling med Cape singeldrog första linjen	Tillägg av Pani	Inga data	Saknas	Se 7c
8a	Palliativ cytostatikabehandling med Irinobaserad KCT första linjen	Tillägg av Beva	Bevatillägg ökade PFS och OS med 4-5 mån i den pivotala studien med IFL ⁶³ . Närmast identiska förbättringar sågs i en motsvarande kinesisk studie ⁶⁴ . I två mindre PRCT visades ingen tilläggseffekt ⁶⁶ respektive tendens till effekt för subgruppen som behandlades med Folfiri ⁶⁷ . BICC-C studien antyder dock bevarad Beva effekt även med optimal kemoterapi ⁶⁵ . I MAVERICC studien (n=376) som jämförde Folfox + Beva med Folfiri + Beva var PFS och OS gränssignifikant längre för den senare kombinationen ⁷³	Måttlig	Fortfarande råder osäkerhet avseende tilläggsvärdet av Beva vid optimal kemoterapi. I en populationsbaserad studie med patienter ≥ 65 år observerades ingen säkerställd nytta av Bevatillägg till Irinobaserad KCT ⁷⁴ . I FIRE-3 studien var tillägg av Cetu till Folfiri signifikant bättre (RR och OS) än tillägg av Beva hos RAS-wt patienter ^{40,75} . Patienter med RAS mutation tenderade ha högre RR och längre PFS med Beva jfr med Cetu men OS var väsentligen lika vilket kan tala emot OS vinst av Beva ^{40,76}
8b	Palliativ cytostatikabehandling med Irinobaserad KCT första linjen	Tillägg av Cetu	PFS ökar från 8,4 till 9,9 mån (HR 0,70) och OS ökar signifikant från från 20 till 23,5 mån (HR 0,80) ³⁵ . Efter utvidgad RAS-testning sågs OS ökning från 20,2 till 28,4 mån (HR 0,69) ⁷⁷	Måttlig	Se kommentar till 8a. Indirekt stöd finns även i FIRE-3 studien ⁴⁰

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
8c	Palliativ cytostatikabehandling med Irinobaserad KCT första linjen	Tilllägg av Pani	Inga data	Måttlig	Bedömningen baseras på studiedata för andra linjens behandling (se 13c), data från en fas 2 studie ⁷⁸ samt farmakodynamisk likhet med Cetu ⁶¹
8d	Palliativ cytostatikabehandling med Irinobaserad KCT första linjen	Tilllägg av Suni	I en PRCT (n=768) gav Sunitillägget ett numeriskt sämre utfall avseende RR, PFS och OS och signifikant mer biverkningar ⁷⁹	Saknas	
9a	Palliativ cytostatikabehandling med Oxalibaserad KCT första linjen	Tilllägg av Beva	PFS ökar från 8 till 9,4 mån (HR 0,83), medan OS inte ökade signifikant ⁶⁸ . I en populationsbaserad studie med patienter ≥ 65 år observerades ingen nytta av Bevatillägget till Oxalibaserad KCT ⁷⁴ . Folfox4 behandlade patienter i ITACa-studien hade ingen nytta av Bevatillägget ⁶⁷	Otillräcklig	Effekten av Beva tillägget här synes mindre än vid Irinobaserad KCT, se även 6e, 6f och 8a. I PEAK-studien (n=285) var tillägget av Pani signifikant bättre än tillägget av Beva till Folfox6 avseende PFS och OS hos RAS-wt patienter ⁸⁰ . Vidare var tumörresponsen snabbare, längre och djupare ⁸¹ . I CALGB/SWOG 80405 studien, i vilken flertalet patienter behandlades med Folfox var dock Cetu- och Beva-armarna likvärdiga vilket skulle kunna tolkas som en Bevaeffekt ⁷⁶
9b	Palliativ cytostatikabehandling med Oxalibaserad KCT första linjen	Tilllägg av Afli	I en randomiserad fas 2 studie var RR och PFS i stort sett lika ⁸²	Saknas	
9c	Palliativ cytostatikabehandling med Oxalibaserad KCT första linjen	Tilllägg av Cetu	PFS ökade signifikant från 7,2 till 8,3 mån (HR 0,57), medan OS inte ökade signifikant i den första rapporterade studien ⁵⁵ . I därefter rapporterade studier sågs ingen tilläggseffekt ^{56,57} . I Celim-studien förefaller Cetu vara minst lika aktiv i Oxali- som i Irinobaserad KCT ⁵⁸	Måttlig	Rekommendationen utgår från en bedömning av hela studieunderlaget och förmodad farmakodynamisk likhet mellan de båda EGFR-antikropparna ⁶¹ . Mellan- och inom-studieanalyser antyder nytta i första hand i kombination med 5FU infusions-regim. Se även 9d

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
9d	Palliativ cytostatikabehandling med Oxalibaserad KCT första linjen	Tillägg av Pani	För RAS-wt patienter ökar PFS signifikant från 8 till 10 mån (HR 0,72) och RR var 9% högre. OS ökade signifikant från 20 till 26 mån (HR 0,77) ^{25,83} . Effekt styrks av att Pani adderat till Folfox6 gav signifikant längre PFS och OS jfr med Beva ⁸⁰	Måttlig	Subgruppanalys av den pivotala studien visade att patienter med nedsatt PS (ECOG 2) inte hade nytta av panitillägget. För jämförelse med Beva i samma terapisituation, se kommentar till 9a. Se även 9c
9e	Palliativ cytostatikabehandling med Oxalibaserad KCT första linjen	Tillägg av Ramu	Endast undersökt i icke-jämförande fas 2 studie ⁸⁴	Saknas	
9f	Palliativ cytostatikabehandling med Oxalibaserad KCT första linjen vid levermetastasering	Tillägg av SIRT	I en fas-3 studie (n=530) var total PFS lika för KCT och KCT + SIRT, 10,2 vs 10,7 mån (HR 0,93). Median PFS i levern förlängdes dock signifikant från 12,6 till 20,5 mån med SIRT (HR 0,69) ⁸⁵	Otillräcklig	Klinisk betydelse av PFS-förlängning i levern ännu så länge oklar
10a	Palliativ cytostatikabehandling med Oxalibaserad KCT med Beva första linjen	Tillägg av Cetu	Ingen RR, PFS eller OS vinst av Cetu tillägget ⁸⁶	Saknas	21 och 15% högre risk för progress resp död med Cetu tillägget enligt presentationen vid ASCO 2008. Inga vinster heller i KRAS-wt populationen
10b	Palliativ cytostatikabehandling med Oxalibaserad KCT med Beva första linjen	Tillägg av Pani	Signifikant kortare PFS 10,0 vs 11,4 mån (HR 1,29) och OS 19,4 vs 24,6 mån (HR 1,43) av Pani tillägg ⁸⁷	Saknas	
11	Palliativ cytostatikabehandling med Irinobaserad KCT med Beva första linjen	Tillägg av Pani	Inga effektvinster och mer toxicitet av Panitillägget ⁸⁷	Saknas	

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
12	Palliativ cytostatika-behandling med Folfoxiri första linjen	Tillägg av Beva	I TRIBE-studien (n=508) var Folfoxiri + Beva signifikant bättre än Folfiri + Beva avseende RR och PFS men inte avseende R0 levermetastasresektioner ⁸⁸ . OS förlängdes från 26 till 30 mån (HR 0,80) ⁸⁹ . I STEAM (n=280) tenderade Folfoxiri + Beva vara bättre än Folfox + Beva avseende RR och signifikant bättre avseende PFS, 11,7 vs 9,3 mån (HR 0,67) ⁹⁰	Saknas	Betydelsen av Bevatillägget kan inte värderas då Beva ingick i båda armarna.
13a	Palliativ cytostatika-behandling med Irinobaserad KCT andra linjen	Tillägg av Beva	Ingen jämförande studie finns rapporterad som belyser eventuell behandlingstvinst. I SPIRITT-studien (n=182) jämfördes Beva med Pani som tillägg till Folfiri efter progress på oxalibaserad behandling med Beva, RR, PFS och OS var lika ⁹¹	Måttlig	Utifrån ett farmako-dynamiskt resonemang, inklusive likheten med Afli (se 13d), effekt av fortsatt Beva i andra linjen (se 14e) och de totala studieresultaten bedöms vinst föreligga
13b	Palliativ cytostatikabehandling med Irinobaserad KCT andra linjen	Tillägg av Cetu	Jämfört med Irino enbart ökade andelen tumörremissioner med Cetutillägg från 4 till 16% och PFS från 2,6 till 4 mån (HR 0,69), OS förbättrades inte ⁹²	Måttlig	Resultaten gäller hela studiepopulationen oberoende av KRAS status. Effekt vs KRAS status redovisades vid ESMO 2008. Data för KRAS-wt var svårtolkade. I bedömningen ingår observerad farmakodynamisk likhet mellan EGFR-antikropparna ⁶¹ . Se 13c. En liten PRCT (n=110) antyder att Cetu med Irino är aktivare som tredje (rad 15) än andralinjesbehandling ⁹³

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
13c	Palliativ cytostatikabehandling med Irinobaserad KCT andra linjen	Tillägg av Pani	I en PRCT ökade andelen tumörremissioner från 10 till 36%, PFS signifikant från 4,9 till 6,7 mån (HR 0.82), För OS sågs en icke signifikant förlängning från 12,5 till 14,5 mån (HR 0,92) ⁶⁰ . Liknande data har presenterats från ytterligare en studie där Pani adderades till singel Irino ³⁶ . I SPIRITT-studien (n=182) jämfördes Beva med Pani som tillägg till Folfiri efter progress på oxalibaserad behandling med Beva, RR, PFS och OS var lika ⁹¹	Måttlig	Se kommentar till 13b avseende optimal sekvens av behandling med EGFR-antikropp
13d	Palliativ cytostatikabehandling med Irinobaserad KCT andra linjen	Tillägg av Afli	I en PRCT (n=1226) ökade Afli adderat till Folfiri signifikant median OS från 12,1 till 13,5 mån (HR 0,82) jfr med placebo. PFS ökade också med HR 0,76. RR var 20 resp 11% ⁹⁴	Måttlig	OS vinsten syntes större för patienter utan tidigare Bevabehandling och svagare vid nedsatt allmäntillstånd (PS 2).
13e	Palliativ cytostatikabehandling med Irinobaserad KCT andra linjen	Tillägg av Ramu	I RAISE (n=1072) gav Ramutillägg en OS förlängning från 11,7 till 13,3 mån (HR 0,84) jfr med placebo. PFS ökade också (HR 0,79) medan RR var lika, ca 13% ⁹⁵	Måttlig	I första linjen hade patienterna behandlats med Oxalibaserad KCT med Beva. Behandlingseffekten är liten
13f	Palliativ cytostatikabehandling med Irinobaserad KCT andra linjen	Tillägg av Rego	I en randomiserad fas-2 studie (n=181) var median PFS signifikant längre, 6,1 mån vs 5,3 mån; HR 0,69) jämfört med Folfiri enbart ⁹⁶ . Median OS var 13,2 vs 12,0 mån (NS) och RR 27 vs 18% (NS)	Otillräcklig	Effekt verkar finnas men är små och behöver undersökas i mer definitiv studie
14a	Palliativ cytostatikabehandling med Oxalibaserad KCT andra linjen	Tillägg av Beva	Med Bevatillägg ökade OS från 10,8 till 12,9 mån (HR 0,75) och RR från 9 till 23% ⁹⁷	Måttlig	
14b	Palliativ cytostatikabehandling med Oxalibaserad KCT andra linjen	Tillägg av Cetu	Ingen jämförande studie finns rapporterad som belyser eventuell behandlingvinst	Saknas	

