



Nya läkemedel vid gastrointestinal cancer: Gastrointestinal Onkologisk Förenings (GOFs) värdering av klinisk nytta 2021

Antagen av GOFs styrelse 2021-11-12

Innehållsförteckning

Introduktion	3
Bakgrund	3
Metod	3
Principer för GOFs värderingar	4
Tabell 1. Förteckning över de nya läkemedel som förekommer i dokumentet	7
Tabell 2. Övriga förkortningar	9
Referenser (introduktion)	10
Jävsdeklarationer	10
Kolorektal cancer.....	11
Referenser (kolorektal cancer)	41
Pancreascancer.....	52
Referenser (pancreascancer)	59
Gallvägcancer	62
Referenser (gallvägcancer)	66
Esofaguscancer	69
Referenser (esofaguscancer)	75
Ventrikelcancer	77
Referenser (ventrikelcancer)	86
Analcancer.....	90
Referenser (analcancer)	91
Hepatoceullulär cancer.....	92
Referenser (hepatocellulär cancer)	96

Introduktion

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 behandlingsprediktiva biomarkörer, vid olika diagnoser och terapituationer 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 ofta handlar om vilka studier som gjorts av verkningsmekanismer.

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

På uppdrag av GOFs styrelse har dokumentet uppdaterats av David Borg (Lund), Jan-Erik Frödin (Stockholm), Sofia Heyman (Göteborg), Mia Johansson (Göteborg), Anders Johnsson (Lund), Maximilian Kordes (Stockholm) och Peter Nygren (Uppsala) på basen av den progress inom området som redovisats fram t.o.m. oktober 2021. Det slutliga förslaget gick sedan till GOFs styrelse för diskussion och slutrevision. Det antagna dokumentet gjordes därefter 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 oktober 2021 och som presenterats antingen som fullt publicerade studier eller kongressrapporter. Givet den snabba utvecklingen innebär det att en stor del av den information som riktlinjerna baseras på härrör från för området centrala vetenskapliga möten, främst ASCO Gastrointestinal Cancer Symposium, ASCO Annual Meeting, och ESMO Congress, och finns således till stor 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, se tabell 1.

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 från ESMO, National Comprehensive Cancer Center Network i USA, NICE 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 från mindre fas 1 – 2 studier. Resultat från sådana tidiga studier rapporteras dock inte systematiskt i föreliggande dokument.

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

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

Har alla patienter nytta av behandling som stöds av evidens?

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.

Hur ska nytta/risk balansen värderas?

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

När det gäller behandlingseffektens storlek för att vara tillräcklig finns inga allmänt accepterade och använda tröskelvärden. Nordiska konsensusuttalanden anger att absoluta behandlingsvinsten av adjuvantbehandling bör vara minst 5% ökad sannolikhet för bot, vid överlevnadsförlängande behandling vid spridd sjukdom en ökad medianöverlevnad (alternativt PFS, se ovan; GOFs tillägg) om minst 3 månader eller minst 20% och vid rent symtomlindrande behandling att minst 20% av patienterna får kliniskt meningsfull symtomlindring¹¹.

Nyare riktlinjer från ESMO har introducerat ett system för gradering av behandlingseffekt i randomiserade jämförande studier i terapisisuationer med kurativ eller palliativ situation baserat på effektvariablerna OS, DFS eller PFS och med effektstorlek uttryckta som HR vid nedre gränsen för 95% konfidensintervall kombinerat med absoluteffekt vid median¹². I detta system används QoL och biverkningsdata för att modifiera det slutliga måttet på behandlingens nytta. För att kvalificera för maximal nyttopoäng i kurativ situation kräver ESMO >5% OS förbättring med ≥ 3 års uppföljning, alternativt HR för DFS $< 0,60$ om mogna OS data saknas. I palliativ situation med OS data och ≤ 12 mån median OS för kontrollgruppen krävs HR $\leq 0,65$ och median OS vinst på ≥ 3 mån, alternativt $\geq 10\%$ bättre OS vid 2 år. Motsvarande siffror om kontrollgruppen har median OS > 12 mån är $\leq 0,70$ och ≥ 5 mån, alternativt $\geq 10\%$ bättre OS vid 3 år. För kurativa behandlingar anges sammantagen effektbedömning som A, B eller C och för palliativa som 1 – 5 med bedömningen att A och B respektive 4 och 5 innebär påtagliga förbättringar.

