



Nya läkemedel vid gastrointestinal cancer:
Gastrointestinal Onkologisk Förenings (GOFs)
värdering av klinisk nytta 2018

Antagna av GOFs styrelse 2018-11-05

Innehållsförteckning

Bakgrund	3
Metod	4
Tabell 1. I dokumentet förekommande läkemedelsnamn, förkortningar och verkningsmekanismer	5
Principer för GOFs värderingar	6
Tabell 2. I dokumentet använda förkortningar	9
Referenser (Bakgrund, Metod, Tabell 1, Principer för GOFs värderingar, Tabell 2)	10
Tabell 3. Kolorektalcancer	11
Referenser (Tabell 3)	23
Tabell 4. Pankreascancer.....	31
Referenser (Tabell 4)	33
Tabell 5. Gallvägscancer	35
Referenser (Tabell 5)	36
Tabell 6. Esofagus cancer	37
Referenser (Tabell 6)	38
Tabell 7. Ventrikelcancer.....	39
Referenser (Tabell 7)	44
Tabell 8. Analcancer	46
Referenser (Tabell 8)	47
Tabell 9. Hepatocellulär cancer	48
Referenser (Tabell 9)	51

Bakgrund

GOF har sedan 2004 utarbetat riktlinjer för användningen av nya sk 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 uppdatera dokumentet med ca ett års intervall och dokumentet har 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 gastrointestincancerinriktade 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), Jan-Erik Frödin (Stockholm) och Anders Johnsson (Lund) på basen av den progress inom området som redovisats fram t o m augusti 2018. 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 och andra för terapiområdet nya läkemedel fram till augusti 2018 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
Cabozantinib	Cabo	Cabometyx	VEGFR-2, MET-hämmare
Catumaxomab	Catu	Removab	EpCAM/CD3 antikropp
Cetuximab	Cetu	Erbitux	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
Lenvatinib	Lenva	Lenvima	VEGFR1-3, FGFR, PDGFR, RET, KIT hämmare
Liposomalt irinotekan	Liri	Onivyde	Topoisomeras-1 hämmare
Napabucacin	Napa		STAT3 hämmare
Nimotuzumab	Nimo	-	EGFR-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
Pertuzumab	Pertu	Perjeta	HER2 antikropp
Ramucirumab	Ramu	Cyramza	VEGFR-2 antikropp
Regorafenib	Rego	Stivarga	Kit, PDGFR, Ret, FGFR, VEGFR hämmare
Ruxolitinib	Ruxo	Jakavi	JAK-hämmare
Selektiv intern radio-terapi med Yttrium-90 microsferer	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 cancerbehandling kan göra en mer konservativ eller mer positiv 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 nya cancerläkemedel 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 terapisituationer 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 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 terapisisituation, 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 studiedeltagande^[1]. 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. GOFs riktlinjer bör läsas tillsammans med t ex aktuella nationella vårdprogram och lokala riktlinjedokument för att få med prioriteringsaspekten.

Föreliggande dokument avhandlar inte strategier för att optimera terapivalet i olika kliniska situationer. 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 terapi-begränsande 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 nyttan 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 II^[4]. 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 symtomlindring^[11]. 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 OS^[3] men kan i vissa terapisisituationer vara en viktig behandlingseffekt och måste således värderas utifrån behandlingens målsättning^[12]. 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	NGS	Next generation sequencing
Cisp	Cisplatin	NS	Ej signifikant
CR	Komplett remission	OS	Totalöverlevnad
CRT	Kemoradioterapi	Oxali	Oxaliplatin
CT	Kemoterapi	Pacli	Paclitaxel
ctDNA	Cirkulerande tumör-DNA	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		

Referenser (Bakgrund, Metod, Tabell 1, Principer för GOFs värderingar, Tabell 2)

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*. 2009;115:4679-87.
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*. 2007;99:998-1003.
3. Piedbois P, Buyse M. Endpoints and surrogate endpoints in colorectal cancer: a review of recent developments. *Curr Opin Oncol*. 2008;20:466-71.
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*. 2011;47:990-6.
5. 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*. 2013;19:225-35.
6. 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*. 2015;33:22-8.
7. 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*. 2007;29:4562-8.
8. Venook A, Taberero J. Progression-free survival: helpful biomarker or clinically meaningless end point? *J Clin Oncol*. 2015;33:4-6.
9. Sargent DJ, Hayes DF. Assessing the measure of a new drug: is survival the only thing that matters. *J Clin Oncol*. 2008;26:1922-3.
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*. 2008;26:1987-92.
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*. 2001;40:135-54.
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*. 2001;40:155-65.

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 Cape	I QUASAR 2 studien (n=1941; 61% stadium III) medförde tillägg av Beva snarast tendens till sämre DFS och OS med mer biverkningar ^[1] .	Saknas	
1b	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% ^[2] . I Avant- och QUASAR2 studierna med liknande design tenderade Bevatillägget t o m att ge sämre utfall än kemoterapi enbart ^[3, 4] .	Saknas	
1c	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%) ^[5] . Ytterligare en PRCT (n=1602) visade en svag tendens till sämre prognos av Cetutillägget (HR 1,05 och 1,09 för DFS resp OS) ^[6] . I en kompletterande analys sågs en icke-signifikant tendens till bättre DFS för CC patienter stadium III med både RAS- och BRAF-wt (HR 0,70) ^[7] .	Otillräcklig	
1d	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 ^[8] .	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
3a	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) ^[9] . SAKK 41/07 studien visar också högre andel goda tumörremissioner med antikroppstillägg ^[10] .	Otillräcklig	Effektdata avser KRAS-wt. Resultaten är lovande men behöver konfirmeras.
3b	Preoperativ CRT inför kirurgi av lokalt avancerad RC	Tillägg av Afli till induktionsbehandling med Folfox före CRT	I en liten RCT (n=180) var pCR 24% i med Aflitillägg jfr med 14% med bara Folfox ^[11] .	Otillräcklig	Lovande resultat som 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 ^[12] . Fas 2 studie med Beva finns men nytta/risk balans kan ej värderas ^[13] .	Saknas	Jämför med adjuvantsituationen i 1b.
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 ^[14-18] .	Stark	Analys av RAS-mut status bör nu vara klinisk rutin.

Tabell 3. Kolorektalcancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
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 ^[19] . Detta kunde dock inte bekräftas för Pani ^[20] . En metaanalys antyder viss effekt av EGFR antikropp vid kodon 13 vs annan KRAS mutation ^[21] .	Otillräcklig	Motstridiga resultat, behöver studeras ytterligare.
5c	Val av medicinsk behandling utifrån BRAF-status	Avstå Cetu eller Pani singel eller i kombination med CT om BRAF-mutation	Retrospektiva analyser visar att EGFR antikroppar saknar effekt om BRAF är muterat ^[22, 23] . Tre meta-analyser indikerar att BRAF-mut predikterar för avsaknad av effekt av EGFR antikropp ^[18, 24, 25] . 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 ^[26] . I en subgruppanalys av PRIME-studien ses ingen tydlig effekt av Pani-tillägg ^[16] . I en subgruppanalys av en PRCT där Pani adderades till Irino singel gav anti-kroppstillägget försämrade OS vid BRAF mutation ^[27] .	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 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 ^[28] eller capecitabin ^[29] .	Otillräcklig	Avseende PFS och OS visade subgruppanalyser av kliniska studier antydande till sämre effekt vid KRAS-mut ^[30] respektive bevarad effekt ^[31] . Avseende RR gav Beva ökning endast vid KRAS-wt ^[29, 32] . Kan ha betydelse för 6e och f nedan. Subgruppanalyser ^[31, 33] av FIRE-3 studien kan tolkas som frånvaro av effekt på OS vid RAS-mut.
5e	Val av behandling utifrån MSI-status	MSI-analys före behandling med PD-1 ak	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 ^[34] . Uppföljande små icke-jämförande studier bekräftar god effekt om patienter selekterats utifrån MSI-status ^[35, 36] .	Stark	Studierna är små och inte randomiserade. Effekterna är dock övertygande och biologisk rationell finns.
5f	Val av medicinsk behandling utifrån molekyllärpatologiska undergrupper	Behandling med TD/nya läkemedel utifrån "CRC molecular subtypes"	Molekyllär profilering kan dela in CRC i undergrupper med olika tumörbiologiska egenskaper med prognostisk betydelse. Det är dock inte visat att terapival baserat på undergrupp ger ett bättre terapiutfall än terapival utifrån etablerade enskilda prediktiva markörer ^[37, 38] .	Otillräcklig	NGS är lovande i ansatsen att undergruppera CRC för koppling till viss behandlingsalgoritm men behöver undersökas i prospektiva behandlingsstudier.