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
14c	Palliativ cytostatika-behandling med Oxalibaserad KCT andra linjen	Tillägg av Pani	Ingen jämförande studie finns rapporterad som belyser eventuell behandlingsvinst	Saknas	
14d	Palliativ cytostatika-behandling med Oxalibaserad KCT andra linjen efter Folfiri + Cetu i första linjen	Tillägg av Cetu	I en randomiserad fas 2 studie (n=153) förlängdes OS NS från 19,8 till 23,7 mån (HR 0,57) och PFS från 4,5 till 6,4 mån (HR 0,81) ⁹⁸	Otillräcklig	Lovande data som behöver bekräftas i större studie
14e	Palliativ cytostatika-behandling med KCT andra linjen	Fortsatt Beva från 1a linjen med byte av KCT	I TML-studien (n=810) medförde fortsatt Beva i andra linjen jämfört med enbart KCT en signifikant OS vinst på 1,4 mån (HR 0,81). PFS förbättrades också med 1,7 mån (HR 0,68 ⁹⁹). I en mindre PRC (n=185) sågs en PFS vinst med HR 0,65 ¹⁰⁰	Måttlig	Då Beva övervägs i första linjen endast med Irinobaserad KCT blir det här endast aktuellt med Oxalibaserad KCT. Behandlings-effekten är liten
14f	Palliativ cytostatika-behandling med KCT andra linjen	Tillägg av Axit till Irino eller Oxaliba-serad KCT	I en randomiserad fas 2 studie (n=171) var tillägg av Axit inte bättre än Beva men gav mer biverkningar ¹⁰¹	Saknas	
15	Palliativ cytostatikabehandling med Irino tredje linjen	Tillägg av Cetu	Med Cetu tillägg ökar PFS från 1,5 till 4,1 mån och RR från 11 till 23%, OS förbättrades inte (HR 0,91) ¹⁰²	Måttlig	Data avser hela studiepopulationen oavsett KRAS- status
16a	Palliativ medicinsk behandling första linjen	Cetu singel	Ingen pivotal studie finns rapporterad som belyser eventuell behandlingsvinst	Otillräcklig	Cetu singel gav tumör-remission hos 27% av KRAS-wt patienter i första linjen ⁷² . Kan möjligen övervägas om kemoterapi är kontraindicerad
16b	Palliativ medicinsk behandling första linjen	Pani singel	Inga data	Otillräcklig	Se kommentar till 16a
16c	Palliativ behandling med Irino + Cetux efter 1-2 linjer vid BRAF-mut tumör	Tillägg av Vemu	I en randomiserad fas 2 studie (n=106) gav Vemu signifikant längre PFS, 4,4 vs 2,0 mån (HR 0,42) och högre RR, 16 vs 4% liksom bättre sjukdomskontroll, 67 vs 22% ¹⁰³	Otillräcklig	39% av pat hade tidigare fått Irino. Lovande data som behöver bekräftas i större studie. Biologisk rational finns för effekt av Vemu med Cetux
17a	Palliativ medicinsk behandling efter progress på 5FU, Irino och Oxalibaserad CT	Cetu singel	Jämfört med BSC ökade OS från 4,8 till 9,5 mån (HR 0,55). RR var 13% för Cetu mot 0% för BSC ²⁴	Måttlig	Data gäller KRAS-wt. Majoriteten av inkluderade patienter hade PS ECOG 0-1, nytta vid ECOG 2 kunde inte visas. Se även kommentar till 17b

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
17b	Palliativ medicinsk behandling efter progress på 5FU, Irino och Oxalibaserad CT	Pani singel	Jämfört med BSC förlängde Pani PFS (HR 0,54) medan OS var lika ¹⁰⁴ . RR var 10% för Pani jfr med 0% för BSC	Måttlig	För KRAS-wt var PFS drygt 3 mån för Pani jfr med knappt 2 mån för BSC (HR 0.45). RR var 17% för Pani. OS var lika för Pani och BSC även i denna grupp, troligen beroende på omfattande cross-over. Effekt sågs även hos patienter med PS ECOG 2-3 men antalet sådana patienter var litet. Subgruppenanalys av ASPECCT-studien antyder större effekt av Pani än Cetu om tidigare behandling innehållit Beva ¹⁰⁵
17c	Palliativ medicinsk behandling efter progress på 5FU, Irino och Oxalibaserad CT samt Beva och EGFR-antikropp	Rego singel	I en PRCT (n=760) gav Rego en signifikant bättre OS på 6,4 mån jfr med 5,0 mån för BSC (HR 0,77). PFS förbättrades också med HR 0,49. RR var 1 och 0,4% för Rego resp. understödsgruppen ¹⁰⁶ . En mindre (n=204) asiatisk PRCT konfirmerade en OS vinst (HR 0,55; 8,8 vs 6,3 mån) ¹⁰⁷	Måttlig	Majoriteten av patienter hade haft metastatisk sjukdom minst 18 mån före studiestart. En tydlig relativ behandlingsvinst observerades men absolutvinsten är liten och bör ställas i relation till relativt uttalade biverkningar
17d	Palliativ medicinsk behandling vid mestadels behandlingsrefraktär sjukdom	Pembro singel vid MSI-tumör	I en liten fas 2 studie (n=32) var RR 40% vid MSI-tumör jfr med 0% vid MSS-tumör. Median OS hade inte nåtts respektive var 5 mån ¹⁰⁸	Otillräcklig	Resultaten är lovande men behöver bekräftas i jämförande studier
17e	Palliativ medicinsk behandling vid mestadels behandlingsrefraktär sjukdom	Vemu singel vid BRAF-mut tumör	I en liten fas 2 studie observerades 1 objektiv respons bland 21 inkluderade patienter. Median OS var 7,7 mån ¹⁰⁹	Saknas	
17f	Palliativ medicinsk behandling vid mestadels behandlingsrefraktär sjukdom	Dabra + Tram vid BRAF-mut tumör	I en liten fas 2 studie observerades 5 (12%) objektiva respons bland 43 inkluderade patienter. Median PFS var 3,5 mån ¹¹⁰	Otillräcklig	

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
17g	Palliativ medicinsk behandling vid mestadels behandlingsrefraktär sjukdom	Lapa + Trast vid HER2 positiv tumör	I en liten fas 2 studie observerades 8 (30%) objektiva responser bland 27 inkluderade patienter ¹¹¹ . Median PFS var 5 mån och OS 11,5 mån	Otillräcklig	Resultaten är lovande men behöver bekräftas i jämförande studier
17h	Palliativ medicinsk behandling vid mestadels behandlingsrefraktär MSI sjukdom	Nivo singel eller Nivo + Ipil	I en fas-2 studie (n=100) var RR 27 resp 33% för Nivo singel (n=74) och Nivo + Ipil och synbarligen utan relation till PD-L1 uttryck ^{112,113} . Median PFS var 3,4 resp 5,3 mån. OS vid 12 mån för Nivo singel var 74%	Otillräcklig	Lovande data som behöver bekräftas i större jämförande studie. Även 20 patienter med MSS-tumörer behandlades. Bland dessa observerades 1 objektiv remission
17i	Palliativ medicinsk behandling vid mestadels behandlingsrefraktär KRAS-mut och MSS sjukdom	Kobi + Atezo	I en fas-1 studie (n=23) var RR 17% ¹¹⁴	Otillräcklig	Lovande koncept för att sensitivisera MSS-tumörer för PD-L1 hämmare som bör studeras vidare
17j	Palliativ medicinsk behandling vid behandlingsrefraktär sjukdom	Ninte singel	I en randomiserad fas-studie förlängde Ninte PFS signifikant (HR 0,58) jfr med placebo medan OS var lika (HR 1,01) ¹¹⁵	Otillräcklig	
17k	Palliativ medicinsk behandling med Irino vid behandlingsrefraktär sjukdom selekterad utifrån CCND1 rs9344 polymorfism	Tillägg av Sora	I en randomiserad fas-2 studie (n=173) randomiserades till Irinotecan + Sora eller Irinotecan resp Sora singel ¹¹⁶ . Kombinationen gav signifikant längre median OS; 7,2 vs 3,0 resp 3,3 mån	Otillräcklig	Lovande data med möjlighet till prediktiv markör, behöver konfirmeras i större studie
17l	Palliativ medicinsk behandling vid behandlingsrefraktär sjukdom	TAS singel	I RECURSE-studien (n=800) förlängdes median OS signifikant till 7,1 mån jfr med 5,3 för placebo (HR 0,68) ¹¹⁷ . I en Japansk fas-2 studie (n=112) förlängdes OS till 9,0 mån jfr med 6,6 mån för placebo (HR 0,56) ¹¹⁸ . Effekten var signifikant men lite sämre (HR 0,79) i en ny asiatisk fas-3 studie ¹¹⁹	Måttlig	Effekten inte så stor men erfarenhetsmässigt subjektivt väl tolerabelt läkemedel

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
18a	Palliativ medicinsk behandling efter första linjens KCT induktion med Beva	Underhållsbehandling med Beva	Beva underhåll jfr med behandlingsuppehåll förlängde PFS signifikant från 8,5 till 9,5 mån (HR 0,73) och OS icke signifikant från 23,8 till 25,4 mån (HR 0,83) i SAKK 41/06 studien (n=262) ¹²⁰ . Beva underhåll enbart är inte säkert ekvivalent med fortsatt Xelox med Beva ¹²¹ . I AIO KRK/0207 studien (n=473) gav Beva underhåll PFS förlängning med 1,1 mån jfr med inget underhåll men ingen skillnad i tid till "failure of strategy" och OS tenderade vara längre utan underhåll ¹²²	Otillräcklig	Effekten är liten och inte säkerställd. Ytterligare studier där underhållskonceptet jämförts med behandlingsuppehåll har rapporterats (se 18b, c, d och f). En övergripande slutsats f n är att underhållsbehandling med kemoterapi enbart ^{123,124} , kemoterapi + TD eller TDs enbart kan ge viss förlängd PFS men effekten på överlevnad, biverkningar och QoL är osäker
18b	Palliativ medicinsk behandling efter första linjens KCT induktion med Beva följt av underhålls-behandling med Beva	Tillägg av Erlo till Beva i underhållsfas	I DREAM-studien (n=452) förlängdes PFS signifikant från 4,9 till 5,4 mån (HR 0,78) och OS från 22,1 till 24,9 mån (HR 0,79) jfr med underhåll med Beva enbart ¹²⁵ . KRAS-mut status påverkade inte effektmåten. I ACT studien (n=249) med motsvarande design var PFS och OS lika ¹²⁶ . ACT-2 studien visade att KRAS-wt inte predikterade Erloeffekt ¹²⁷	Otillräcklig	Effekten av Erlo tillägget är inte entydig och medför icke-försumbara biverkningar. Betydelsen av kombinationen med Beva är oklar
18c	Palliativ medicinsk behandling efter första linjens KCT induktion med Beva	Underhållsbehandling med Beva + fluoropyrimidin	I CAIRO3 studien (n=558) förlängde underhåll med Beva + Cape PFS1 signifikant från 4,1 till 8,5 mån (HR 0,41) och PFS2 (tid med återstart av KCT inräknad) från 8,5 till 11,7 mån (HR 0,67) ¹²⁸ . OS förlängdes icke signifikant från 22,4 till 25,9 mån (HR 0,83). I AIO KRK/0207 studien (n=473) förlängde Beva + fluoropyrimidin PFS1 från 3,5 till 6,3 mån jfr med ingen behandling ¹²² . För Beva enbart var PFS 4,6 mån. OS förlängdes inte	Måttlig	Den kliniska nyttan av underhållsbehandling kan diskuteras. Den initiala PFS förlängningen bedöms dock vara kliniskt relevant men OS vinst är inte säkerställd. Jämförelse med fluoropyrimidin enbart saknas