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. Ett punkttestimat för HR på cirka 0,80 eller lägre, d v s en förbättring på minst 20%, har i allmänhet bedömts vara kliniskt relevant. Läsaren av detta dokument uppmuntras att gärna stämma av GOFs bedömning mot ESMOs algoritm för nyttovärdering för att på det sättet få en mer allsidig bedömning av nyttan av nya cancerläkemedel vid GI-cancer¹².

Tumörrespons som mått på nytta

Tumörrespons är inte generellt ett bra surrogatmått för PFS och OS³ men kan i vissa terapisisuationer vara en viktig behandlingseffekt och måste således värderas utifrån behandlingens målsättning¹³. 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 terapisisuation 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/adjutant 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 målriktade läkemedel enligt tabell 1 används andra förkortningar, se tabell 2.

Tabell 1. Förteckning över de nya läkemedel som förekommer i dokumentet med generiskt namn, handelsnamn, förkortning och verkningsmekanismer.

Generiskt namn	Förkortning	Handelsnamn	Verkningsmekanism
Adagrasib	Adag	-	Selektiv KRAS _{G12C} -hämmare
Alpelisib	Alpe	Piqray	PI3K-hämmare
Apatinib	Apat	-	VEGFR-hämmare
Aflibercept	Afli	Zaltrap	Fusionsprotein av VEGFR 1 och 2 som binder VEGF
Atezolizumab	Atezo	Tecentriq	PD-L1 antikropp
Avelumab	Avel	Bavenico	PD-L1 antikropp
Axitinib	Axit	Inlyta	VEGFR-1, -2 och -3 hämmare
Bemarituzumab	Bema	-	FGFR2b-antikropp
Bevacizumab	Beva	Avastin	VEGF antikropp
Binimetinib	Bini	Mektovi	MEK-hämmare
Cabozantinib	Cabo	Cabometyx	VEGFR-2, MET-hämmare
CAN04	CAN04	-	IL1RAP-antikropp
Celecoxib	Cele	Celebra mfl	Selektiv Cox-2 hämmare
Cetuximab	Cetu	Erbitux	EGFR antikropp
Erlotinib	Ero	Tarceva	EGFR-hämmare
Dabrafenib	Dabra	Tafinlar	BRAF-hämmare
Derazantib	Dera	-	FGFR1,2,3-hämmare
Devimistat	Devi	-	Mitokondriehämmare
Donafenib	Dona	-	Multikinashämmare
Durvalumab	Durva	Imfinzi	PD-L1 antikropp
Encorafenib	Enco	Braftovi	BRAF-hämmare
Entrectinib	Entre	Rozlytrek	TRK-hämmare
Everolimus	Evero	Afinitor	mTOR-hämmare
Gefitinib	Gefi	Iressa	EGFR-hämmare
Hyaluronidase	PEGH	PEGPH20	Anti-hyaluronidase
Ibrutinib	Ibru	Imbruvica	BTK (Brutons tyrosinkinase)-hämmare
Infigrantinib	Infi	Truseltiq	FGFR1,2,3-hämmare
Ipilimumab	Ipi	Yervoy	CTLA-4 blockering
Ivosidenib	Ivos	Tibsovo	IDH1-hämmare
Kobimetinib	Kobi	Cotellic	MEK-hämmare
Lapatinib	Lapa	Tyverb	ErbB1- och HER2-hämmare
Larotrectinib	Laro	Vitrakvi	TRK-hämmare
Lenvatinib	Lenva	Lenvima	VEGFR1-3-, FGFR-, PDGFR-, RET-, KIT-hämmare
Liposomalt irinotekan	Liri	Onivyde	Topoisomeras-1-hämmare
Merestinib	Meres	-	Multi-TKI bl.a. MET
Nab-paklitaxel	Nab-P	Abraxane	Mitoshämmare
Napabucasin	Napa	-	STAT3-hämmare
Nimotuzumab	Nimo	-	EGFR-hämmare
Nintedanib	Ninte	Vargatef	VEGFR-, PDGFR-, FGFR-hämmare