Tabell 3. Kolorektalcancer

Rad	Terapsituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
5g	Val av behandling utifrån analys av ctDNA	Behandling med TD/nya läkemedel utifrån analys av prediktiva markörer i ctDNA	Analys av ctDNA har i retrospektiva studier visat potential för applikation i screening, primär diagnostik, recidivdiagnostik, responsutvärdering och detektion av nya tumörmutationer. Tekniken är dock ännu ej mogen för klinisk applikation ^[39] .	Otillräcklig	
5h	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 ^[40] .	Otillräcklig	Retrospektiva studier tyder på att grad av hudreaktion har prognostisk betydelse.
5i	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 ^[41] .	Otillräcklig	Det går på basen av befintliga data inte att avgöra om hypomagnesemi är en behandlingsprediktiv markör.
5j	Val av medicinsk behandling utifrån primärtumörens läge	Avstå från preoperativ KCT med EGFR-ak, första linjen vid potentiellt resektabla metastaser, "konverterings-behandling", och primärtumör till höger om vänster flexur	Analys av effekten på RR av tillägg av EGFR-ak beroende på primärtumörens läge visare att kliniskt relevant högre RR av tillägget erhålls även vid primärtumör i högercolon ^[42, 43] , i synnerhet vid såväl RAS- som BRAF-wt ^[44] .	Otillräcklig	I konverteringssituationen är även måttligt förbättrad RR betydelsefull för att optimera möjligheten till metastaskirurgi.
5k	Val av medicinsk behandling utifrån primärtumörens läge	Avstå från palliativ behandling med EGFR-ak vid metastaserad CRC och primärtumör 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 single ^[44, 48] .	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 ^[49] .
6a	Preoperativ behandling, första linjen vid potentiellt resektabla metastaser, "konverteringsbehandling"	Tillägg av Cetu till Irinobaserad KCT	Andelen RR ökar signifikant vilket kan möjliggöra fler kurativt syftande levermetastas-resektioner ^[26, 50-52] .	Måttlig	Subgruppanalys i nya EPOC-studien antyder nytta av Cetutillägg vid Irinobaserad KCT ^[12] . RR ökar ytterligare om patienter selekteras utifrån fullständig RAS analys ^[53] .
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 ^[54] . Två senare fas 3 studier visade 7% högre RR ^[55] resp ingen ökning alls ^[56] . I den nya EPOC studien vid resektabla/gränsresektabla levermetastaser ökade andelen tumörremissioner med 8% men resektionsdata, PFS och OS var sämre med	Måttlig	Data avser KRAS-wt. Om patienter med andra RAS-mutationer exkluderas ökar effekten av Cetutillägget ^[58] . Slutsatsen baseras på det totala studieunderlaget som är mycket heterogent men där kliniskt signifikant effekt på tumörrespons bedöms

Tabell 3. Kolorektalcancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
			Cetutillägg ^[12] . I en liten PRCT (n=138) som dominerades av CT med Folfox förbättrade Cetutillägget RR, andelen metastasresektioner och OS ^[52] . Andra studier som i viss mån belyser frågeställningen är Expert-C studien där Cetu adderad till Xelox ökade RR med 20% vid rektalcancer ^[9] och CELIM studien där RR var 11% högre då Cetu kombinerades med Folfox jfr med Folfiri ^[57] .		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 ^[59] 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 ^[60] .
6d	Preoperativ behandling, första linjen vid potentiellt resektabla metastaser, "konverteringsbehandling"	Tillägg av Pani till Oxalibaserad KCT	RR ökade med Panitillägg med 13% ^[61] .	Måttlig	Se kommentarer till 6b.
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 ^[62] . I en motsvarande kinesisk studie ökade RR från 17 till 35% ^[63] . Beva verkar ge en tilläggs effekt även till optimal KCT ^[64] . En omdiskuterad liten studie med irinotekanbaserad behandling påvisade dock inte någon ökning av RR ^[65] . I Itaca-studien där Beva adderades till Folfox eller Folfiri (ungefär jämt fördelat) sågs inte heller någon skillnad i RR ^[66] .	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 ^[67] .	Saknas	
6g	Preoperativ behandling, första linjen vid potentiellt resektabla metastaser, "konverteringsbehandling"	Tillägg av Pani till Folfoxiri	I en liten RCT (n=96) ökade RR med Panitillägg från 54 till 86% ^[43] .	Måttlig	Avser RAS-wt. Studien är liten och bara preliminärt rapporterad. Effekten bör helst bekräftas före implementering i rutinsjukvård.

Tabell 3. Kolorektalcancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
7a	Palliativ cytostatika-behandling 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% ^[68] .	Måttlig	
7b	Palliativ cytostatika-behandling 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) ^[69] . 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) ^[70] .	Måttlig	
7c	Palliativ cytostatika-behandling med TAS singeldrog första linjen	Tillägg av Beva	I en liten RCT (n=153) var PFS 9,2 mån jfr med 7,8 mån för Cape + Beva (HR 0,71). OS var 18,0 jfr med 16,2 mån (HR 0,56). RR var väsentligen lika ^[71] .	Måttlig	Studien är liten och hittills bara preliminärt presenterad. Dessa studiedata öppnar således för ett behandlingsalternativ till 5FU/Cape + Beva i första linjen för patienter som inte är lämpliga för KCT.
7d	Palliativ cytostatika-behandling 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.
7e	Palliativ cytostatika-behandling med Cape singeldrog första linjen	Tillägg av Cetu	Inga data	Saknas	Se 7d
7f	Palliativ cytostatika-behandling med 5FU singeldrog första linjen	Tillägg av Pani	Inga data	Saknas	Se 7d
7g	Palliativ cytostatika-behandling med Cape singeldrog första linjen	Tillägg av Pani	Inga data	Saknas	Se 7d
8a	Palliativ cytostatika-behandling med Irinobaserad KCT första linjen	Tillägg av Beva	Bevatillägg ökade PFS och OS med 4-5 mån i den pivotala studien med IFL ^[62] . Närmast identiska förbättringar sågs i en motsvarande kinesisk studie ^[63] . I två mindre PRCT visades ingen tilläggseffekt ^[65] respektive tendens till effekt för subgruppen som behandlades med Folfiri ^[66] . BICC-C studien antyder dock bevarad Beva effekt även med optimal kemoterapi ^[64] . I MAVERICC studien (n=376) som jämförde Folfox + Beva med Folfiri + Beva var PFS och	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 ^[31, 75] . Patienter med RAS

Tabell 3. Kolorektalcancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
			OS gränssignifikant längre för den senare kombinationen ^[73] .		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 ^[31, 76] .
8b	Palliativ cytostatika-behandling 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 20 till 23,5 mån (HR 0,80) ^[26] . 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 ^[31] .
8c	Palliativ cytostatika-behandling med Irinobaserad KCT första linjen	Tillägg 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 ^[60] .
8d	Palliativ cytostatika-behandling med Irinobaserad KCT första linjen	Tillägg av Suni	I en PRCT (n=768) gav Sunitillägg ett numeriskt sämre utfall avseende RR, PFS och OS och signifikant mer biverkningar ^[79] .	Saknas	
9a	Palliativ cytostatika-behandling med Oxalibaserad KCT första linjen	Tillägg av Beva	PFS ökar från 8 till 9,4 mån (HR 0,83), medan OS inte ökade signifikant ^[67] . I en populationsbaserad studie med patienter ≥ 65 år observerades ingen nytta av Bevatillägg till Oxalibaserad KCT ^[74] . Folfox4 behandlade patienter i ITaCa-studien hade ingen nytta av Bevatillägg ^[66] .	Otillräcklig	Effekten av Beva tillägget här synes mindre än vid Irinobaserad KCT, se även 6e, 6f och 8a. I PEAK-studien (n=285) var tillägg av Pani signifikant bättre än tillägg 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 cytostatika-behandling med Oxalibaserad KCT första linjen	Tillägg av Afli	I en randomiserad fas 2 studie var RR och PFS i stort sett lika ^[82] .	Saknas	
9c	Palliativ cytostatika-behandling med Oxalibaserad KCT första linjen	Tillägg 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 ^[54] . I därefter rapporterade studier sågs ingen tilläggseffekt ^[55, 56] . I Celim-studien förefaller Cetu vara minst lika aktiv i Oxali- som i Irinobaserad KCT ^[57] .	Måttlig	Rekommendationen utgår från en bedömning av hela studieunderlaget och förmodad farmakodynamisk likhet mellan de båda EGFR-antikropparna ^[60] . Mellan- och inom-studieanalyser antyder nytta i första hand i kombination med 5FU infusions-regim. Se även 9d.
9d	Palliativ cytostatika-behandling med	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	Måttlig	Subgruppanalys av den pivotala studien visade att patienter med nedsatt PS (ECOG