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
18d	Palliativ medicinsk behandling efter första linjens KCT induktion	Underhållsbehandling med Cetu	I Nordic 7 studien var Cetu singel likvärdig med Cetu i kombination med CT och CT enbart efter induktionsbehandling och även likvärdig med CT till progress ⁵⁷ . I MACRO-2 studien befanns underhåll med Cetu enbart vara väsentligen likvärdig med underhåll med Folfox + Cetu avseende PFS och OS ¹²⁹ . I COIN-B studien (n=130) sågs tendens till längre PFS och OS när intermittert Folfox + Cetu kombinerades med kontinuerligt jfr med intermittert Cetu ¹³⁰ . I en liten randomiserad fas 2-studie (n= 93) var median PFS 11,2 mån för underhåll med Cetu jfr med 9,3 mån för Beva efter induktion med Folfoxiri +Cetu (NS) ¹³¹	Otillräcklig	Nordic 7 och MACRO-2 studierna saknade en obehandlad kontrollarm vilket gör betydelsen av observerad ekvivalens svårvärderad. Indirekt stöd finns i Optimox2 studien som visade vinst i PFS/sjukdomskontroll och tendens till vinst i OS av CT underhåll ¹²³ . Vidare var konceptet associerat med lång OS i Nordic 7,5 studien ¹³² . Effekten i COIN-B studien var inte statistisk signifikant
18e	Palliativ medicinsk behandling efter första linjens KCT induktion	Underhållsbehandling med Pani	Inga data	Otillräcklig	Konceptet finns inte studerat för Pani. Se även 18d
18f	Palliativ medicinsk behandling efter första linjens KCT induktion	Underhållsbehandling med Axit	I en liten randomiserad fas 2-studie (n=49) var median PFS signifikant längre (5 vs 3 mån) för Axit vs placebo (HR 0,46) och median OS 28 vs 20 mån (NS) ¹³³	Otillräcklig	Lovande data som behöver bekräftas i större studie
19	Palliativ medicinsk behandling	Erlo singel eller tillägg av Erlo till CT i första linjen	Preliminära resultat antyder liten eller ingen effekt ¹³⁴	Saknas	

Tabell 4. Ventrikelcancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
1a	Operabel VC	Tillägg av Pani till peroperativ Epi/Oxali/Cape	I en randomiserad fas 2 studie (n=171) medförde Panitillägget inte bättre tumörminskning eller resultat av kirurgin ¹³⁵	Saknas	
1b	Operabel VC	Tillägg av Beva till peroperativ Epi/Cisp/Cape	I en randomiserad fas 3 studie (n=1063) medförde Bevatillägget inte högre RR eller längre PFS eller OS ¹³⁶	Saknas	14% av patienterna hade tumör i nedre esofagus
2	Operabel VC	Tillägg av TD till adjuvant CT	Inga data	Saknas	
3a	Palliativ cytostatikabehandling med 5FU/Cape i kombination med Cisp i första linjen	Tega istället för 5FU/Cape	I en RCT (n=1029) var Tega effektmässigt likvärdig med 5FU och hade bättre säkerhetsprofil ¹³⁷	Måttlig	Kravet på s k "non-inferiority" vs 5FU uppfylldes
3b	Palliativ cytostatikabehandling med 5FU/Cape i kombination med Cisp i första linjen	Tillägg av Beva	I AVAGAST-studien gav Bevatillägget en icke signifikant OS vinst 12,1 vs 10,1 mån (HR 0,87), RR ökade med 8% och PFS med 1,4 mån (HR 0,80) ¹³⁸	Otillräcklig	I en planerad subgruppsanalys sågs genomgående bättre effekt hos patienter från Europa och Pan-America, i den senare gruppen var OS vinsten signifikant.
3c	Val av medicinsk behandling av ventrikelcancer utifrån HER2 uttryck	Trast i kombination med CT beroende på HER2 uttryck	Effekten av Trasttillägget endast signifikant vid högt HER2 uttryck (se 3d)	Stark	Uttrycket av HER2 ska bedömas enligt kriterier specifika för ventrikelcancer
3d	Palliativ cytostatikabehandling med 5FU/Cisp baserad CT vid HER2 positiv tumör i första linjen	Tillägg av Trast	I en PRCT förlängdes OS från 11,1 till 13,8 mån (HR 0,74) och RR ökade från 35 till 47% ¹³⁹	Måttlig	Kemoterapin begränsades till 6 cykler medan Trast gavs till progress. Subgruppanalyser visar signifikant effekt endast vid PS 0-1 och vid HER2 IHC3+/Fish+ (OS 12,3 vs 17,9 mån; HR 0,58)

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
3e	Palliativ cytostatikabehandling med Xelox vid HER2 positiv tumör i första linjen	Tillägg av Lapa	I TRIO-013/LOGiC-studien (n=545) förlängdes OS icke-signifikant från 10,5 till 12,2 mån (HR 0,91) av Lapa ¹⁴⁰ . PFS var 6,0 jfr med 5,4 mån och RR 53 jfr med 39% till fördel för Lapa	Otillräcklig	Studien inkluderade patienter med adenocarcinom i esofagus, ventrikel och övergången esofagus – ventrikel med klar dominans för ventrikelursprung (87%). Signifikant överlevnadsvinst sågs i den asiatiska delen av studien och hos patienter < 60 år
3f	Palliativ cytostatikabehandling med Cisp/Cape eller Doce/Oxali första linjen	Tillägg av Cetu	I EXPAND-studien (n=904) gav Cetutillägget icke-signifikant kortare PFS (4,4 vs 5,6 mån; HR=1,09) men likvärdig OS ¹⁴¹ En randomiserad fas II studie (n=150) visade ingen tilläggseffekt av Cetu ¹⁴²	Saknas	
3g	Palliativ cytostatikabehandling med Epi/Oxali/Cape första linjen	Tillägg av Pani	I REAL3-studien (n=553) gav Panitillägget signifikant sämre överlevnad; 8,8 vs 11,3 mån (HR 1,37) ¹⁴³	Saknas	Ventrikelcancer utgjorde ca 60% av patienterna. Subgruppanalys avseende tumörlokal visade ingen påtaglig skillnad
3h	Palliativ cytostatikabehandling med Cisp/Cape första linjen	Tillägg av Sora	I en randomiserad fas 2 studie (n=195) gav Soratillägget ingen förbättring av RR, PFS eller OS ¹⁴⁴	Saknas	
3i	Palliativ cytostatikabehandling med Folfox i första linjen	Tillägg av Ramu	I en randomiserad fas 2 studie (n=168) som inkluderade ungefär lika andelar adenocarcinom från esofagus som ventrikel/gastroesofageala övergången var PFS, OS och RR lika utan och med Ra ¹⁴⁵	Otillräcklig	Subgruppanalys antyder effekt av Ramutillägg vid primärtumör i ventrikel och gastroesofageala övergången

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
3j	Palliativ cytostatikabehandling med Folfox i första linjen	Tillägg av Afli	I en randomiserad fas-2 studie (n=64) gav Afli tillägg ingen förbättring av RR, PFS eller OS ¹⁴⁶	Saknas	I studien deltog patienter med adenocarcinom i esofagus, gastroesofageala övergången eller ventrikel ungefär lika fördelat
4a	Palliativ cytostatikabehandling med Pacli efter progress på första linjens CT	Tillägg av Ramu	I RAINBOW-studien (n=665) var PFS och OS signifikant längre med Ramutillägg; 4,4 vs 2,9 mån (HR 0,64) för PFS och 9,6 vs 7,4 mån (HR 0,81) för OS ¹⁴⁷	Måttlig	60% av patienterna var västerländska och subgruppanalys visade starkast effekt hos dessa
4b	Palliativ cytostatikabehandling med Doce efter progress på första linjens CT	Tillägg av Suni	I en randomiserad fas-2 studie (n=107) förlängde Suni PFS icke-signifikant från 2,6 till 3,9 mån (HR 0,77) och ökade RR signifikant från 14 till 41% ¹⁴⁸ . OS var 6,6 vs 8,0 mån (HR 0,94)	Otillräcklig	
4c	Palliativ medicinsk behandling efter progress på första linjens CT	Ramu singeldrog	I REGARD-studien (n=355) gav Ramu jämfört med endast understödande behandling en signifikant OS förlängning; 5,2 vs 3,8 mån (HR=0,78) ¹⁴⁹ . PFS förlängdes från 1,3 till 2,1 mån (HR 0,48)	Måttlig	OS vinsten är inte stor men i paritet med vad som kan uppnås med andra linjens kemoterapi. Biverkningsprofilen för Ramu singel är gynnsam
4d	Palliativ cytostatikabehandling med Pacli efter progress på ≥ första linjens CT vid HER2 uttryckande tumör	Tillägg av Lapa	I den asiatiska TyTan-studien (n=261) var OS icke-signifikant längre med Lapatillägg; 11 vs 8,9 mån (HR 0,84). I subgruppen HER2 IHC3+ (n=101) var OS signifikant längre; 14 vs 7,6 mån (HR 0,59) ¹⁵⁰	Otillräcklig	Flertalet patienter hade inte tidigare behandlats med Trast. Resultaten i gruppen IHC3+ är lovande men behöver konfirmeras med inklusion även av västerländska patienter
4e	Palliativ cytostatikabehandling med Cape efter progress på ≥ första linjens CT vid HER2 uttryckande tumör	Tillägg av Lapa	I en liten randomiserad fas-2 studie (n=37) förlängde Lapa PFS icke-signifikant från 42 till 83 dagar och OS från 142 dagar till ej nådd (HR 1,06) ¹⁵¹	Otillräcklig	7 patienter hade primärtumör i esofagus

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
4f	Palliativ cytostatikabehandling med Pacli efter progress på första linjens CT	Tillägg av Olap	I en randomiserad fas-2 studie (n=123) förlängde tillägg av Olap OS signifikant från 8,3 till 13,1 mån (HR=0,56) ¹⁵² . PFS förlängdes inte signifikant	Otillräcklig	Lovande data som behöver bekräftas. Effekten syntes större hos patienter med lågt ATM uttryck
4g	Palliativ cytostatikabehandling med Pacli efter progress på första linjens CT	Tillägg av Evero	I en RCT (n=300) var RR och PFS närmast identiska och OS NS längre med Evero, 5,1 vs 6,1 mån (HR 0,92) ¹⁵³	Saknas	
4h	Palliativ medicinsk behandling efter progress på första - andra linjens CT	Evero singeldrog	I en PRCT (n=656) gav Evero ingen signifikant OS förlängning jfr med BSC (HR 0,90) men däremot förlängd PFS (HR 0,66) ¹⁵⁴	Otillräcklig	Viss effekt ser ut att finnas men mer övertygande sådan finns för CT
4i	Palliativ medicinsk behandling efter progress på ≥ första linjens CT	Rego singel	I en PRCT INTEGRATE (n=152) förlängde Regora PFS från 0,9 till 2,6 mån (HR 0,40) ¹⁵⁵ . OS var icke signifikant längre, 5,8 vs 4,5 mån (HR 0,74)	Otillräcklig	Preliminära data från en liten studie. Behöver studeras i fas 3
5a	Palliativ medicinsk behandling efter progress på standardbehandlingar	Apat singel	I en PRCT (n=267) förlängde Apat OS signifikant från 4.7 till 6.5 mån (HR 0.71) och PFS från 1.8 till 2.6 mån (HR 0.44) ¹⁵⁶	Otillräcklig	Lovande data från asiatisk studie som behöver bekräftas. Läkemedlet är ännu inte godkänt och tillgängligt
5b	Palliativ medicinsk behandling efter progress på standardbehandlingar	Pembro singel	I en liten pilotstudie (n=39) var RR 22% och OS vid 6 mån 69% ¹⁵⁷	Otillräcklig	Majoriteten av patienterna hade fått minst 2 linjers CT tidigare och selekterades för PD-L1 uttryck
5c	Palliativ medicinsk behandling efter progress på standardbehandlingar	Nivol singel	Bland 59 utvärderade patienter i Checkmate0-32 studien var RR 12% ¹⁵⁸ . I en asiatisk RCT (n=493) var OS signifikant längre med Nivol jfr med placebo, 5,3 vs 4,1 mån (HR 0,63). RR var 11 vs 0% ¹⁵⁹	Otillräcklig	Antitumoral effekt finns men är mycket måttlig och behöver visas i västerländsk population. Den randomiserade studien hittills bara redovisad som abstract utan subgruppanalyser
5d	Palliativ medicinsk behandling efter progress på standardbehandlingar	Ramu + Pembro	I en doseskalering fas 1 studie (n=40) var RR 8% och PFS 2,1 mån ¹⁶⁰	Saknas	

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
6	Palliativ behandling av malign ascites av EpCAM positiv epitelial cancer	Intraperitoneal administrering av Catu	I en PRCT (n=258) jämfördes paracentes med paracentes + catu. Catutillägget medförde förlängd punktionsfri överlevnad från 11 till 45 dagar (HR=0.25), tid till behov av nästa punktion från 13 till 77 dagar (HR=0,17) och gränssignifikant längre OS (HR=0,72) ¹⁶¹	Otillräcklig	129 patienter hade ovarialcancer och 66 ventrikeltcancer medan 9 och 8 patienter hade pancreascancer resp CRC. Punkttestimaten för effekt vid ventrikeltcancer var liknande de som för hela studiepopulationen. Antal patienter med GI cancer är relativt litet och studiedesignen med 4 paracenteser i Catugruppen jfr med 1 i kontrollgruppen gör resultaten svårtolkade. Konfirmerande data behövs