Nivolumab	Nivo	Opdivo	PD-1 antikropp
Olaparib	Olap	Lynparza	PARP-hämmare
Panitumumab	Pani	Vectibix	EGFR antikropp
Pembrolizumab	Pembro	Keytruda	PD-1 antikropp
Pemigatinib	Pemi	Pemazyre	FGFR1, 2, 3-hämmare
Pertuzumab	Pertu	Perjeta	HER2 antikropp
Ramucirumab	Ramu	Cyramza	VEGFR-2 antikropp
Regorafenib	Rego	Stivarga	Kit-, PDGFR-, Ret-, FGFR-, VEGFR-hämmare
Rucaparib	Ruca	Rubraca	PARP-hämmare
Ruxolitinib	Ruxo	Jakavi	JAK-hämmare
Selektiv intern radioterapi med Yttrium-90 microsferer	SIRT	SIR-Spheres Y-90 resin microspheres	Intern strålning
Sorafenib	Sora	Nexavar	Raf-, Kit-, Flt3-, VEGFR-, PDGFR-hämmare
Sotigalimab	Soti	-	CD40-agonist
Sotorasib	Soto	-	Selektiv KRAS _{G12C} -hämmare
Sunitinib	Suni	Sutent	Kit-, Flt3-, Ret-, VEGFR-, PDGFR-hämmare
Trastuzumab deruxtecan	T-DXd	Enhertu	Her-2 antikropp topomeras I konjugat
TAS-102	TAS	Lonsurf	Antimetabolit
Tegafur	Tega	Teysuno	5-FU prodrug
Tislelizumab	Tisl	.	PD-1-antikropp
Trametinib	Tram	Mekinist	MEK-hämmare
Trastuzumab	Trast	Herceptin	Her-2 antikropp
Tremelimumab	Treme		CTLA-4 blockering
Vandetanib	Vande	Caprelsa	VEGFR-, EGFR-, RET-hämmare
Veliparib	Velip	-	PARP-hämmare
Vemurafenib	Vemu	Zelboraf	BRAF-hämmare
Zenocotuzumab	Zeno	-	Her2/3-antikropp
Zolbetuximab	Zolb	-	Claudin 18.2-hämmare

Tabell 2. Övriga förkortningar

Förkortningar i dokumentet, exkl. förkortningar för nya målriktade läkemedel (se tabell 1).

Förkortning	Full beteckning	Förkortning	Full beteckning
AC	Adenocarcinom	HR	Hazardkvot
AE	Adverse event	IHC	Immunhistokemi
5FU	5-fluorouracil	Irino	Irinotecan
BRAF _{mut}	BRAF V600 mutation	Karbo	Karboplatin
BRAF _{vt}	BRAF vildtyp (omuterad)	KCT	Kombinationskemoterapi
BSC	Bästa understödjande behandling	KRAS _{mut}	KRAS muterat i exon 2
Cape	Capecitabin	KRAS _{vt}	KRAS i exon 2 vildtyp (omuterad)
Capox	Capecitabin, oxaliplatin	LARC	Lokalt avancerad rektalcancer
CC	Koloncancer	MSI-H	Microsatellite instability high
CD3	Cluster of differentiation 3	MSS	Microsatellitstabil
CPS	Combined positivity score	NGS	Next generation sequencing
Cisp	Cisplatin	NRG1	Neuregulin 1
CR	Komplett remission	NS	Ej signifikant
CRT	Kemoradioterapi	NTRK	Neurotrofisk tropomyosin Receptorkinas
CT	Kemoterapi	ORR	Overall response rate
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events	OS	Totalöverlevnad
ctDNA	Cirkulerande tumör-DNA	Oxali	Oxaliplatin
DCR	Disease control rate	Pacli	Paclitaxel
DFS	Disease free survival	PFS	Progressionsfri överlevnad
Doce	Docetaxel	PR	Partiell remission
Doxo	Doxorubicin	PRCT	Prospektiv randomiserad klinisk prövning
EC	Esofaguscancer	PS	Performance status
EOX	Epirubicin, oxaliplatin, capecitabin	RAS _{vt}	KRAS/NRAS vildtyp (omuterat i exon 2, 3 eller 4)
EpCAM	Epithelial cell-adhesion molecule	RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumours
Epi	Epirubicin	RC	Rektalcancer
FGFR2 ^{fus+}	Fibroblast growth factor receptor 2 fusion	RR	Response rate
FISH	Fluorescent in situ hybridisering	RT	Radioterapi
FLOT	5FU, leukovorin, oxaliplatin, docetaxel	SCC	Skivepitelcancer
GC	Gallvägscancer	TD	Targeted drug
Gem	Gemcitabin	VC	Ventrikelcancer
HCC	Hepatocellulär cancer	Vt/wt	Vildtyp/wild type (beteckning för normal allel)
HER2	Humar epidermal growth factor receptor 2		