Tabell 3. Kolorektalcancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
	Oxalibaserad KCT första linjen		signifikant från 20 till 26 mån (HR 0,77) ^[16, 83] . Effekt styrks av att Pani adderat till Folfox6 gav signifikant längre PFS och OS jfr med Beva ^[80] .		2) inte hade nytta av panitillägget. För jämförelse med Beva i samma terapi-situation, se kommentar till 9a. Se även 9c.
9e	Palliativ cytostatika-behandling med Oxali-baserad KCT första linjen	Tillägg av Ramu	Endast undersökt i icke-jämförande fas 2 studie ^[84] .	Saknas	
9f	Palliativ cytostatika-behandling med Oxali-baserad 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 cytostatika-behandling med Oxali-baserad 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 cytostatika-behandling med Oxali-baserad 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 cytostatika-behandling med Irino-baserad KCT med Beva första linjen	Tillägg av Pani	Inga effektvinster och mer toxicitet av Panitillägget ^[87] .	Saknas	
12a	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.
12b	Palliativ cytostatika-behandling med Folfoxiri första linjen	Tillägg av Pani	I en liten RCT (n=96) ökade RR med Panitillägg från 54 till 86% ^[43] .	Otillräcklig	Avser RAS-wt. Liten studie utan rapporterade data som belyser klinisk nytta i palliativ situation.
13a	Palliativ cytostatika-behandling med Irinobaserad KCT andra linjen	Tillägg av Beva	Ingen jämförande studie finns rapporterad som belyser eventuell behandlingvinst. 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.

Tabell 3. Kolorektalcancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
13b	Palliativ cytostatika-behandling 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 ^[60] . Se 13c. En liten PRCT (n=110) antyder att Cetu med Irino är aktivare som tredje (rad 15) än andralinjesbehandling ^[93] .
13c	Palliativ cytostatika-behandling 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) ^[59] . Liknande data har presenterats från ytterligare en studie där Pani adderades till singel Irino ^[27] . 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 cytostatika-behandling 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 cytostatika-behandling 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 behandling med Irino + Cetu andra linjen	Tillägg av Ramu	I en liten RCT (n=102) förbättrades PFS av Ramutillägg med HR 0,56.OS var lika ^[96] . Trippelkombinationen var mer toxisk men acceptabel efter dosreduktion.	Otillräcklig	Alla patienter var KRAS-wt. Kombinationen EGFR-ak och angiogeneshämning har tidigare visats toxisk i första linjen (se 10a och 10b).
13g	Palliativ cytostatika-behandling 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 ^[97] . 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 cytostatika-behandling 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% ^[98] .	Måttlig	

Tabell 3. Kolorektalcancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
14b	Palliativ cytostatika-behandling med Oxali-baserad KCT andra linjen	Tillägg av Cetu	Ingen jämförande studie finns rapporterad som belyser eventuell behandlingsvinst.	Saknas	
14c	Palliativ cytostatika-behandling med Oxali-baserad KCT andra linjen	Tillägg av Pani	Ingen jämförande studie finns rapporterad som belyser eventuell behandlingsvinst.	Saknas	
14d	Palliativ cytostatika-behandling med Oxali-baserad 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) ^[99] .	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 ^[100]). I en mindre PRC (n=185) sågs en PFS vinst med HR 0,65 ^[101] .	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 Oxalibaserad KCT	I en randomiserad fas 2 studie (n=171) var tillägg av Axit inte bättre än Beva men gav mer biverkningar ^[102] .	Saknas	
15	Palliativ cytostatika-behandling 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) ^[103] .	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% ^[104] .	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 ^[15] .	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.
17b	Palliativ medicinsk behandling efter progress	Pani singel	Jämfört med BSC förlängde Pani PFS (HR 0,54) medan OS var lika ^[105] . 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

Tabell 3. Kolorektalcancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
	på 5FU, Irino och Oxalibaserad CT				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. Subgruppanalys av ASPECCT-studien antyder större effekt av Pani än Cetu om tidigare behandling innehållit Beva ^[106] .
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. understöds-gruppen ^[107] . En mindre (n=204) asiatisk PRCT konfirmerade en OS vinst (HR 0,55; 8,8 vs 6,3 mån) ^[108] .	Måttlig	Majoriteten av patienter hade haft metastatisk sjukdom minst 18 mån före studiestart. En tydlig relativ behandlingvinst 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 ^[34] . En uppföljande studie (n=86, varav knappt hälften med CRC) med solida MSI-tumörer från olika diagnoser sågs liknande effekter ^[36] .	Måttlig	Studierna är små och inte randomiserade. Effekterna är dock övertygande och biologisk rational finns. Indikationen är godkänd i USA men ännu inte i Europa. Jfr 17h.
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	
17g	Palliativ medicinsk behandling vid mestadels behandlingsrefraktär sjukdom	Lapa/Pertu + Trast vid HER2 positiv tumör	I en liten fas 2 studie med Lapa + Trast observerades 8 (30%) objektiva responser bland 27 inkluderade patienter ^[111] . Median PFS var 5 mån och OS 11,5 mån. I en korgstudie med Pert + Trast observerades 14 (38%) objektiva responser ^[112] .	Otillräcklig	Resultaten är lovande men behöver bekräftas i jämförande studier.
17h	Palliativ medicinsk behandling vid mestadels behandlingsrefraktär MSI sjukdom	Nivo singel	I en fas-2 studie (n=74) var RR 31% och OS vid 24 mån var ca 60% ^[35] .	Måttlig	Studierna är små och inte randomiserade. Effekten är dock övertygande och biologisk rational finns. Indikationen är godkänd i USA men ännu inte i Europa. Jfr 17d.
17i	Palliativ medicinsk behandling vid mestadels	Nivo + Ipil	I en fas-2 studie (n=119) var RR 55% och OS vid 24 mån ca 75% ^[113] .	Otillräcklig	Kombinationen verkar aktivare än Nivo singel (se 17h) vilket kan bero på

Tabell 3. Kolorektalcancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
	behandlingsrefraktär MSI sjukdom				patientselektion. Indikationen behöver styrkas med en direkt jämförande studie.
17j	Palliativ medicinsk behandling vid mestadels behandlingsrefraktär MSS sjukdom	Kobi + Atezo	In en fas-1 studie (n=23) var RR 17% ^[114] . I en uppföljande randomiserad studie (n=363; 54% RAS mut) jämfördes Kobi + Atezo med Atezo singel och Rego singel. Median OS var 8,9 vs 7,1 vs 8,5 mån för de tre armarna. ORR var 2,7 vs 2,2 vs 2,2% ^[115] .	Saknas	Försöket att sensitivisera MSS-tumörer för PD-L1 hämmare med Kobi fick inget stöd i den randomiserade studien.
17k	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) ^[116] .	Otillräcklig	
17l	Palliativ medicinsk behandling med Irinotecan 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 ^[117] . 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.
17m	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) ^[118] . I en Japansk fas-2 studie (n=112) förlängdes OS till 9,0 mån jfr med 6,6 mån för placebo (HR 0,56) ^[119] . Effekten var signifikant men lite sämre (HR 0,79) i en ny asiatisk fas-3 studie ^[120] .	Måttlig	Effekten inte så stor men erfarenhetsmässigt subjektivt väl tolerabelt läkemedel.
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) ^[121] . Beva underhåll enbart är inte säkert ekvivalent med fortsatt Xelox med Beva ^[122] . 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 ^[123] .	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 ^[124, 125] , 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 underhållsbehandling 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 ^[126] . KRAS-mut status påverkade inte effektmåtten. I ACT studien (n=249) med motsvarande design var PFS och	Otillräcklig	Effekten av Erlotillägget är inte entydig och medför icke-försumbara biverkningar. Betydelsen av kombinationen med Beva är oklar.