Tabell 5. Pankreascancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
1a	Adjuvant Gem i 12 cykler efter R1 resektion	Tillägg av Sora	I CONKO-006 (n=127) var DFS 1 mån kortare och OS 2 mån längre med Soratillägget men skillnaderna var inte signifikanta ¹⁶²	Otillräcklig	
1b	Adjuvant Gem	Tillägg av Cetu	I en fas-2 studie (n=73) var DFS inte bättre än historisk kontroll ¹⁶³	Saknas	
1c	Adjuvant Gem	Tillägg av Erlo	I en PRCT (n=436) var median DFS och OS i stort sett lika ¹⁶⁴	Saknas	Långtidsöverlevnaden var numerärt lite högre för gruppen med Erlotillägg
1d	Adjuvant Gem	Tega istället för Gem	I en PRCT från Japan (n=385) var OS signifikant längre med Tega (HR 0,57; 5-årsöverlevnad 44 vs 24%) ¹⁶⁵	Otillräcklig	Mycket lovande data från asiatisk studie som dock behöver bekräftas i västerländsk population.
2a	Palliativ cytostatikabehandling av avancerad PC med Gem första linjen	Tillägg av Erlo	OS signifikant förlängd i en PRCT (HR 0,82; median 5,9 till 6,2 mån) ¹⁶⁶ . LAP 07-studien gav inget stöd för nytta av Erlotillägget ¹⁶⁷	Otillräcklig	Subgruppsanalys av Moorestudien visade att överlevnadsvinsten hänfördes till metastatisk sjukdom. Effektnivån mätt som HR kvot är i den studien i nivå med den för vissa andra behandlingar som bedömts ha måttlig evidens, dock då ofta med stöd från andra studier. Här saknas det stödet då LAP 07-studien vara negativ
2b	Palliativ cytostatikabehandling av avancerad PC med Gem första linjen	Tillägg av Beva	Ingen OS skillnad Gem/placebo (5,9 mån) vs Gem/Beva (5,8 mån) ¹⁶⁸	Saknas	
2c	Palliativ cytostatikabehandling av avancerad PC med Gem första linjen	Tillägg av Cetu	Ingen OS skillnad Gem/placebo (5,9 mån) vs Gem/Cetu (6,3 mån) ¹⁶⁹	Saknas	

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
2d	Palliativ cytostatikabehandling av avancerad PC med Gem första linjen	Tillägg av Sora	I en liten PRCT (n=104) var PFS 5,6 mån för Gem mot 3,8 mån för Gem/Sora. Motsvarande siffror för OS var 9,2 och 8,5 mån ¹⁷⁰	Saknas	
2e	Palliativ cytostatikabehandling av avancerad PC med Gem första linjen	Tillägg av Axit	I en PRCT (n=632) var OS för Axittillägg 8,5 mån jfr med 8,3 mån för Gem enbart ¹⁷¹ . PFS var också lika	Saknas	
2f	Palliativ cytostatikabehandling av avancerad PC med Gem första linjen	Tillägg av Afli	I en PRCT (n=427) gav Afllitillägget en icke-signifikant kortare OS; 6,5 mån jfr med 7,8 mån för Gem enbart ¹⁷² . PFS var lika.	Saknas	
2g	Palliativ cytostatikabehandling av avancerad PC med Gem första linjen	Tega istället för Gem	I en asiatisk PRCT (n=834) var OS 9,7 mån för Tega och 8,8 mån för Gem (HR 0,96) ¹⁷³ . Gem plus Tega var inte uppenbart bättre än Gem avseende överlevnad men gav signifikant längre PFS (HR 0,66)	Otillräcklig	Data från asiatisk studie som behöver bekräftas i västerländsk population
3a	Palliativ cytostatikabehandling av metastaserad PC med Gem i kombination med Erlo första linjen	Tillägg av Beva	Ingen signifikant OS vinst av Beva tillägget (7,1 vs 6,0 mån; HR 0,89) ¹⁷⁴	Otillräcklig	PFS förlängdes från 3,6 till 4,6 mån (HR 0,73) och RR ökade från 9 till 14%
3b	Palliativ behandling av metastaserad PC med Gem i kombination med Erlo första linjen	Tillägg av Pani	I en randomiserad fas 2 studie förlängdes överlevnaden från 4 till 8,4 mån (HR 0,61). PFS var lika ¹⁷⁵	Otillräcklig	Nyttan av den farmakologiska principen om dubbel EGFR hämning behöver bekräftas
4	Palliativ cytostatikabehandling av avancerad PC med Gem i kombination med Cis i första linjen	Tillägg av Cetu	En liten PRCT visade ingen nytta i någon effektvariabel ¹⁷⁶	Saknas	

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
5a	Palliativ behandling av avancerad PC med Cape andra linjen efter progress på Gem±nab-paclitaxel	Tillägg av Ruxo	I en liten randomiserad fas 2 studie (n=127) tenderade OS vara bättre (HR 0,79) med Ruxotillägg och var signifikant bättre (HR 0,47) hos patienter med CRP förhöjning ¹⁷⁷ . I 2 efterföljande RCT (n=407 totalt) med patienter med CRP förhöjning var OS och PFS numerärt aningen sämre än Cape enbart ¹⁷⁸	Saknas	Som så ofta kunde lovande fas 2 data inte reproduceras i fas 3
5b	Palliativ behandling av metastaserad PC med 5FU efter progress på ≥ 1 linje CT	Tillägg av Liri	I en PRCT (n=417) jämfördes 5-FU med 5-FU+Liri och Liri enbart ¹⁷⁹ . Liritillägget gav en signifikant förlängd överlevnad, 6,1 vs 4,2 mån (HR 0,67) och PFS, 3,1 vs 1,5 mån (HR 0,56). Liri och 5FU var effektmässigt likvärdiga	Måttlig	Irino singel har viss aktivitet vid pancreascancer ¹⁸⁰ men någon effektjämförelse med Liri finns ej
5c	Palliativ behandling av avancerad MSI PC efter progress på ≥ 1 linje CT	Pembro singel	I en liten pilotstudie (n=29) med olika tumörtyper med MSI, varav 4 PC, var RR 48% och OS 21 mån ¹⁸¹	Otillräcklig	2 av 4 patienter med PC hade tumörrespons. Lovande resultat som förstås måste bekräftas i betydligt större studie
6	Palliativ CRT av lokalt avancerad PC	Tillägg av TD	Inga jämförande data rapporterade	Saknas	

Tabell 6. Gallvägscancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
1a	Palliativ cytostatikabehandling med Gem första linjen	Tillägg av Sora	I en PRCT (n=102) tenderade Soratillägg ge kortare PFS och OS ¹⁸²	Saknas	
1b	Palliativ cytostatikabehandling med Gem första linjen	Tillägg av Vande	I en PRCT (n=173) såg tendens till kortare PFS och OS med Vandetillägg ¹⁸³	Saknas	Vande singel var ungefär likvärdig med Gem
2	Palliativ cytostatikabehandling med Gem/Cisp första linjen	Tillägg av Pani	I en PRCT (n=93) tenderade Panitillägg ge kortare PFS och OS ¹⁸⁴	Saknas	Endast pat med KRAS wt inkluderades
3a	Palliativ cytostatikabehandling med Gem/Oxali första linjen	Tillägg av Erlo	I en PRCT sågs PFS förlängning av Erlotillägget från 4,2 till 5,8 mån OS var 9,5 mån i båda armarna ¹⁸⁵	Otillräcklig	
3b	Palliativ cytostatikabehandling med Gem/Oxali första linjen	Tillägg av Cetu	I en PRCT (n=150) var PFS i stort sett lika och OS icke-signifikant kortare av Cetutillägget ¹⁸⁶ . I en liknande studie (n=122) tenderade Cetutillägget öka RR, PFS och OS ¹⁸⁷	Saknas	Motstridiga resultat, behöver studeras ytterligare
3c	Palliativ cytostatikabehandling med Gem/Oxali första linjen	Tillägg av Pani	I en PRCT (n=89) sågs tendens till bättre RR och PFS men sämre OS ¹⁸⁸	Saknas	Endast pat med KRAS wt inkluderades
3d	Palliativ cytostatikabehandling med Gem/Oxali första linjen	Tillägg av Beva	I en liten fas 2 studie (n=35) var RR 41% och OS 14,2 mån ¹⁸⁹	Otillräcklig	Ev effekt av Beva behöver studeras i en jämförande studie

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
3e	Palliativ medicinsk behandling första linjen	Beva i kombination med Erlo	I en liten fas 2 studie (n=53) var RR 12% och OS 9,9 mån ¹⁹⁰	Otillräcklig	
4	Palliativ medicinsk behandling för avancerad sjukdom	Pembro singel	I en liten pilotstudie (n=9) i patienter med MSI-tumörer sågs objektiva respons hos 5 ¹⁰⁸	Saknas	4 patienter hade gallvägscancer. Lovande ansats som måste utvecklas i större studier

Tabell 7. Hepatocellulär cancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
1	Resektion eller ablation	Adjuvantbehandling med Sora	I STORM-studien (n=1 114) var DFS lika för Sora och placebo ¹⁹¹	Saknas	
2a	Palliativ medicinsk behandling vid avancerad sjukdom första linjen	Behandling med Sora singel	OS signifikant förlängd; 7,9 mån för placebo mot 10,7 mån för Sora ¹⁹² . OS vinst om ca 2 mån visad i ytterligare en studie ¹⁹³	Måttlig	I stort sett alla patienter hade KPS 0 eller 1 och god leverfunktion (Child-Pugh A) varför användningen bör begränsas till sådana patienter ¹⁹⁴ i väntan på resultat från en pågående PRCT i Child-Pugh B patienter. Subgruppenanalys visar bevarad effekt utom möjligen vid hepatit B genes ¹⁹⁵
2b	Palliativ medicinsk behandling vid avancerad sjukdom första linjen	Behandling med Suni singel	I en PRCT var OS för Suni signifikant kortare än för Sora; 7,9 vs 10,2 mån (HR 1,30) ¹⁹⁶ . PFS var lika	Saknas	Suni tenderade också att vara mer toxiskt
2c	Palliativ medicinsk behandling vid avancerad sjukdom första linjen	Behandling med Beva i kombination med Erlo	I en randomiserad fas 2 studie (n=95) var kombinationen likvärdig med Sora ¹⁹⁷	Otillräcklig	Studien är liten och tillåter inte slutsatsen att kombinationen är likvärdig med standardbehandlingen
2d	Palliativ medicinsk behandling vid avancerad sjukdom första linjen	Behandling med Sora i kombination med Erlo	I SEARCH-studien (n=720) var OS i Erlogruppen 9,5 mån vs 8,5 mån för Sora enbart (HR 0,93) ¹⁹⁸ . PFS var något kortare för Erlogruppen	Otillräcklig	
2e	Palliativ medicinsk behandling vid avancerad sjukdom första linjen	Behandling med Sora i kombination med kemo-embolisering (TACE)	I två PRCT (n=307 resp n=294) sågs ingen tilläggseffekt av Sora ^{199,200}	Saknas	