Referenser (introduktion)

1. Sorbye H, Pfeiffer P, Cavalli-Bjorkman N, et al: Clinical trial enrollment, patient characteristics and survival differences in prospectively registered metastatic colorectal cancer patients. *Cancer* 115:4679-4687, 2009
2. Punt CJ, Buyse M, Köhne C-H, et al: Endpoints in adjuvant treatment trials: a systematic review of the literature in colon cancer and proposed definitions for future trials. *J Natl Cancer Inst* 99:998-1003, 2007
3. Piedbois P, Buyse M: Endpoints and surrogate endpoints in colorectal cancer: a review of recent developments. *Curr Opin Oncol* 20:466-471, 2008
4. Sargent D, Shi Q, Yothers G, et al: Two or three year disease-free survival as a primary end-point in stage III adjuvant colon cancer trials with fluoropyrimidines with or without oxaliplatin or irinotecan: data from 12 676 patients from MOSAIC, X-ACT, PETACC-3, C-06, C-07 and C89803. *Eur J Cancer* 47:990-996, 2011
5. Giessen C, Laubender RP: Progression-free survival as a surrogate endpoint for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 50 randomized first-line trials. *Clin Cancer Res* 19:225-235, 2013
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* 33:22-28, 2015
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* 29:4562-4568, 2007
8. Venook A, Tabernero J: Progression-free survival: helpful biomarker or clinically meaningless end point? *J Clin Oncol* 33:4-6, 2015
9. Sargent DJ, Hayes DF: Assessing the measure of a new drug: is survival the only thing that matters. *J Clin Oncol* 26:1922-1923, 2008
10. Burzykowski T, Buyse M, Piccart-Gebhart MJ, et al: Evaluation of tumor response, disease control, progression free survival and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 26:1987-1992, 2008
11. Glimelius B, Bergh J, L. B, et al: The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU) systematic overview of chemotherapy effects in some major tumour types - summary and conclusions. *Acta Oncol* 40:135-154, 2001
12. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, et al: A standardised generic validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 26:1547-1573, 2015
13. Nygren P, Glimelius B: The Swedish council on technology assessment in health care (SBU) report on cancer chemotherapy - project objectives, the working process, key definitions and general aspects on cancer trial methodology and interpretation. *Acta Oncol* 40:155-165, 2001

Jävsdeklarationer

David Borg: inga

Jan-Erik Frödin: inga

Sofia Heyman: inga

Mia Johansson: inga

Anders Johnsson: inga

Maximilian Kordes: konsultuppdrag för Alligator Bioscience och Roche AB

Peter Nygren: styrelseledamot och minoritetsägare i Repos Pharma AB; minoritetsägare i Oncopeptides AB

Jäv definieras här som betalda uppdrag från läkemedelsindustri eller medicinteknisk industri de senaste tre åren (2018-2021).

Kolorektal cancer

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 _{vt} (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.