Tabell 3. Kolorektalcancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
			OS lika ^[127] . ACT-2 studien visade att KRAS-wt inte predikterade Erloeffekt ^[128] .		
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) ^[129] . OS förlängdes icke signifikant från 22,4 till 25,9 mån (HR 0,83). I AIO KRK/0207 studien (n=473) förlängde Bev + fluoropyrimidin PFS1 från 3,5 till 6,3 mån jfr med ingen behandling ^[123] . 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.
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 ^[56] . I MACRO-2 studien befanns underhåll med Cetu enbart vara väsentligen likvärdig med underhåll med Folfox + Cetu avseende PFS och OS ^[130] . I COIN-B studien (n=130) sågs tendens till längre PFS och OS när intermittent Folfox + Cetu kombinerades med kontinuerligt jfr med intermittent Cetu ^[131] . 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) ^[132] .	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 ^[124] . Vidare var konceptet associerat med lång OS i Nordic 7,5 studien ^[133] . Effekten i COIN-B studien var inte statistisk signifikant.
18e	Palliativ medicinsk behandling efter första linjens KCT induktion	Underhållsbehandling med Pani	I Valentinostudien (n=229) jämfördes underhåll med Pani singel eller i kombination med 5-FU efter 8 cykler induktion med Folfox + Pani. Median PFS för Pani var signifikant kortare, 10.2 mån, jfr med 13.0 mån för Pani + 5-FU (HR 1.55) ^[134] .	Saknas	
18f	Palliativ medicinsk behandling efter första linjens KCT induktion	Underhållsbehandling med Axit	I en liten randomiserad fas 2-stude (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) ^[135] .	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 ^[136] .	Saknas	

Referenser (Tabell 3)

1. Kerr R, Love S, Segelov E, et al. Adjuvant capecitabine plus bevacizumab versus capecitabine alone in patients with colorectal cancer (QUASAR 2): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:1543-57.
2. 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.* 2013;31:359-64.
3. 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.* 2012;13:1225-33.
4. 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.* 2014;LBA12.
5. 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.* 2012;307:1383-93.
6. 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.* 2014;15:862-73.
7. Taieb J, Balogoun R, Le Malicot K, et al. Adjuvant FOLFOX +/- cetuximab in full RAS and BRAF wildtype stage III colon cancer patients. *Ann Oncol.* 2017;28:824-30.
8. 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.* 2014;13:100-9.
9. 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.* 2012;30:1620-7.
10. 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.* 2013;24:718-25.
11. Fernandez-Martos C, Pericay C, Losa F, et al. RIA: Randomized phase II study comparing induction mFOLFOX6 with or without aflibercept followed by chemoradiation and total mesorectal excision in high risk rectal cancer. *GEMCAD 14-02 trial.* *J Clin Oncol.* 2018;36:A3518.
12. 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.* 2014;15:601-11.
13. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J. Bevacizumab, capecitabine and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:1830-5.
14. 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.* 2008;26:1626-34.
15. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2008;359:1757-65.
16. Douillard J-Y, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-Folfox4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Eng J Med.* 2013;369:1023-34.
17. 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.* 2014;26:13-21.
18. 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.* 2014;53:852-64.
19. 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.* 2012;30:3570-7.
20. 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.* 2012;30:A3581.

Referenser (Tabell 3)

21. 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.* 2013;71:265-72.
22. 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.* 2008;26:5705-12.
23. 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.* 2009(101):715-21.
24. Pietrantonio F, Petrelli F. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2015;51:587-94.
25. 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.* 2015;112:1888-94.
26. 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.* 2011;29:2011-19.
27. 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.* 2013;14:749-59.
28. Kabbinavar 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.* 2012;23, suppl 9:555P.
29. 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 alone or in combination with bevacizumab and mitomycin in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29:2975-682.
30. 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.* 2013;24:2342-9.
31. 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.* 2014;15:1065-75.
32. 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.* 2009;14:22-8.
33. Stintzing S, von Weikersthal 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 KKK 0306. *Ann Oncol.* 2012;23:1693-9.
34. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med.* 2015;372:2509-20.
35. Overman MJ, McDermott R, Leach J, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label multicentre phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017;18:1182-91.
36. Le DT, Durham J, Smith K, et al. Mismatch-repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017;357:409-13.
37. Rodriguez-Salas N, Dominguez G, Barderas R, et al. Clinical relevance of colorectal molecular subtypes. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;109:9-19.
38. Dienstmann R, Salazar R, Tabernero J. Molecular subtypes and the evolution of treatment decisions in metastatic colorectal cancer. *ASCO Educational Book.* 2018:231-8.
39. Nadal C, Winder T, Gerger A, et al. Future perspectives of circulating tumor DNA in colorectal cancer. *Tumor Biol.* 2017;May:1-14.
40. 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.* 2012;30:2861-8.

Referenser (Tabell 3)

41. 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*. 2015;33:A3587.
42. Boeckx N, Koukakis R, Op de Beeck K, et al. Primary tumor sidedness has an impact on prognosis and treatment outcome in metastatic colorectal cancer: results from two randomized first-line panitumumab studies. *Ann Oncol*. 2017;28:1862-8.
43. Geissler M, Riera-Knorrenschild J, Tannapfel A, et al. mFOLFOXIRI + panitumumab versus FOLFOXIRI as first-line treatment in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: a randomized phase II VOLFI trial of the AIO (AIO-KRK109). *J Clin Oncol*. 2018;36:A3509.
44. 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*. 2016;27:89P.
45. Tejpar S, Stinzling 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*. 2016;34:A 3504.
47. Holch JW, Ricard I, Stinzling 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*. 2017;70:87-98.
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*. 2015;51:1405-14.
49. Ciombor KK, Goldberg RM. Primary tumor sidedness as prognostic and predictive biomarker in metastatic colorectal cancer. *JAMA Oncol*. 2016.
50. van Cutsem E, Köhne C-H, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009;360:1408-17.
51. 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*. 2013;Abstract 2178.
52. 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*. 2013;31:1931-8.
53. 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*. 2014;32:A3506.
54. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:663-71.
55. 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* 2011;377:2103-14.
56. 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*. 2012;30:1755-62.
57. 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*. 2010;11:38-47.
58. Bokemeyer C, Köhne C-H. Treatment outcome according to tumor RAS mutation status in OPUS study patients with metastatic colorectal cancer randomized to Folfiri with/without cetuximab. *J Clin Oncol*. 2014;32:A3505.
59. Peeters M, Price TJ. Final results from randomized phase 3 study of Folfiri ± panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2014;25:107-16.

Referenser (Tabell 3)

60. 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.* 2014;15:569-79.
61. 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.* 2015;51:1231-42.
62. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Eng J Med.* 2004;350:2335-42.
63. 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.* 2011;30:682-89.
64. 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.* 2007;25:4779-86.
65. Stathopoulos GP, Batziou C, Trafalis D, et al. Treatment of colorectal cancer with and without bevacizumab. a phase III study. *Oncology.* 2010;78:376-81.
66. 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.* 2015;26:1201-7.
67. 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.* 2008;26:2013-9.
68. Kabbinavar 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.* 2005;23:3706-12.
69. 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.* 2010;28:3191-8.
70. 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.* 2013;14:1077-85.
71. Lesniewski-Kmak K, Moiseenko V, Saunders MP, et al. Phase II study evaluating trifluridine/tipiracil + bevacizumab and capecitabine + bevacizumab in first-line unresectable metastatic colorectal cancer who are non-eligible for intensive therapy (TASCO1): results of the primary analysis. *ESMO GI.* 2018;O-013.
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.* 2008;26:A4129.
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.* 2016;34:A493.
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.* 2012;30:608-15.
75. Cervantes A. Congress highlights 2. The best of ESMO 2014. GI colorectal and non colorectal cancers. *ESMO congress Madrid 2014.* 2014;Oral presentation.
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.* 2014;32:LBA3.
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.* 2015;33:692-700.
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.* 2012;138:65-72.

Referenser (Tabell 3)

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.* 2013;31:1341-7.
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.* 2014;32:2240-7.
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.* 2015;33:A660.
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.* 2016;27:1273-9.
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.* 2014;25:1346-55.
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.* 2014;19:350-1.
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.* 2016;34:1723-31.
86. Tol J, Koopman M, Cats A. Chemotherapy, bevacizumab and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Eng J Med.* 2009;360:563-72.
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.* 2009;27:655-8.
88. Loupakis F, Cremolini C. Initial treatment with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Eng J Med.* 2014;371:1609-18.
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.* 2015;16:1306-15.
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.* 2016;34:A492.
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.* 2015;14:72-80.
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.* 2008;26:2311-9.
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 Folfox in k-Ras wt metastatic colorectal cancer patients refractory to Folfiri/bevacizumab. *J Clin Oncol.* 2016;34:A632.
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.* 2012;30:3499-506.
95. Tabernero J, Yoshino T. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line Folfiri in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre phase 3 study *Lancet Oncol.* 2015;16:499-508.