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
2f	Palliativ medicinsk behandling vid avancerad sjukdom första linjen	Behandling med Sora i kombination med doxorubicin	I en PRCT (n=346) var OS för kombinationen 9,3 mån vs 10,5 mån för Sora singel (HR 1,06). PFS var också lika ²⁰³	Saknas	
2g	Palliativ medicinsk behandling vid avancerad sjukdom första linjen	Behandling med Ninte	I en sammanlagd analys av 2 PRCT (n=188) var Ninte effektmässigt lika med Sora ²⁰⁴	Otillräcklig	Ninte kan ha fördelar när det gäller biverkningar
2h	Palliativ medicinsk behandling vid avancerad sjukdom första linjen	Behandling med Beva	I en liten fas-2 studie (n=46) var RR 13% och median OS 12,4 mån ²⁰⁵	Otillräcklig	
3a	Palliativ medicinsk behandling vid avancerad sjukdom andra linjen	Behandling med Evero efter progress på Sora	I EVOLVE-1 studien (n=546) var OS och PFS närmast identiska ²⁰⁶	Saknas	
3b	Palliativ medicinsk behandling vid avancerad sjukdom andra linjen	Behandling med Rego efter progress på Sora	I en PRCT (n=573) var OS signifikant längre för Rego vs placebo, 10,6 vs 7,8 mån (HR 0,63) ²⁰⁷	Måttlig	I stort sett samtliga patienter hade leverfunktionsstatus Child-Pugh A och subgruppanalys antyder att effekten är bäst för patienter med WHO 0
3c	Palliativ medicinsk behandling vid avancerad sjukdom andra linjen	Behandling med Ramu efter progress på Sora	I REACH-studien (n=565) gav Ramu icke-signifikant längre OS jfr med placebo; 9,2 vs 7,6 mån (HR 0,87) ²⁰⁸ . PFS var 2,8 vs 2,1 mån (HR 0,63).	Otillräcklig	Absoluteffekten är liten och inte säkerställd. För patienter med AFP ≥ 400 ng/ml vid baseline var dock OS signifikant längre (HR 0,67)
3d	Palliativ medicinsk behandling vid avancerad sjukdom andra linjen	Behandling med Axit efter progress på tidigare anti-angi- genesbehandling	I en PRCT (n=202) gav Axit icke-signifikant längre OS jfr med placebo; 12,7 vs 9,7 mån (HR 0,87) ²⁰⁹ . PFS var 3,6 vs 1,9 mån (HR 0,62)	Otillräcklig	Eventuell effekt behöver säkerställas i ytterligare studie
3e	Palliativ medicinsk behandling vid avancerad sjukdom andra linjen	Behandling med Nivol singel	I en doseskalerad fas1/2-studie (n=262) var RR 15 resp 16% i doseskalerings- resp dosexpansions-kohorterna ²¹⁰	Otillräcklig	Majoriteten av pat hade tidigare behandlats med Sora

Tabell 8. Esofaguscancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
1a	Preoperativ eller definitiv CRT med Cisp/5FU	Tillägg av Cetu	I SCOPE1-studien (n=258) gav Cetutillägg sämre tumörkontroll och signifikant kortare OS (22 vs 25 mån; HR 1,53 ²¹¹)	Saknas	
1b	Preoperativ eller definitiv CRT med Cisp/Pacl	Tillägg av Cetu	I RTOG 0436-studien (n=344) gav Cetutillägget ingen vinst avseende tumörkontroll eller överlevnad ²¹²	Saknas	Subgruppanalys avseende histologisk typ indikerade ingen skillnad mellan skivepitelcancer och adenocarcinom
2a	Palliativ cytostatikabehandling med Epi/Oxali/Cape första linjen	Tillägg av Pani	I REAL3-studien (n=553) gav Panitillägget signifikant sämre överlevnad; 8,8 vs 11,3 mån (HR 1,37) ¹⁴³	Saknas	Gäller adenocarcinom. Raden identisk med ventrikelcancer/3f. Andelen patienter i studien med esofaguscancer var 40%. Subgruppanalys avseende tumörlokal visade ingen påtaglig skillnad
2b	Palliativ cytostatikabehandling med Folfox första linjen	Tillägg av Ramu	I en randomiserad fas 2 studie (n=168) som inkluderade ungefär lika andelar adenocarcinom från esofagus som ventrikel/gastroesofageala övergången var PFS, OS och RR lika utan och med Ramu ¹⁴⁵	Saknas	Subgruppanalys antyder snarast negativ effekt av Ramutillägg vid primärtumör i esofagus
2c	Palliativ cytostatikabehandling med Folfox i första linjen	Tillägg av Afli	I en randomiserad fas 2 studie (n=64) gav Aflitillägg ingen förbättring av RR, PFS eller OS ¹⁴⁶	Saknas	I studien deltog patienter med adenocarcinom i esofagus, gastroesofageala övergången eller ventrikel ungefär lika fördelat

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
2d	Palliativ cytostatikabehandling med Xelox i första linjen	Tillägg av Lapa vidHER2 positiv tumör	I TRIO-013/LOGiC-studien (n=545) förlängdes OS icke-signifikant från 10,5 till 12,2 mån (HR 0,91) av Lapa ¹⁴⁰ . PFS var 6 jfr med 5,4 mån och RR 50 jfr med 40% till fördel för Lapa	Otillräcklig	Raden identisk med ventrikelcancer 3d. Studien inkluderade patienter med adenocarcinom i esofagus, ventrikel och övergången esofagus – ventrikel men andelarna angavs ej. Signifikant överlevnadsvinst sågs i den asiatiska delen av studien och hos patienter < 60 år
2e	Palliativ cytostatikabehandling med Cisp/5FU vid metastaserad skivepitelcancer första linjen	Tillägg av Cetu	I en liten PRCT förlängdes PFS och OS med ca 2 resp 4 mån ²¹³	Otillräcklig	Resultaten behöver bekräftas i större studie
3	Palliativ medicinsk behandling med TD vid avancerad sjukdom andra linjen	Gefi singel efter standard CT	I en PRCT (N=450) gav Gefi en tendens till längre PFS och OS jfr med placebo, HR 0,8 resp 0,9 ²¹⁴	Otillräcklig	Ca 75% av patienterna hade adenocarcinom och ca 20% tumör i gastroesofageala övergången
4	Palliativ medicinsk behandling vid behandlingsrefraktär avancerad sjukdom	Pembro singel	I en liten pilotstudie (n=23) var RR 23% ²¹⁵	Otillräcklig	Patienterna selekterades för PD-L1 uttryck och majoriteten hade adenocarcinom

Tabell 9. Analcancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
1a	Kurativ CRT med Cisp/5FU	Tillägg av Cetu	Icke-jämförande fas 2 studie visade att Cetu kunde adderas med god tolerans och lovande aktivitet ²¹⁶ . Ytterligare fas 1-2 studier redovisade dock oacceptabel toxicitet ^{217,218}	Saknas	Mer definitiva studier av effekt och tolerans behövs
1b	Kurativ CRT med mitomycin C/5FU	Tillägg av Pani	En fas 2 studie interimanalyserad efter 36 patienter konkluderade acceptabel tolerans och 56% CR vid tidig uppföljning ²¹⁹	Saknas	
1c	Kurativ CRT med mitomycin C/5FU	Tillägg av Cetu	En liten fas 1 studie (n=13) konkluderade acceptabel tolerans och 73% CR vid tidig uppföljning ²²⁰	Saknas	
2a	Palliativ medicinsk behandling vid avancerad sjukdom och progress på standardterapi	Cetu/EGFR hämmare singel eller med CT 2a linjen	Inga jämförande data publicerade	Otillräcklig	Fallbeskrivningar/små patientserier med lovande resultat finns rapporterade ²²¹⁻²²³
2b	Palliativ medicinsk behandling vid avancerad sjukdom och progress på standardterapi	Nivol singel	I en liten fas-2 studie (n=37) var RR 21% och median PFS 4,1 mån ²²⁴	Otillräcklig	Lovande data som behöver bekräftas i större studie. Samtliga pat hade metastatisk sjukdom och median antal tidigare behandlingslinjer var 2

Huvudförfattarnas jävsdeklarationer 2016

Jan-Erik Frödin: Inga.

Anders Johnsson: Konsultuppdrag för Nordic Drugs.

Peter Nygren: Styrelseledamot och minoritetsägare i Vivolux AB och Repos Pharma AB.
Minoritetsägare i Oncopeptides AB.

Referenser

1. Sorbye H, Pfeiffer P, Cavalli-Bjorkman N, et al: Clinical trial enrollment, patient characteristics and survival differences in prospectively registered metastatic colorectal cancer patients. *Cancer* 115:4679-4687, 2009
2. Punt CJ, Buyse M, Köhne C-H, et al: Endpoints in adjuvant treatment trials: a systematic review of the literature in colon cancer and proposed definitions for future trials. *J Natl Cancer Inst* 99:998-1003, 2007
3. Piedbois P, Buyse M: Endpoints and surrogate endpoints in colorectal cancer: a review of recent developments. *Curr Opin Oncol* 20:466-471, 2008
4. Sargent D, Shi Q, Yothers G, et al: Two or three year disease-free survival as a primary end-point in stage III adjuvant colon cancer trials with fluoropyrimidines with or without oxaliplatin or irinotecan: data from 12 676 patients from MOSAIC, X-ACT, PETACC-3, C-06, C-07 and C89803. *Eur J Cancer* 47:990-996, 2011
5. Tang PA, Bentzen SM, Chen EX, et al: Surrogate end points for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 39 randomized controlled trials of first-line chemotherapy. *J Clin Oncol* 29:4562-4568, 2007
6. Giessen C, Laubender RP: Progression-free survival as a surrogate endpoint for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 50 randomized first-line trials. *Clin Cancer Res* 19:225-235, 2013
7. Venook A, Tabernero J: Progression-free survival: helpful biomarker or clinically meaningless end point? *J Clin Oncol* 33:4-6, 2015
8. Shi Q, De Gramont A: Individual patient data analysis of progression-free survival versus overall survival as a first-line end point for metastatic colorectal cancer in modern randomized trials: findings from the analysis and research in cancers of the digestive system database. *J Clin Oncol* 33:22-28, 2015
9. Sargent DJ, Hayes DF: Assessing the measure of a new drug: is survival the only thing that matters. *J Clin Oncol* 26:1922-1923, 2008
10. Burzykowski T, Buyse M, Piccart-Gebhart MJ, et al: Evaluation of tumor response, disease control, progression free survival and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 26:1987-1992, 2008
11. Glimelius B, Bergh J, L. B, et al: The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU) systematic overview of chemotherapy effects in some major tumour types - summary and conclusions. *Acta Oncol* 40:135-154, 2001
12. Nygren P, Glimelius B: The Swedish council on technology assessment in health care (SBU) report on cancer chemotherapy - project objectives, the working process, key definitions and general aspects on cancer trial methodology and interpretation. *Acta Oncol* 40:155-165, 2001
13. Allegra C, Yothers G, O'Connell MJ, et al: Bevacizumab in stage II-III colon cancer: 5-year update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-08 trial. *J Clin Oncol* 31:359-364, 2013
14. De Gramont A, Van Cutsem E, Schmoll H-J, et al: Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 13:1225-1233, 2012
15. Midgley RS, Tomlinson I: Final results from QUASAR2, a multicentre, international randomised phase III trial of capecitabine +/- bevacizumab in the adjuvant setting of stage II/III colorectal cancer. *Proc of ESMO 2014 LBA12*, 2014
16. Alberts SR, Sargent D, Nair SN, et al: Effect of oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer. *JAMA* 307:1383-1393, 2012
17. Taieb J, Tabernero J: Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab in patients with resected stage III colon cancer (PETACC-8): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15:862-873, 2014
18. Huang J, Nair SG: Comparison of Folfiri with or without cetuximab in patients with resected stage III colon cancer; NCCTG (Alliance) intergroup trial N0147. *Clin Colorectal Cancer* 13:100-109, 2014
19. Dewdney A, Cunningham D, Tabernero J, et al: Neoadjuvant oxaliplatin, capecitabine and preoperative radiotherapy with or without cetuximab followed by total mesorectal