Referenser (Tabell 3)

96. Hochster H, Catalano PJ, O'Dwyer P, et al. Randomized trial of irinotecan and cetuximab versus irinotecan, cetuximab and ramucirumab as 2nd line therapy of advanced colorectal cancer following oxaliplatin and bevacuzumab based therapy: result of E7208. *J Clin Oncol.* 2018;36:A3504.
97. 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.* 2016;27:464PD.
98. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin (Folfox4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the eastern cooperative oncology group study E3200. *J Clin Oncol.* 2007;25:1539-44.
99. 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.* 2016;27:1055-61.
100. 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.* 2013;14:29-37.
101. 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.* 2012;23, suppl 9:LBA17.
102. 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.* 2013;12:239-47.
103. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Eng J Med.* 2004;351:337-45.
104. Kopetz S, McDonough SL, Karllye 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.* 2017;35:A520.
105. van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:1658-64.
106. 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 ASPCCCT. *J Clin Oncol.* 2016;34:A519.
107. 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.* 2013;381:303-12.
108. 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.* 2015;16:619-29.
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.* 2015;33:4032-8.
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.* 2015;33:4023-31.
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.* 2016;17:738-46.
112. Hainsworth J, Meric-Bernstam F, Swanton C, et al. Targeted therapy for advanced solid tumors on the basis of molecular profiles: results from MyPathway, an open-label phase IIa multiple basket study. *J Clin Oncol.* 2018;36:536-42.
113. Overman MJ, Lonardi S, Yeung K, et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorcectal cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36:773-9.
114. Bendell JC, Kim TW, Goh BC, et al. Clinical activity and safety of cobimetinib and atezoliumab in colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34:A3502.

Referenser (Tabell 3)

115. Bendell JC, Ciardiello F, Taberero J, et al. Efficacy and safety results from IMblaze370, a randomised phase III study comparing atezolizumab + cobimetinib and atezolizumab monotherapy vs regorafenib in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2018;29:LBA 004.
116. 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.* 2016;27:LBA20.
117. 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.* 2016;27:466PD.
118. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Eng J Med.* 2015;372:1909-19.
119. 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.* 2012;13:993-1001.
120. 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.* 2016;27:465PD.
121. 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.* 2015;26:709-14.
122. 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.* 2012;17:15-25.
123. 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.* 2015;16:1355-69.
124. Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 study. *J Clin Oncol.* 2009;27:5727-33.
125. 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.* 2011;12:642-53.
126. 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.* 2015;16:1493-505.
127. Johnsson A, Hagman H, Frödin JE, et al. A randomized phase III trial on maintenance treatment with bevacizumab alone or in combination with erlotinib after chemotherapy and bevacizumab in metastatic colorectal cancer: the Nordic ACT trial. *Ann Oncol.* 2013;24:2335-41.
128. 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.* 2016;27:140-7.
129. 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* 2015;385:1843-52.
130. 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.* 2014:4990.
131. 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.* 2014;15:631-9.
132. 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.* 2016;27:462PD.
133. 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.* 2012;30:A3538.

Referenser (Tabell 3)

134. Pietrantonio F, Morano F, Corallo S, et al. First-line FOLFOX plus panitumumab (Pan) followed by 5FU/LV plus Pan or single-agent Pan as maintenance therapy in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC): The VALENTINO study. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(15_suppl):3505-.
135. 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*. 2016;27:476P.
136. 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*. 2007;25.

Tabell 4. 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 ^[1] .	Otillräcklig	
1b	Adjuvant Gem	Tillägg av Cetu	I en fas-2 studie (n=73) var DFS inte bättre än historisk kontroll ^[2] .	Saknas	
1c	Adjuvant Gem	Tillägg av Erlo	I en PRCT CONKO-005 (n=436) var median DFS och OS i stort sett lika ^[3] .	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%) ^[4] .	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) ^[5] . LAP 07-studien gav inget stöd för nytta av Erlotillägget ^[6] .	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) ^[7] .	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) ^[8] .	Saknas	
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 ^[9] .	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 ^[10] . PFS var också lika.	Saknas	
2f	Palliativ cytostatikabehandling av avancerad PC med Gem första linjen	Tillägg av Afli	I en PRCT (n=427) gav Aflitillägget en icke-signifikant kortare OS; 6,5 mån jfr med 7,8 mån för Gem enbart ^[11] . 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) ^[12] . 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

Tabell 4. Pankreascancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
2h	Palliativ cytostatikabehandling av avancerad PC med Gem första linjen	Tillägg av Nimo	I en liten PRCT (n=192) gav Nimo-tillägget längre PFS 5,1 mån vs 3,4 mån (HR=0,68, p=0,02) och längre OS 8,6 mån vs 6,0 mån (HR=0,69, p=0,03) ^[13] .	Otillräcklig	Behöver bekräftas i fas-3 studie men skall ses i ljuset av andra studier med EGFR-hämmare.
2i	Palliativ cytostatikabehandling av avancerad PC med Gem första linjen	Tillägg av Vande	I en PRCT (n=142) sågs ingen vinst av tillägget OS 8,8 mån vs 9,0 mån ^[14] .	Saknas	
3a	Palliativ cytostatikabehandling av metastaserad PC med Gem i kombination med Erlor första linjen	Tillägg av Beva	Ingen signifikant OS vinst av Beva tillägget (7,1 vs 6,0 mån; HR 0,89) ^[15] .	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 Erlor 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 ^[16] .	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 ^[17] .	Saknas	
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 ^[18] . I 2 efterföljande RCT (n=407 totalt) med patienter med CRP förhöjning var OS och PFS numerärt aningen sämre än Cape enbart ^[19] .	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 ^[20] . 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 PC ^[21] 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=89) med olika tumörtyper med MSI, varav 8 PC, var RR 62% och OS NR ^[22] .	Otillräcklig	5 av 8 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	

Referenser (Tabell 4)

1. 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. 2014:LBA18.
2. 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.* 2013;24:2576-81.
3. Sinn M, Bahra M, Liersch T, et al. CONKO-005: Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine Plus Erlotinib Versus Gemcitabine Alone in Patients After R0 Resection of Pancreatic Cancer: A Multicenter Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(29):3330-7.
4. 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.* 2016;388:248-57.
5. 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.* 2007;25:1960-6.
6. 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.* 2016;315:1844-53.
7. 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.* 2010;28:3617-22.
8. 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.* 2010;28:3605-10.
9. Goncalves A, Gilibert 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.* 2012;23:2799-805.
10. 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.* 2011;12:256-62.
11. 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.* 2013;49:2633-42.
12. 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.* 2013;31:1640-8.
13. Schultheis B, Reuter D, Ebert MP, et al. Gemcitabine combined with the monoclonal antibody nimotuzumab is an active first-line regimen in KRAS wildtype patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer: a multicenter, randomized phase IIb study. *Ann Oncol.* 2017;28(10):2429-35.
14. Middleton G, Palmer DH, Greenhalf W, et al. Vandetanib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in locally advanced or metastatic pancreatic carcinoma (ViP): a prospective, randomised, double-blind, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(4):486-99.
15. 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.* 2009;27:2231-7.
16. Kim GP, Foster NR, Salim M, et al., editors. Randomized phase II trial of panitumumab, erlotinib and gemcitabine versus erlotinib-gemcitabine in patients with untreated, metastatic pancreatic cancer. Proceedings of ASCO; 2011.
17. 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.* 2008(9):39-44.
18. 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.* 2015;33:4039-47.

Referenser (Tabell 4)

19. 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.* 2017;35:A343.
20. 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.* 2016;387:545-57.
21. 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.* 1995;6:129-32.
22. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017;357(6349):409-13.

Tabell 5. Gallvägs cancer

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 ^[1] .	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 ^[2] .	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 ^[3] .	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 ^[4] .	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 ^[5] . I en liknande studie (n=122) tenderade Cetutillägget öka RR, PFS och OS ^[6] .	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 ^[7] .	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 ^[8] .	Otillräcklig	Ev effekt av Beva behöver studeras i en jämförande studie.
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 ^[9] .	Otillräcklig	
4a	Palliativ medicinsk behandling för avancerad sjukdom	Pembro singel	I en liten pilotstudie (n=89) med olika tumörtyper med MSI, varav 8 CC, var RR 25% och OS NR ^[10]	Otillräcklig	8 patienter hade gallvägs cancer, 2 CR och 4 SD. Lovande ansats som måste utvecklas i större studier.
4b	Palliativ medicinsk behandling för avancerad sjukdom efter minst en tidigare beh-linje	Cabo singel	I en liten fas 2 studie (n=19) sågs ej effekt hos oselektade patienter ^[11]	Saknas	
4c	Palliativ medicinsk behandling för avancerad sjukdom efter minst en tidigare beh-linje.	Ramu singel	I en liten fas 2 studie (n=42) sågs lovande resultat med PFS 2,7 mån, jämförbart med mera toxiska KCT ^[12]	Otillräcklig	
4d	Palliativ medicinsk behandling för avancerad sjukdom efter minst en tidigare beh-linje.	Rego singel	I en liten fas 2 studie (n=32) var PFS 3,7 mån och OS 9,9 mån ^[13]	Otillräcklig	

Referenser (Tabell 5)

1. Moehler M, Maderer A, Schimanski C, et al. Gemcitabine plus sorafenib versus gemcitabine alone in advanced biliary tract cancer: a double-blind placebo-controlled multicentre phase II AIO study with biomarker and serum programme. *Eur J Cancer*. 2014;50:3125-35.
2. 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*. 2015;26:542-7.
3. 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*. 2015;33:A4082.
4. 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*. 2012;13:181-8.
5. 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*. 2014;15:819-28.
6. 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*. 2015;26:943-9.
7. 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*. 2016;122:574-81.
8. 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*. 2010;11:48-54.
9. 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*. 2010;28:3491-7.
10. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357(6349):409-13.
11. Goyal L, Zheng H, Yurgelun MB, et al. A phase 2 and biomarker study of cabozantinib in patients with advanced cholangiocarcinoma. *Cancer*. 2017;123(11):1979-88.
12. Mizrahi J, Javle MM, Xiao L, et al. A phase II study of ramucirumab for advanced, pre-treated biliary cancers. *J Clin Oncol*. 2018;36 (suppl; abstr 4081): ASCO Annual Meeting. Chicago, Illinois, USA.
13. Kim RD, Poklepovic AS, Nixon AB, et al. Multi institutional phase II trial of single agent regorafenib in refractory advanced biliary cancers. *J Clin Oncol*. 2018;36(suppl; abstr 4082): ASCO Annual Meeting. Chicago, Illinois, USA.

Tabell 6. Esofaguscancer

Rad	Terapsituation	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 ^[1]).	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 ^[2] .	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) ^[3] .	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 ^[4] .	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 ^[5] .	Saknas	I studien deltog patienter med adenocarcinom i esofagus, gastroesofageala övergången eller ventrikel ungefär lika fördelat
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 ^[6] . 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 ^[7] .	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 ^[8] .	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 multikohort fas 1b studie (n=23), PD-L1-positiva tumörer, sågs 30% RR, median OS 7 mån och 12-månaders OS på 40% ^[9] .	Otillräcklig	Majoriteten (78%) hade skivepitelcancer. 87% hade fått minst 2 tidigare behandlingslinjer. Lovande resultat men behöver konfirmeras i större studie.

Referenser (Tabell 6)

1. Crosby T, Hurt CN. Chemoradiotherapy with or without cetuximab in patients with oesophageal cancer (SCOPE1): a multicentre, phase 2/3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:627-37.
2. Ison 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.* 2014;32:A4007.
3. Waddell TS, Chau I, Cunningham D, et al. Epirubicin, 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.* 2013;14:481-9.
4. Yoon HH, Bendell JC, Braiteh 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.* 2016;27:2196-203.
5. 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.* 2016;34:A4.
6. 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.* 2016;34:443-51.
7. 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.* 2009;20:1667-73.
8. Dutton SJ, Ferry DR. Gefitinib for oesophageal cancer progressing after chemotherapy (COG): a phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:894-904.
9. Doi T, Piha-Paul SA, Jalal SI, et al. Safety and Antitumor Activity of the Anti-Programmed Death-1 Antibody Pembrolizumab in Patients With Advanced Esophageal Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2018;36(1):61-7.

Tabell 7. 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 ^[1] .	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 ^[2] .	Saknas	14% av patienterna hade tumör i nedre esofagus.
2	Operabel VC	Tillägg av TD till adjuvant CT	Inga data	Saknas	
3a	Palliativ cytostatika-behandling med 5FU/Cape i kombination med Cisp i första linjen	Tega istället för 5FU/Cape	I en FLAGS-studien (n=1029) var Tega effektmässigt likvärdig med 5FU och hade bättre säkerhetsprofil ^[3] . I DIGEST-studien (n=361), med enbart tumörer av diffus subtyp, sågs också likvärdig PFS och OS i armarna men bättre RR (35% vs 20%) med Tega jfr med 5FU ^[4] .	Måttlig	Kravet på s k "non-inferiority" vs 5FU uppfylldes (FLAGS-studien). Både FLAGS och DIGEST är genomförda på västerländska patienter. Dessutom finns ett flertal PRCT på asiatiska populationer.
3b	Palliativ cytostatika-behandling 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) ^[5] .	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 cytostatika-behandling 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% ^[6] .	Måttlig	Kemoterapin begränsades till 6 cykler medan Trast gavs till progress. Subgruppsanalyser visar signifikant effekt endast vid PS 0-1 och vid HER2 IHC3+/Fish+ (OS 12,3 vs 17,9 mån; HR 0,58).
3e	Palliativ cytostatika-behandling 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 ^[7] . 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.

Tabell 7. Ventrikelcancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
3f	Palliativ cytostatika-behandling 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 ^[8] . En randomiserad fas II studie (n=150) visade ingen tilläggs effekt av Cetu ^[9] .	Saknas	
3g	Palliativ cytostatika-behandling 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) ^[10] .	Saknas	Ventrikelcancer utgjorde ca 60% av patienterna. Subgruppenanalys avseende tumörlokal visade ingen påtaglig skillnad.
3h	Palliativ cytostatika-behandling 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 ^[11] .	Saknas	
3i	Palliativ cytostatika-behandling med platinum-baserad CT i första linjen	Tillägg av Ramu	I en randomiserad fas 2 studie (n=168) sågs ingen skillnad i PFS, OS och RR med tillägg av Ramu till FOLFOX ^[12] . I fas 3-studien RAINFALL (n=645) sågs bättre PFS (5,7 vs 5,4 mån, HR=0,75) med tillägg av Ramu till Cisp/Cape, men ingen skillnad i OS ^[13] .	Otillräcklig	Fas 2-studien inkluderade ungefär lika andelar adenocarcinom i esofagus/ventrikel. RAINFALL-studien inkluderade ventrikel och gastroesophageala övergången. Visserligen signifikant PFS-förlängning i RAINFALL men vinsten är liten och i avsaknad av OS-vinst rekommenderas inte Ramu som tillägg till platinumbaserad CT i första linjen.
3j	Palliativ cytostatika-behandling 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 ^[14] .	Saknas	I studien deltog patienter med adenocarcinom i esofagus, gastroesophageala övergången eller ventrikel ungefär lika fördelat.
4a	Palliativ cytostatika-behandling 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 ^[15] .	Måttlig	60% av patienterna var västerländska och subgruppenanalys visade starkast effekt hos dessa.
4b	Palliativ cytostatika-behandling 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% ^[16] . OS var 6,6 vs 8,0 mån (HR 0,94).	Otillräcklig	

Tabell 7. Ventrikelcancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
4c	Palliativ medicinsk behandling efter progress på första linjens CT	Ramu singeldrog	I REGARD-studien (n=355) gav Ramu jfr med endast understödande behandling en signifikant OS förlängning; 5,2 vs 3,8 mån (HR=0,78) ^[17] . 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 cytostatika-behandling 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) ^[18] .	Otillräcklig	Flertalet patienter hade inte tidigare behandlats med Trast. Resultaten i gruppen IHC3+ är lovande men behöver bekrämmas med inklusion även av västerländska patienter.
4e	Palliativ cytostatika-behandling 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) ^[19] .	Otillräcklig	7 patienter hade primärtumör i esofagus.
4f	Palliativ cytostatika-behandling 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) ^[20] . PFS förlängdes inte signifikant.	Otillräcklig	Lovande data som behöver bekräftas. Effekten syntes större hos patienter med lågt ATM uttryck.
4g	Palliativ cytostatika-behandling 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) ^[21] .	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) ^[22] .	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) ^[23] . 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) ^[24] .	Otillräcklig	Lovande data från asiatisk studie som behöver bekräftas. Läkemedlet är ännu inte godkänt och tillgängligt.