- excision in patients with high-risk rectal cancer (Expert-C). *J Clin Oncol* 30:1620-1627, 2012
20. Helbling D, Bodoky G: Neoadjuvant chemoradiotherapy with or without panitumumab in patients with wild-type KRAS, locally advanced rectal cancer: a randomised, multicenter, phase II trial SAKK 41/07. *Ann Oncol* 24:718-725, 2013
 21. Primrose J, Falk S, Finch-Jones M, et al: Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 15:601-611, 2014
 22. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J: Bevacizumab, capecitabine and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 26:1830-1835, 2008
 23. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al: Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 26:1626-1634, 2008
 24. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al: K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 359:1757-1765, 2008
 25. Douillard J-Y, Oliner KS, Siena S, et al: Panitumumab-Folfox4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Eng J Med* 369:1023-1034, 2013
 26. Sorich MJ, Wiese MD: Extended RAS-mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 26:13-21, 2014
 27. Therkildsen C, Bergmann TK: The predictive value of KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA and PTEN for anti-EGFR treatment i metastatic colorectal cancer; a systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 53:852-864, 2014
 28. Tejpar S, Celik I, Schlichting M, et al: Association of KRAS G13D tumor mutations with outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with first-line chemotherapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol* 30:3570-3577, 2012
 29. Peeters M, Douillard J-Y, Van Cutsem E, et al: Mutant KRAS codon 12 and 13 alleles in patients with metastatic colorectal cancer: assessment as prognostic and predictive biomarkers of response to panitumumab. *J Clin Oncol* 30:A3581, 2012
 30. Chen J, Ye Y, Sun H, et al: Association between KRAS codon 13 mutations and clinical response to anti-EGFR treatment in patients with metastatic colorectal cancer: results from a meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 71:265-272, 2013
 31. Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, et al: Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 26:5705-5712, 2008
 32. Loupakis F, Ruzzo A, Cremolini C, et al: KRAS codon 61, 146 and BRAF mutations predict resistance to cetuximab plus irinotecan in KRAS codon 12 and 13 wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*:715-721, 2009
 33. Pietrantonio F, Petrelli F: Predictive role fo BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 51:587-594, 2015
 34. Rowland A, Dias MM, Wiese MD, et al: Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 112:1888-1894, 2015
 35. Van Cutsem E, Köhne C-H, Lang I, et al: Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil and leukovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 29:2011-19, 2011
 36. Seymour M, Brown SR, Middleton G, 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* 14:749-759, 2013
 37. Kabbinarar F, Hurwitz H, Tebbutt NC, et al: Efficacy and safety of bevacizumab in metastatic colorectal cancer: first-line analysis of pooled data from randomized controlled trials. *Ann Oncol* 23, suppl 9:555P, 2012
 38. Price TJ, Hardingham JE, Lee CK, et al: Impact of KRAS and BRAF gene mutation status on outcomes from the phase III AGITG MAX trial of capecitabine alon or in

- combination with bevacizumab and mitomycin in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 29:2975-2682, 2011
39. Kubicka S, Greil R, André T, et al: Bevacizumab plus chemotherapy continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with bevacizumab plus chemotherapy: ML 18147 study KRAS subgroup findings. *Ann Oncol* 24:2342-2349, 2013
 40. Heinemann V, Fischer von Weikersthal L: 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* 15:1065-1075, 2014
 41. Hurwitz H, Yi J, Ince W, et al: The clinical benefit of bevacizumab in metastatic colorectal cancer is independent of K-ras mutation status: analysis of a phase III study of bevacizumab with chemotherapy in previously untreated metastatic colorectal cancer. *The Oncologist* 14:22-28, 2009
 42. Stintzing S, von Weikerstahl F: FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer - subgroup analysis of patients with KRAS mutated tumours in the randomised German AIO study KRK 0306. *Ann Oncol* 23:1693-1699, 2012
 43. Van Cutsem E, Tejpar S, Vanbeckevoort D, et al: Inpatient dose escalation in metastatic colorectal cancer according to grade of early skin reactions: the randomized EVEREST study. *J Clin Oncol* 30:2861-2868, 2012
 44. Peeters M, Price TJ, Kim TW, et al: Randomized phase 3 study of panitumumab vs cetuximab in chemorefractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer: outcomes by hypomagnesemia in ASPeCCT. *Proceedings of ASCO* 33:A3587, 2015
 45. Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, et al: Prognostic and predictive relevance of primary tumor location in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer. Retrospective analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 trials. *JAMA Oncol*, 2016
 46. Venook A, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al: Impact of primary tumor location on overall survival and progression-free survival in patients with metastatic colorectal cancer: analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *J Clin Oncol* 34:A 3504, 2016
 47. Holch JW, Ricard I, Stintzing S, et al: The relevance of the primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer* 70:87-98, 2017
 48. Brulé SY, Jonker DJ, Karapetis CS, et al: Location of colon cancer (right-sided versus left-sided) as a prognostic factor and a predictor of benefit from cetuximab in NCIC CO.17. *Eur J Cancer* 51:1405-1414, 2015
 49. Boeckx N, Koukakis R, Op de Beeck K, et al: Primary tumor sidedness impacts prognosis and treatment outcome: results from three randomized studies of panitumumab plus chemotherapy versus chemotherapy or chemotherapy plus bevacumab in 1st and 2nd line RAS/BRAF WT mCRC. *Ann Oncol* 27:89P, 2016
 50. Ciombor KK, Goldberg RM: Primary tumor sidedness as prognostic and predictive biomarker in metastatic colorectal cancer. *JAMA Oncol*, 2016
 51. van Cutsem E, Köhne C-H, Hitre E, et al: Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 360:1408-1417, 2009
 52. Van Cutsem E, Folprecht G, Bokemeyer C, et al: Chemotherapy plus cetuximab as conversion therapy for patients with initially unresectable colorectal cancer liver metastases. *European Cancer Congress Abstract* 2178, 2013
 53. Ye L-C, Liu T-S, 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* 31:1931-1938, 2013
 54. Ciardiello F, Lenz H-J: Treatment outcome according to tumor RAS mutation status in CRYSTAL study patients with metastatic colorectal cancer randomized to Folfiri with/without cetuximab. *J Clin Oncol* 32:A3506, 2014
 55. 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* 27:663-671, 2009
 56. Maughan T, 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* 377:2103-14, 2011

57. Tveit K, 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* 30:1755-1762, 2012
58. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al: Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 11:38-47, 2010
59. Bokemeyer C, Kohne C-H: Treatment outcome according to tumor RAS mutation status in OPUS study patients with metastatic colorectal cancer randomized to Folfox4 with/without cetuximab. *J Clin Oncol* 32:A3505, 2014
60. Peeters M, Price TJ: Final results from randomized phase 3 study of Folfiri ± panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 25:107-116, 2014
61. Price TJ, Peeters M: 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* 15:569-579, 2014
62. Douillard J-Y, Siena S, Peeters M, et al: Impact of early tumour shrinkage and resection on outcomes in patients with wild-type RAS metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 51:1231-1242, 2015
63. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Eng J Med* 350:2335-2342, 2004
64. Guan Z, Xu J, Luo R, et al: Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy in Chinese patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III ARTIST trial. *Chinese J Cancer* 30:682-89, 2011
65. Fuchs C, Marshall JL, Mitchell E, et al: Randomized controlled trial of irinotecan plus infusional bolus or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C study. *J Clin Oncol* 25:4779-4786, 2007
66. Stathopoulos GP, Batziou C, Trafalis D, et al: Treatment of colorectal cancer with and without bevacizumab. a phase III study. *Oncology* 78:376-381, 2010
67. Passardi A, Nanni O, Tassinari D, 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* 26:1201-1207, 2015
68. Saltz L, 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* 26:2013-2019, 2008
69. Kabbinnar FF, Hambleton J, Mass RD, et al: Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to 5-fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 23:3706-3712, 2005
70. Tebbutt NC, Wilson K, GebSKI 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* 28:3191-3198, 2010
71. Cunningham D, Lang I, Marucello E, 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* 14:1077-1085, 2013
72. Cervantes A, Macarulla T, Martinelli E, et al: Correlation of KRAS status (wild type) vs mutant with efficacy to first-line cetuximab in a study of cetuximab single agent followed by cetuximab + FOLFIRI in patients with metastatic colorectal cancer. *Proceedings of ASCO* 26:A4129, 2008
73. Lenz H-J, Lee F-C, Yau L, et al: MAVERICC, a phase 2 study of mFolfox6-bevacizumab vs Folfiri-bevacizumab with biomarker stratification as first-line chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 34:A493, 2016
74. Meyerhardt JA, Li L, Sanoff KH, et al: Effectiveness of bevacizumab with first-line combination chemotherapy for medicare patients with stage IV colorectal cancer. *J Clin Oncol* 30:608-615, 2012

75. Cervantes A: Congress highlights 2. The best of ESMO 2014. GI colorectal and non colorectal cancers. ESMO congress Madrid 2014 Oral presentation, 2014
76. Venook A, Niedzwiecki D: CALGB/SWOG 80405: phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (Folfiri) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFolfox6) with bevacizumab or cetuximab for patients with wild-type untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum. *J Clin Oncol* 32:LBA3, 2014
77. Van Cutsem E, Lenz H-J, Köhne C-H, et al: Fluorouracil, leucovorin and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 33:692-700, 2015
78. Köhne C-H, Hofheinz RD, Mineur L, et al: First-line panitumumab plus irinotecan/5-fluorouracil/leucovorin treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 138:65-72, 2012
79. Carrato A, Swieboda-Sadlej A, Staszewska-Skurczynska M, et al: Fluorouracil, leucovorin and irinotecan plus sunitinib or placebo in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 31:1341-1347, 2013
80. Schwartzberg LS, Rivera F: 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* 32:2240-2247, 2014
81. Rivera F, Karthaus M: First-line treatment with modified FOLFOX6 + panitumumab or bevacizumab in wild-type RAS metastatic colorectal cancer: tumor response outcomes beyond RECIST. *J Clin Oncol* 33:A660, 2015
82. Folprecht G, Pericay C, Saunders MP, et al: Oxaliplatin and 5-FU/folinic acid (modified Folfox6) with or without aflibercept in first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: the AFFIRM study. *Ann Oncol* 27:1273-1279, 2016
83. Douillard J-Y, Siena S: Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with Folfox4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 25:1346-1355, 2014
84. Garcia-Carbonero R, Rivera F: An open-label phase II study evaluating the safety and efficacy of ramucirumab combined with Folfox-6 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *The Oncologist* 19:350-351, 2014
85. Van Hazel G, Heinemann V, Sharma NK, et al: SIRFLOX: randomized phase III trial comparing first-line mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) versus mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) plus selective internal radiation therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 34:1723-1731, 2016
86. Tol J, Koopman M, Cats A: Chemotherapy, bevacizumab and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Eng J Med* 360:563-572, 2009
87. Hecht J, Mitchell E, Chidiac T: A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 27:655-658, 2009
88. Loupakis F, Cremolini C: Initial treatment with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Eng J Med* 371:1609-1618, 2014
89. Cremolini C, Loupakis F: FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label r phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* 16:1306-1315, 2015
90. Bendell JC, Tan BR, Reeves JA, et al: Overall response rate in STEAM, a randomized open-label phase 2 trial of sequential and concurrent FOLFOXIRI-bevacizumab vs FOLFOX-bevacizumab for the first line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 34:A492, 2016
91. Hecht J, Cohn A, Dakhil S, et al: SPIRITT: a randomized multicenter phase II study of panitumumab with Folfiri and bevacizumab with Folfiri as second-line treatment in patients with unresectable wild type KRAS metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 14:72-80, 2015
92. Sobrero A, Maurel J, Feherenbacher L: EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 26:2311-2319, 2008

93. Cascinu S, Zaniboni A, Lonardi S, et al: Efficacy of cetuximab immediately after bevacizumab: a phase III multicenter trial comparing two different sequences of cetuximab and Folfex in k-Ras wt metastatic colorectal cancer patients refractory to Folfiri/bevacizumab. *J Clin Oncol* 34:A632, 2016
94. 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* 30:3499-3506, 2012
95. Tabernero J, Yoshino T: Ramucicrumab versus placebo in combination with second-line Folfiri in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre phase 3 study *Lancet Oncol* 16:499-508, 2015
96. O'Neil B, O'reilly O, Kasbari s, et al: A multi-center randomized double-blind phase II trial of Folfiri + regorafenib or placebo for patients with metastatic colorectal cancer who failed one prior line of oxaliplatin-containing therapy. *Ann Oncol* 27:464PD, 2016
97. 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* 25:1539-1544, 2007
98. Ciardiello F, Normanno N, Martinelli T, et al: Cetuximab continuation after first progression in metastatic colorectal cancer (CAPIRI-GOIM): a randomized phase II trial of FOLFOX plus cetuximab versus FOLFOX. *Ann Oncol* 27:1055-1061, 2016
99. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al: Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147) a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14:29-37, 2013
100. Masi G, Loupakis F, Salvatore L, et al: A randomized phase III study evaluating the continuation of bevacizumab beyond progression in metastatic colorectal cancer patients who received BV as part of first-line treatment: results of the BEBYP trial by gruppo oncologica nord ovest (GONO). *Ann Oncol* 23, suppl 9:LBA17, 2012
101. Bendell JC, Tournigand C, Swieboda-Sadlej A, et al: Axitinib or bevacizumab plus FOLFIRI or modified FOLFOX-6 after failure of first-line therapy for metastatic colorectal cancer: a randomised phase II study. *Clin Colorectal Cancer* 12:239-247, 2013
102. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al: Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Eng J Med* 351:337-345, 2004
103. Kopetz S, McDonough SL, Karlyle Morris V, et al: Randomized trial of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (SWOG 1406). *J Clin Oncol* 35:A520, 2017
104. van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al: Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 25:1658-1664, 2007
105. Peeters M, Kim TW, Li J, et al: Efficacy of panitumumab vs cetuximab in patients with wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer treated with prior bevacizumab: results from ASPECCT. *J Clin Oncol* 34:A519, 2016
106. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al: Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 381:303-312, 2013
107. Li J, Xu R, Yau T: Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised double-blind placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16:619-629, 2015
108. Le DT, Uram JN, Wang H, et al: PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 372:2509-2520, 2015
109. Kopetz S, Desai J, Chan E, et al: Phase II pilot study of vemurafenib in patients with metastatic BRAF-mutated colorectal cancer. *J Clin Oncol* 33:4032-4038, 2015

110. Corcoran RB, Atreya CE, Falchook GS, et al: Combined BRAF and MEK inhibition with dabrafenib and trametinib in BRAF V600-mutant colorectal cancer. *J Clin Oncol* 33:4023-4031, 2015
111. Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, et al: Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory KRAS codon 12/13 wild-type HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept multicentre open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17:738-746, 2016
112. Overman MJ, Kopetz S, Lonardi S, et al: Nivolumab ± ipilimumab treatment efficacy, safety and biomarkers in patients with metastatic colorectal cancer with and without high microsatellite instability: results from the CheckMate-142 study. *Ann Oncol* 27:479P, 2016
113. Overman MJ, Lonardi S, Leone F, et al: Nivolumab in patients with DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability high metastatic colorectal cancer: update from Checkmate 142. *J Clin Oncol* 35:A519, 2017
114. Bendell JC, Kim TW, Goh BC, et al: Clinical activity and safety of cobimetinib and atezoliumab in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 34:A3502, 2016
115. Van Cutsem E, Yoshino T, Lenz H-J, et al: Nintedanib plus best supportive care versus placebo plus BSC for the treatment of patients with colorectal cancer refractory to standard therapies: results of the phase III LUME-colon 1 study. *Ann Oncol* 27:LBA20, 2016
116. Samalin E, De La Fouchardiere C, Thezenas S, et al: Sorafenib and irinotecan combination for pretreated RAS-mutated metastatic colorectal cancer: a multicentre randomized phase II trial (NEXIRI 2-PRODIGE 27). *Ann Oncol* 27:466PD, 2016
117. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al: Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Eng J Med* 372:1909-1919, 2015
118. Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K, et al: TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind randomised placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 13:993-1001, 2012
119. Kim TW, Shen L, Xu JM, et al: TERRA: a randomized double-blind placebo-controlled phase 3 study of TAS-102 in Asian patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 27:465PD, 2016
120. Koeberle D, Betticher DC, von Moos R, et al: Bevacizumab continuation versus no continuation after first-line chemotherapy plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III non-inferiority trial (SAKK 41/06). *Ann Oncol* 26:709-714, 2015
121. Diaz-Rubio E, Gomez-Espana A, Massuti B, et al: First-line Xelox plus bevacizumab followed by Xelox plus bevacizumab or single-agent bevacizumab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: the phase III MACRO TTD study. *The Oncologist* 17:15-25, 2012
122. Hegewisch-Becker S, Graeven U: Maintenance strategies after first-line oxaliplatin plus fluoropyrimidine plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer (AIO 0207): a randomised non-inferiority open-label phase 3 trial *Lancet Oncol* 16:1355-1369, 2015
123. Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G, et al: Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 study. *J Clin Oncol* 27:5727-5733, 2009
124. Adams RA, Meade AM: Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet Oncol* 12:642-653, 2011
125. Tournigand C, Chibaudel B: Bevacizumab with or without erlotinib as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer (GERCOR DREAM; OPTIMOX3): a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16:1493-1505, 2015
126. Johnsson A, Hagman H, Frödin JE, et al: A randomized phase III trial on maintenance treatment with bevcizumab alone or in combination with erlotinib after chemotherapy and bevacizumab in metastatic colorectal cancer: the Nordic ACT trial. *Ann Oncol* 24:2335-2341, 2013
127. Hagman H, Frödin JE, Berglund Å, et al: A randomized study of KRAS-guided maintenance therapy with bevacizumab, erlotinib or metronomic capecitabine after first-

- line induction treatment of metastatic colorectal cancer: the Nordic ACT2 trial. *Ann Oncol* 27:140-147, 2016
128. Simkens LHJ, van Tinteren H, May A, et al: Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet* 385:1843-1852, 2015
 129. Garcia Alfonso P, Benavides M: Phase II study of first-line mFOLFOX plus cetuximab for 8 cycles followed by mFOLFOX plus cetuximab or single agent cetuximab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: the MACRO-2 trial *Proc of ESMO* 2014:499O, 2014
 130. Wasan H, Meade AM: intermittent chemotherapy plus either intermittent or continuous cetuximab for first-line treatment of patients with KRAS wild-type advanced colorectal cancer (COIN-B): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 15:631-639, 2014
 131. Cremolini C, Antoniotti C, Loupakis F, et al: Modified Folfxiri plus cetuximab followed by cetuximab or bevacizumab maintenance in RAS/BRAF wt metastatic colorectal cancer: the phase II randomize Macbeth trial by GONO. *Ann Oncol* 27:462PD, 2016
 132. Pfeiffer P, Sorbye H, Qvortrup C, et al: Maintenance therapy with biweekly cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the Nordic 7.5 study (NCT00660582), by the Nordic Colorectal Cancer Biomodulation Group. *J Clin Oncol* 30:A3538, 2012
 133. Gravalos C, Carrato A, Tobena M, et al: Phase II clinical trial with axitinib as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 27:476P, 2016
 134. Vincent M, Kerr I, Dingle B, et al: Capecitabine compared to X + erlotinib as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer: Interim efficacy results from a randomized phase II study. *Proceedings of ASCO* 25, 2007
 135. Stahl M, A.L. M: Perioperative chemotherapy with ECX ± panitumumab in locally advanced gastroesophageal adenocarcinoma: a randomized study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie and the Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie of the German Cancer Society. *J Clin Oncol* 33:A104, 2015
 136. Cunningham D, Smyth E, Stenning S, et al: Perioperative chemotherapy ± bevacizumab for resectable gastro-oesophageal adenocarcinoma: results from the UK Medical Research Council randomised ST03 trial *Proceedings of ESMO*:A2201, 2015
 137. Ajani JA, Buyse M, Lichinitser M, et al: Combination of cisplatin/S-1 in the treatment of patients with advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma: results of noninferiority and safety analyses compared with cisplatin/5-fluorouracil in the first-line advanced gastric cancer study. *Eur J Cancer* 49:3616-3624, 2013
 138. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, et al: Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 29:3968-76, 2011
 139. Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al: Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3 open-label randomised controlled trial. *Lancet* 376:687-697, 2010
 140. Hecht JR, Bang Y-J, Qin S, et al: Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal or gastroesophageal adenocarcinoma; TRIO-013/LOGiC - a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 34:443-451, 2016
 141. Lordick F, Y.K K: Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14:490-499, 2013
 142. Richards D, kocs DM: Results of docetaxel plus oxaliplatin (DOCOX) ± cetuximab in patients with metastatic gastric and/or gastroesophageal junction adenocarcinoma: results of a randomised phase 2 study *Eur J Cancer* 49:2823-2831, 2013
 143. Waddell TS, Chau I, Cunningham D, et al: Expirubicin, oxaliplatin and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14:481-489, 2013

144. Kang Y, Lee K: Randomized phase II study of capecitabine and cisplatin with or without sorafenib in patients with metastatic gastric cancer: STARGATE study. *Proc of ESMO* 2014:6150, 2014
145. Yoon HH, Bendell JC, Braithe FS, et al: Ramucirumab combined with FOLFOX as front-line therapy for advanced esophageal, gastroesophageal junction or gastric adenocarcinoma: a randomised, double-blind, multicenter phase II trial. *Ann Oncol* 27:2196-2203, 2016
146. Enzinger PC, Jackson McCleary N, Zheng H, et al: Multicenter double-blind randomized phase II: Folfox + ziv-aflibercept/placebo for patients with chemo-naive metastatic esophagogastric adenocarcinoma (MEGA). *J Clin Oncol* 34:A4, 2016
147. Wilke H, Muro KM: Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15:1224-1235, 2014
148. Yi J, Lee J, Lee J, et al: Randomised phase II trial of docetaxel and sunitinib in patients with metastatic gastric cancer who wer previouslu treated with fluoropyrimidine and platinum. *Br J Cancer* 106:1469-1474, 2012
149. Fuchs CS, Tomasek J: Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 383:31-39, 2014
150. Satoh T, Xu R-H: Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN - a randomized , phase III study. *J Clin Oncol* 32:2039-2049, 2014
151. Lorenzen S, Knorrenschild JR, Haag G-M, et al: Lapatinib versus lapatinib plus capecitabine as second-line treatment in human epidermal growth factor receptor 2-amplified metastatic gastro-oesophageal cancer: a randomised phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Eur J Cancer* 51:569-576, 2015
152. Bang Y-J, Im S, Lee K-W, et al: Randomized double-blind phase II trial with prospective classification by ATM protein level to evaluate the effiacy and tolerability of olaparib plus paclitaxel in patients with recurrent or metastatic gastric cancer. *J Clin Oncol* 33:3858-3865, 2015
153. Al-Batran S, Knorrenschild JR, Pauligk C, et al: A randomized double-blind multicenter phase III study evaluating paclitaxel with and without RAD001 in patients with gastric cancer who have progressed after therapy with a fluoropyrimidine/platinum containing regimen (RADPAC). *J Clin Oncol* 35:A4, 2017
154. Ohtsu A, Ajani JA, Bai Y-X, et al: Everolimus for previously treated advanced gastric cancer: results of the randomized double-blind phase III GRANITE-1 study. *J Clin Oncol* 31:3935-43, 2013
155. Pavlakis N, Sjoquist KM, Martin A, et al: Regorafenib for the treatment of advanced gastric cancer (INTEGRATE): a multinational placebo-controlled phase II trial. *J Clin Oncol* 34:2728-2735, 2016
156. Li J, Qin S, Xu J, et al: Randomized double-blind placebo-controlled phase III trial of apatinib in patients wiht chemotherapy-refractory advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *J Clin Oncol* 34:1448-1454, 2016
157. Muro K, Chung H-C, Shankaran V, et al: Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a mulitcentre, open label phase 1b trial. *Lancet Oncol* 6:717-726, 2016
158. Le DT, Bendell JC, Calvo E, et al: Safety and activity of nivolumab montherapy an advanced and metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: results from the Checkmate-032 study. *J Clin Oncol* 34:A6, 2016
159. Kang YK, Satoh T, Ryu M-H, et al: Nivolumab as salvage treatment after second or later-line chemotherapy for advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer: a double-blind randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 35:A2, 2017
160. Chau I, Bendell JC, Calvo E, et al: Interim safety and clinical activity in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma from a multicohort phase 1study of ramucirumab plus pembrolizumab. *J Clin Oncol* 35:102, 2017