Tabell 7. Ventrikelcancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
5b	Palliativ medicinsk behandling efter progress på första linjens CT	Pembro singel	I Keynote-061 (n=395) sågs ingen signifikant förlängning av OS (9,1 vs 8,3 mån, HR 0,82) med Pembro jfr med Pacli, hos pat med överuttryck av PD-L1 (CPS>1). 12-månaders OS var bättre i Pembro-armen (40% vs 27%). PFS var sämre i Pembro-armen (1,5 vs 4,1 mån, HR 1,27) ^[25] .	Otillräcklig	I en prespecificerad subgruppsanalys på ECOG 0 sågs signifikant längre OS i Pembro-armen (12,3 vs 9,3 mån, HR 0,69).
5c	Palliativ medicinsk behandling efter progress på standardbehandlingar	Pembro singel	I en fas 2-studie (n=61) sågs 19% ORR i hela kohorten. Prespecificerade subgruppsanalyser; ORR var 50% vid PD-L1+, och 86% vid MSI-H och 100% vid EBV+ tumör ^[26] .	Otillräcklig	Syftet med denna studie var att identifiera prediktiva biomarkörer. Imponerande effekter i hårt selekterade subgrupper.
5d	Palliativ medicinsk behandling efter progress på minst en behandlingslinje, MSI	Pembro singel	Av totalt 86 pat med MSI-tumörer hade 5 pat evaluerbar gastroesophageal cancer, varav 3 (60%) responderade ^[27] .	Otillräcklig	MSI förekommer bara i enstaka % av pat med spridd ventrikelcancer. PD-1-hämmare av MSI-tumörer godkänt av FDA. Bedömningen baseras liknande effekter vid andra MSI-tumörer samt rad 5c.
5e	Palliativ medicinsk behandling efter progress på standardbehandlingar	Nivol singel	Bland 59 utvärderade patienter i Checkmate0-32 studien var RR 12% ^[28] . I Attraction-2 (n=493) var OS signifikant längre med Nivol jfr med placebo, 5,3 vs 4,1 mån (HR 0,63). 12-månaders OS var också signifikant bättre med Nivo jfr med placebo (26% vs 11%). RR var 11 vs 0% ^[29] .	Otillräcklig	Antitumorala effekter ses. PD-L1 uttryck gav ingen prediktiv information. Studien gjord på asiatisk population, data behöver bekräftas i västerländsk population.
5f	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 ^[30] .	Saknas	.
5g	Palliativ cytostatika-behandling med Pacli efter progress på första linjens CT	Tillägg av Napa (Napabucasin, förklara ovan)	I Brighter-studien (n=714) sågs ingen förbättrad OS (6,9 vs 7,4 mån) eller PFS (3,6 vs 3,7 mån) med Pacli + Napa jfr med Pacli + placebo ^[31] .	Otillräcklig	Studien hittills negativ. Biomarkörstudier pågår för att undersöka om uttrycket av STAT3 (target för Napa) predikterar effekten av Napa.

Tabell 7. Ventrikelcancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
5h	Palliativ medicinsk behandling efter första linjens CT	Ipilimumab singel	I en randomiserad fas II-studie (n=143) sågs tendens till sämre PFS (2,9 vs 4,9 mån, p=0,097) men samma OS (12,7 vs 12,1 mån) med ipi jfr med BSC på pat som uppnått minst SD på 1a linjens CT ^[32] .	Saknas	I studien inkluderades patienter med cancer i ventrikel och gastroesophageala övergången.
5i	Palliativ medicinsk behandling efter progress på standardbehandlingar	TAS singel	I TAGS-studien (n=507) sågs bättre OS (5,7 vs 3,6 mån, HR 0,69) och PFS (2,0 vs 1,8 mån, HR 0,57) med TAS jfr med BSC ^[33] .	Måttlig	Måttliga biverkningar. Acceptabel effektnivå med tanke på tungt förbehandlade patienter.
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) ^[34] .	Otillräcklig	129 patienter hade ovarialcancer och 66 ventrikelcancer medan 9 och 8 patienter hade pancreascancer resp CRC. Punkttestimaten för effekt vid ventrikelcancer 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.

Referenser (Tabell 7)

1. 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.* 2015;33:A104.
2. 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. 2015:A2201.
3. 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.* 2013;49:3616-24.
4. Ajani JA, Abramov M, Bondarenko I, et al. A phase III trial comparing oral S-1/cisplatin and intravenous 5-fluorouracil/cisplatin in patients with untreated diffuse gastric cancer. *Ann Oncol.* 2017;28(9):2142-8.
5. 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.* 2011;29:3968-76.
6. 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.* 2010;376:687-97.
7. 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.* 2016;34:443-51.
8. 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.* 2013;14:490-9.
9. 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.* 2013;49:2823-31.
10. Waddell TS, Chau I, Cunningham D, et al. Epirubicin, 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.* 2013;14:481-9.
11. 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.* 2014:6150.
12. Yoon HH, Bendell JC, Braiteh 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.* 2016;27:2196-203.
13. Fuchs C, Shitara K, Di Bartolomeo M, et al. RAINFALL: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of cisplatin (Cis) plus capecitabine (Cape) or 5FU with or without ramucirumab (RAM) as first-line therapy in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction (G-GEJ) adenocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2018;36(4_suppl):5-.
14. 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.* 2016;34:A4.
15. 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.* 2014;15:1224-35.
16. Yi J, Lee J, Lee J, et al. Randomised phase II trial of docetaxel and sunitinib in patients with metastatic gastric cancer who were previously treated with fluoropyrimidine and platinum. *Br J Cancer.* 2012;106:1469-74.
17. 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.* 2014;383:31-9.

Referenser (Tabell 7)

18. 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*. 2014;32:2039-49.
19. 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*. 2015;51:569-76.
20. 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 efficacy and tolerability of olaparib plus paclitaxel in patients with recurrent or metastatic gastric cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33:3858-65.
21. 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*. 2017;35:A4.
22. 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*. 2013;31:3935-43.
23. 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*. 2016;34:2728-35.
24. Li J, Qin S, Xu J, et al. Randomized double-blind placebo-controlled phase III trial of apatinib in patients with chemotherapy-refractory advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *J Clin Oncol*. 2016;34:1448-54.
25. Shitara K, Ozguroglu M, Bang YJ, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2018;392(10142):123-33.
26. Kim ST, Cristescu R, Bass AJ, et al. Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer. *Nat Med*. 2018;24(9):1449-58.
27. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357(6349):409-13.
28. Le DT, Bendell JC, Calvo E, et al. Safety and activity of nivolumab monotherapy in advanced and metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: results from the Checkmate-032 study. *J Clin Oncol*. 2016;34:A6.
29. Kang YK, Satoh T, Ryu M-H, et al. Nivolumab as salvage treatment after second or later-line chemotherapy for advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: a double-blind randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2017;35:A2.
30. 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 I study of ramucirumab plus pembrolizumab. *J Clin Oncol*. 2017;35:102.
31. Shah MA, Shitara K, Lordick F, et al. The BRIGHTER trial: A phase 3 randomized double-blind study of napabucasin (NAPA) plus paclitaxel (PTX) versus placebo (PBO) plus PTX in patients (pts) with pretreated advanced gastric and gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(15_suppl):4010-.
32. Bang Y-J, Cho JY, Kim YH, et al. Efficacy of Sequential Ipilimumab Monotherapy versus Best Supportive Care for Unresectable Locally Advanced/Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. *Clin Cancer Res*. 2017;23(19):5671-8.
33. Tabernero J, Shitara K, Dvorkin M, et al. LBA-002 Overall survival results from a phase III trial of trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with metastatic gastric cancer refractory to standard therapies (TAGS). *Annals of Oncology*. 2018;29(suppl_5):mdy208.001-mdy208.001.
34. 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* 2010;127:2209-21.

Tabell 8. 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 ^[1] . Ytterligare fas 1-2 studier redovisade dock oacceptabel toxicitet ^[2, 3] .	Saknas	Mer definitiva studier av effekt och tolerans behövs.
1b	Kurativ CRT med mitomycin C/5FU	Tillägg av Pani	En fas 2 studie interim-analyserad efter 36 patienter konkluderade acceptabel tolerans och 56% CR vid tidig uppföljning ^[4] .	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 ^[5] .	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 ^[6-8] .
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 och OS 11,5 mån ^[9] .	Otillräcklig	Lovande data som behöver bekräftas i större studie. Samtliga patienter hade metastatisk sjukdom och median antal tidigare behandlingslinjer var 2. Explorativ substudie visade högre andel PD-1/PD-L1-positiva celler hos responders.
2c	Palliativ medicinsk behandling vid avancerad sjukdom och progress på standardterapi	Pembro singel	I en multicohort fas 1b-studie (n=43) PD-L1-positiva (>1%) tumörer var RR 17% och median PFS 3,0 mån och OS 9,3 mån ^[10] .	Otillräcklig	Lovande data som behöver bekräftas i större studie. Majoriteten hade fått ≥ 2 tidigare behandlingslinjer.

Referenser (Tabell 8)

1. 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.* 2012;30:A4030.
2. 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.* 2013;119:2973-80.
3. 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.* 2013;24:2834-8.
4. 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.* 2014;32:A4034.
5. 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.* 2015;51:2440-6.
6. 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.* 2012;5:428-33.
7. Saif MW, Kontny E. The role of EGFR inhibitors in the treatment of metastatic anal canal carcinoma: a case series. *J Oncol* 2011:ID 125467.
8. Rogers JE, Eng C. Cetuximab in refractory squamous cell carcinoma of the anal canal. *J Gastrointest Canc.* 2014;45:S198-S200.
9. 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.* 2016;34:A3503.
10. Ott PA, Piha-Paul SA, Munster P, et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with recurrent carcinoma of the anal canal. *Ann Oncol.* 2017;28(5):1036-41.

Tabell 9. Hepatocellulär cancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
1a	Resektion eller ablation	Adjuvantbehandling med Sora	I STORM-studien (n=1 114) var DFS lika för Sora och placebo ^[1] .	Saknas	
2a	Palliativ medicinsk behandling vid avancerad sjukdom första linjen	Behandling med Sora singel	SHARP-studien visade signifikant förlängd OS; 7,9 mån för placebo mot 10,7 mån för Sora ^[2] . OS vinst om ca 2 mån visad i ytterligare en studie ^[3] .	Måttlig	I stort sett alla patienter hade KPS 0 eller 1 och god leverfunktion (Child-Pugh A) varför användningen bör begränsas till sådana patienter ^[4] i väntan på resultat från en pågående PRCT i Child-Pugh B patienter. Subgruppenanalys visar bevarad effekt utom möjligen vid hepatit B genes ^[5] .
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) ^[6] . 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 ^[7] .	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) ^[8] . 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 ^[9, 10] . I TACTICS-studien (n=156) sågs däremot signifikant förbättrad PFS (25,2 vs 13,5 mån, HR 0,59) med TACE+Sora jfr med enbart TACE. OS-data ännu ej presenterade ^[11] .	Otillräcklig	Således en blandad bild med två negativa studier och en nyligen presenterad (ASCO-GI 2018) studie med klart förbättrad PFS, där OS-data inväntas.
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 ^[12] .	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 ^[13] .	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 ^[14] .	Otillräcklig	

Tabell 9. Hepatocellulär cancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
2i	Palliativ medicinsk behandling vid avancerad sjukdom första linjen	Behandling med Lenva	I en REFLECT-studien (n=954) sågs likvärdig OS (13,6 vs 12,3 mån, HR 0,92) men bättre PFS (7,4 vs 3,7 mån, HR 0,66) och ORR (24% vs 9%) med Lenva jfr med Sora. Toxiciteten var likvärdig ^[15] .	Måttlig	Studien visade att Lenva var non-inferior jfr med Sora. Med bättre ORR och PFS kan Lenva bli ett alternativ till Sora som första linjens behandling av HCC.
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 ^[16] .	Saknas	
3b	Palliativ medicinsk behandling vid avancerad sjukdom andra linjen	Behandling med Rego efter progress på Sora	I RESOURCE-studien(n=573) var OS signifikant längre för Rego vs placebo, 10,6 vs 7,8 mån (HR 0,63) ^[17] .	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, vid AFP ≥ 400	Behandling med Ramu efter progress på Sora	I REACH2-studien ^[18] (n=292) gav Ramu signifikant bättre OS jfr med placebo; 8,5 vs 7,3 mån (HR 0,71) och signifikant förlängd PFS; 2,8 vs 1,6 mån (HR 0,45).	Måttlig	I den första REACH-studien ^[19] , på oselekerade patienter (n=565), sågs en icke-signifikant OS-förlängning med Ramu jfr med placebo, men subgruppsanalys visade bättre effekt vid baseline AFP ≥ 400, vilket nu konfirmerats i REACH2.
3d	Palliativ medicinsk behandling vid avancerad sjukdom andra linjen	Behandling med Axit efter progress på tidigare anti-angiogenesbehandling	I en PRCT (n=202) gav Axit icke-signifikant längre OS jfr med placebo; 12,7 vs 9,7 mån (HR 0,87) ^[20] . 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 ^[21] .	Otillräcklig	Majoriteten av pat hade tidigare behandlats med Sora Lovande resultat. Skulle behöva konfirmeras i RCT. Checkmate 459 pågår, där Nivol jämförs med Sora i första linjen.
3f	Palliativ medicinsk behandling vid avancerad sjukdom andra linjen	Behandling med Pembro singel	I en fas 2-studie (n=109), Keynote-224, var RR 17%, PFS 4,9 mån och OS 12,9 mån ^[22] .	Otillräcklig	Alla pat hade tidigare fått Sora. Explorativ subgruppsanalys

Tabell 9. Hepatocellulär cancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
					pekar mot bättre effekt vid PD-L1-positiv tumör. Lovande resultat. Skulle behöva konfirmeras i RCT.
3f	Palliativ medicinsk behandling vid avancerad sjukdom andra linjen	Behandling med Cabo	I CELESTIAL-studien (n=707) sågs signifikant bättre OS (10,2 vs 8,0 mån, HR 0,76) och PFS (5,2 vs 1,9 mån, HR 0,44) med Cabo jfr med placebo ^[23] .	Måttlig	Effekten förefaller likvärdig med andra preparat vid HCC i andra linjen.

Referenser (Tabell 9)

1. 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.* 2015;16:1344-54.
2. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Eng J Med.* 2008;359:378-90.
3. 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.* 2009;10:25-34.
4. 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.* 2010;22:391-8.
5. 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.* 2012;57:821-9.
6. Cheng A-L, Y-K. K. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2013;31:4067-75.
7. 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.* 2015;33:A337.
8. 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.* 2015;33:559-66.
9. Lencioni R, Llovet JM, Han G, et al. Sorafenib plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: the SPACE trial. *J Hepatol.* 2016;64:1090-8.
10. 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.* 2016;34:A4018.
11. Kudo M, Ueshima K, Ikeda M, et al. Randomized, open label, multicenter, phase II trial comparing transarterial chemoembolization (TACE) plus sorafenib with TACE alone in patients with hepatocellular carcinoma (HCC): TACTICS trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2018;36(4_suppl):206-.
12. 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.* 2016;34:A192.
13. 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.* 2015;33:A4074.
14. 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.* 2008;26:2992-8.
15. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;391(10126):1163-73.
16. Zhu AX, Kudo M. Effect of everolimus on survival in advanced hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib. The EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312:57-67.
17. 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.* 2016;E-pub ahead of print.
18. Zhu AX, Kang Y-K, Yen C-J, et al. REACH-2: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and elevated baseline alpha-fetoprotein (AFP) following first-line sorafenib. *Journal of Clinical Oncology.* 2018;36(15_suppl):4003-.
19. Zhu AX, Park JO, Ryoo 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.* 2015;16:859-70.
20. 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.* 2015;26:2457-63.

Referenser (Tabell 9)

21. 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.* 2016;27:A.
22. Zhu AX, Finn RS, Edeline J, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(7):940-52.
23. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;379(1):54-63.

Huvudförfattarnas jävsdeklarationer 2017/2018

Jan-Erik Frödin: Inga.

Anders Johnsson: Inga.

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