161. Heiss MM, Murawa P, Koralewski P, et al: The trifunctional antibody catumaxomab for the treatment of malignant ascites due to epithelial cancer: results of a prospective randomized phase II/III trial. *Int J Cancer* 127:2209-2221, 2010
162. Sinn M, Liersch T: CONKO-06: a randomized double-blinded phase IIb study of adjuvant therapy with gemcitabine + sorafenib for patients with R1-resection of pancreatic cancer. *Proc of ESMO 2014:LBA18*, 2014
163. Fensterer H, Schade-Brittinger C: Multicenter phase II trial to investigate safety and efficacy of gemcitabine combined with cetuximab as adjuvant therapy in pancreatic cancer. *Ann Oncol* 24:2576-2581, 2013
164. Sinn M, Liersch T, Gellert K, et al: CONKO-05: adjuvant therapy in R0 resected pancreatic cancer patients with gemcitabine plus erlotinib versus gemcitabine for 24 weeks - a prospective randomized phase III study. *J Clin Oncol* 33:A4007, 2015
165. Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, et al: Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label randomised non-inferiority trial (JASPAC 01). *Lancet* 388:248-257, 2016
166. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al: Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 25:1960-1966, 2007
167. Hammel P, Huguet F, Van Laethem J-L, et al: Effect of chemoradiotherapy vs chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib. *JAMA* 315:1844-1853, 2016
168. Kindler H, Niedzwiecki D, Hollis D, et al: Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303). *J Clin Oncol* 28:3617-22, 2010
169. Philip PA, Benedetti J, Corless CL, et al: Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: Southwest Oncology Group-Directed Intergroup Trial S0205. *J Clin Oncol* 28:3605-10, 2010
170. Goncalves A, Gilabert M, Francois E, et al: BAYPAN study: a double-blind, phase III randomized trial comparing gemcitabine plus sorafenib and gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer. *Ann Oncol* 23:2799-2805, 2012
171. Kindler HL, Ioka T: Axitinib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: a double-blind randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 12:256-262, 2011
172. Rougier P, Riess H: Randomised, placebo-controlled, double-blind, parallel-group phase III study evaluating aflibercept in patients receiving first-line treatment with gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 49:2633-2642, 2013
173. Ueno H, Ioka T, Ikeda M, et al: Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study. *J Clin Oncol* 31:1640-1648, 2013
174. Van Cutsem E, Vervenne W, Bennouna J, et al: Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 27:2231-7, 2009
175. Kim GP, Foster NR, Salim M, et al: Randomized phase II trial of panitumumab, erlotinib and gemcitabine versus erlotinib-gemcitabine in patients with untreated, metastatic pancreatic cancer, *Proceedings of ASCO*, 2011, pp A4030
176. Cascinu S, Berardi R, Labianca R, et al: Cetuximab plus gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone in patients with advanced pancreatic cancer: a randomised, multicentre, phase II trial. *Lancet Oncol*:39-44, 2008
177. Hurwitz H, Uppal N, Wagner SA, et al: Randomized double-blind phase II study of ruxolitinib or placebo in combination with capecitabine in patients with metastatic pancreatic cancer for whom therapy with gemcitabine has failed. *J Clin Oncol* 33:4039-4047, 2015
178. Hurwitz H, Van Cutsem E, Bendell JC, et al: Two randomized placebo-controlled phase 3 studies of ruxolitinib + capecitabine in patients with advanced/metastatic pancreatic

- cancer after failure/intolerance of first-line chemotherapy: JANUS 1 and JANUS 2. *J Clin Oncol* 35:A343, 2017
179. Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G, et al: Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global randomised open-label phase 3 trial. *Lancet* 387:545-557, 2016
 180. Wagener DJT, Verdonk HE, Dirix LY, et al: Phase II trial of CPT-11 in patients with advanced pancreatic cancer, an EORTC early clinical trials group study. *Ann Oncol* 6:129-132, 1995
 181. Diaz LA, Uram JN, Wang H, et al: Programmed death-1 blockade in mismatch repair deficient cancer independent of tumor histology. *J Clin Oncol* 34:A3003, 2016
 182. Moehler M, Maderer A, Schimanski C, et al: Gemcitabine plus sorafenib versus gemcitabine alone in advanced biliary tract cancer: a double-blinded placebo-controlled multicentre phase II AIO study with biomarker and serum programme. *Eur J Cancer* 50:3125-3135, 2014
 183. Santoro A, Gebbia V, Pressiani T, et al: A randomized multicenter phase II study of vandetanib monotherapy versus vandetanib in combination with gemcitabine versus gemcitabine plus placebo in subjects with advanced biliary tract cancer: the VanGogh study. *Ann Oncol* 26:542-547, 2015
 184. Vogel A, Kasper S, Weichert W, et al: Panitumumab in combination with gemcitabine/cisplatin for patients with advanced KRAS WT biliary tract cancer: a randomized phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *J Clin Oncol* 33:A4082, 2015
 185. Lee JL, Park SH, Chang H-M, et al: Gemcitabine and oxaliplatin with or without erlotinib in advanced biliary-tract cancer: a multicentre open label randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 13:181-188, 2012
 186. Malka D, Cervera P: Gemcitabine and oxaliplatin with or without cetuximab in advanced biliary tract cancer (BINGO): a randomised, open-label, non-comparative phase 2 trial. *Lancet Oncol* 15:819-828, 2014
 187. Chen LT, Hsu CY, Chiang NJ, et al: A KRAS mutation status-stratified randomized phase II trial of gemcitabine and oxaliplatin alone or in combination with cetuximab in advanced biliary tract cancer. *Ann Oncol* 26:943-949, 2015
 188. Leone F, Marino D, Cereda S, et al: Panitumumab in combination with gemcitabine and oxaliplatin does not prolong survival in wild-type KRAS advanced biliary tract cancer: a randomized phase 2 trial (Vecti-BIL study). *Cancer* 122:574-581, 2016
 189. Zhu AX, Meyerhardt JA, Blaszkowsky LS: Efficacy and safety of gemcitabine, oxaliplatin and bevacizumab in advanced biliary-tract cancers and correlation to 18-FDG PET with clinical outcome: a phase 2 study. *Lancet Oncol* 11:48-54, 2010
 190. Lubner SJ, Mahoney MR, Kolesar JL: Report of a multicenter phase II trial testing a combination of biweekly bevacizumab and daily erlotinib in patients with unresectable biliary cancer: a phase II consortium study. *J Clin Oncol* 28:3491-3497, 2010
 191. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, et al: Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3 randomised double-blind placebo-controlled trial *Lancet Oncol* 16:1344-1354, 2015
 192. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 359:378-390, 2008
 193. Cheng AL, Kang Y.K, Chen Z, et al: Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial
Lancet Oncol 10:25-34, 2009
 194. Peck-Radosavljevic M, Greten TF, Lammer J, et al: Consensus on the current use of sorafenib for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 22:391-8, 2010
 195. Bruix J, Raoul J-L, Sherman M, et al: Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. *J Hepatol* 57:821-829, 2012
 196. Cheng A-L, Y-K. K: Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 31:4067-4075, 2013

197. Thomas MB, Garrett-Mayer E: A randomized phase II open label multi-institution study of the combination of bevacizumab and erlotinib compared to sorafenib in the first-line treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 33:A337, 2015
198. Zhu AX, Rosmorduc O, Evans TR, et al: SEARCH: A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 33:559-566, 2015
199. Lencioni R, Llovet JM, Han G, et al: Sorafenib plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: the SPACE trial. *J Hepatol* 64:1090-1098, 2016
200. Meyer T, Fox R, Ma YT, et al: TACE 2: a randomized placebo-controlled double-blinded phase III trial evaluating sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 34:A4018, 2016
201. Lencioni R, Llovet JM, Han G, et al: Sorafenib or placebo in combination with transarterial chemoembolization (TACE) with doxorubicin-eluting beads for intermediate -stage hepatocellular carcinoma: phase II randomized double-blind SPACE trial. *J Clin Oncol* 30:LBA154, 2012
202. Meyer T, Fox R, Bird D, et al: Tace 2: a randomized placebo-controlled double-blinded phase III trial evaluating sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation (TACE) in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 30:TPS4150, 2012
203. Abou-Alfa GK, Niedzwiecki D, Knox JJ, et al: Phase III randomized study of sorafenib plus doxorubicin versus sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: CALGB 80802 (Alliance). *J Clin Oncol* 34:A192, 2016
204. Meyer T, Palmer D, Chao Y, et al: Efficacy and safety of nintedanib versus sorafenib in Caucasian and Asian patients with advanced hepatocellular carcinoma: pooled analysis of two randomized phase II trials. *J Clin Oncol* 33:A4074, 2015
205. Siegel AB, Cohen EI, Ocean A, et al: Phase II trial evaluating the clinical and biologic effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 26:2992-2998, 2008
206. Zhu AX, Kudo M: Effect of everolimus on survival in advanced hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib. The EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA* 312:57-67, 2014
207. Bruix J, Qin S, Merle P, et al: Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised double-blind placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* E-pub ahead of print, 2016
208. Zhu AX, Park JO, Ryou B, et al: Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomized double-blind multicentre phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16:859-870, 2015
209. Kang Y, Yau T, park J-W, et al: Randomised phase II study of axitinib versus placebo plus best supportive care in second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* 26:2457-2463, 2015
210. Melero I, Sangro B, Yau T, et al: Safety and preliminary efficacy of nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma: interim analysis of the phase 1/2 CheckMate-040 study. *Ann Oncol* 27:A, 2016
211. Crosby T, Hurt CN: Chemoradiotherapy with or without cetuximab in patients with oesophageal cancer (SCOPE1): a multicentre, phase 2/3 randomised trial. *Lancet Oncol* 14:627-637, 2013
212. Ilson DH, Moughan J: RTOG 0436: a phase III trial evaluating the addition of cetuximab to paclitaxel, cisplatin, and radiation for patients with esophageal cancer treated without surgery. *J Clin Oncol* 32:A4007, 2014
213. Lorenzen S, Schuster T, Porschen R, et al: Cetuximab plus cisplatin-5-fluorouracil versus cisplatin-5-fluorouracil alone in first-line metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus: a randomized phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol* 20:1667-73, 2009

214. Dutton SJ, Ferry DR: Gefitinib for oesophageal cancer progressing after chemotherapy (COG): a phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet Oncol* 15:894-904, 2014
215. Doi T, Piha-Paul SA, Jalal SI, et al: Pembrolizumab for patients with advanced esophageal carcinoma: preliminary results from KEYNOTE-028. *J Clin Oncol* 33:A4010, 2015
216. Garg M, Lee JY, Kachnic LA, et al: Phase II trial of cetuximab plus cisplatin, fluorouracil and radiation in immunocompetent and HIV-positive patients with squamous cell carcinoma of the anal canal: safety and preliminary efficacy results. *J Clin Oncol* 30:A4030, 2012
217. Olivatto LO, Vieira FM, Pereira BV, et al: Phase 1 study of cetuximab in combination with 5-fluorouracil, cisplatin and radiotherapy in patients with locally advanced anal canal carcinoma. *Cancer* 119:2973-2980, 2013
218. Deutsch E, Lemanski C, Pignon J-P, et al: Unexpected toxicity of cetuximab combined with conventional chemoradiotherapy in patients with locally advanced anal cancer: results of the UNICANCER ACCORD 16 phase II trial. *Ann Oncol* 24:2834-2838, 2013
219. Feliu J, Garcia-Carbonero R: Phase II trial of panitumumab plus mitomycin C, 5-fluorouracil, and radiation in patients with squamous cell carcinoma of the anal canal: safety and efficacy profile - VITAL study, GEMCAD 09-02 clinical trial *J Clin Oncol* 32:A4034, 2014
220. Leon O, Guren MG, Radu C, et al: Phase I study of cetuximab in combination with 5-fluorouracil, mitomycin C and radiotherapy in patients with locally advanced anal cancer. *Eur J Cancer* 51:2440-2446, 2015
221. Barmettler H, Komminoth P: Efficacy of cetuximab in combination with FOLFIRI in a patient with metastatic KRAS wild-type metastatic anal cancer. *Case Rep Oncol* 5:428-433, 2012
222. Saif MW, Kontny E: The role of EGFR inhibitors in the treatment of metastatic anal canal carcinoma: a case series. *J Oncol ID* 125467, 2011
223. Rogers JE, Eng C: Cetuximab in refractory squamous cell carcinoma of the anal canal. *J Gastrointest Canc* 45:S198-S200, 2014
224. Morris VK, Ciombor KK, Salem ME, et al: NCI9673: a multi-institutional eETCTN phase II study of nivolumab in refractory metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. *J Clin Oncol* 34:A3503, 2016