Tabell 3. Kolorektalcancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
1e	Adjuvantbehandling av CC stadium III	Tillägg av Cele till Folfox	I en PRCT (CALGB/SWOG 80702; n=2526) gav Cele tillägg under 3 år icke signifikant längre DFS och OS (HR 0,89 resp 0,87) ⁹	Otillräcklig	
2	Adjuvantbehandling av RC stadium II och III	Se 1a-d	Se 1a-d	Se 1a-d	Se 1a-d
3a	Preoperativ CRT inför kirurgi av lokalt avancerad RC	Tillägg av EGFR antikropp	I Expert-C studien (n=165) gav Cetu tillägget signifikant förbättring av RR/CR efter CRT (93 vs 75% resp 16 vs 5%) och OS (HR 0,27) ¹⁰ . SAKK 41/07 studien visar också högre andel goda tumörremissioner med antikroppstillägg ¹¹ .	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 Afli tillägg jmf med 14% med bara Folfox ¹² .	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 icke-signifikant kortare PFS; 16 vs 22 mån (HR 1,17) och signifikant kortare OS; 55 vs 81 mån (HR 1,45) ¹³ . Fas 2 studie med Beva finns men nytta/risk balans kan ej värderas ¹⁴ .	Saknas	Jmf 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 ¹⁵⁻¹⁹ .	Stark	Analys av RAS-mut status är nu klinisk rutin och inför all behandling med EGFR-ak förutsätts att analysen är gjord.

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 ²⁰ . Detta kunde dock inte bekräftas för Pani ²¹ . En metaanalys antyder viss effekt av EGFR antikropp vid kodon 13 vs annan KRAS mutation ²² .	Otillräcklig	Motstridiga resultat, behöver studeras ytterligare.
5c	Val av medicinsk behandling utifrån BRAF-status	Avstå Cetu eller Pani singel eller i kombination med CT/behandla med Enco/Cetu om BRAF _{mut}	Retrospektiva analyser visar att EGFR antikroppar saknar effekt vid BRAF _{mut} . Tre meta-analyser indikerar att BRAF _{mut} predikterar för avsaknad av effekt av EGFR antikropp ^{19,23,24} . I en liten subgruppanalys från Crystalstudien antyds bevarad effekt vid median av Cetutillägg även vid BRAF _{mut} tumör men HR för PFS och OS var >0,9 ²⁵ . I en subgruppanalys av PRIME-studien ses ingen tydlig effekt av Pani-tillägg ¹⁷ . I en subgruppanalys av en PRCT där Pani adderades till Irino singel gav anti-kroppstillägget försämrad OS vid BRAF _{mut} ²⁶ . I BEACON-studien sågs OS vinst av behandling med Enco + Cetu jfm CT i 2a – 3e linjen vid BRAF _{mut} tumör, se rad 16k ²⁷ .	Stark	BRAF _{mut} är prognostiskt ogynnsamt. En sammantagen bedömning utifrån tumörbiologi och citerade studier talar starkt för att avstå EGFR antikropp singel vid BRAF _{mut}

Tabell 3. Kolorektalcancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
5d	Val av medicinsk behandling utifrån RAS-status.	Tilllägg 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 subgrupp-analyser 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 6f nedan. Subgrupp-analyser ^{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 jmf 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 rational finns.
5f	Val av behandling utifrån MSI-status	Tilllägg av Cetu eller Beva till KCT i första linjen	Analys av utfallet i CALGB/SWOG 80405-studien, som i första linjen jämförde Cetu med Beva i kombination med Irino eller Oxali-baserad KCT antyder att Beva är bättre än Cetu i MSI-H tumörer (HR 0,13) ³⁷	Otillräcklig	Fyndet behöver konfirmeras i prospektiva behandlingsstudier.
5g	Val av behandling utifrån HER2-status	Behandling med HER2 antagonister	Observationsstudier och biologisk rational talar starkt för effekt endast vid Her2 överuttryck ^{38,39}	Stark	HER2 amplifiering vid avancerad CRC förekommer bara hos ca 4%.
5h	Val av behandling utifrån NTRK-fusionsstatus	NTRK-fusionsanalys före behandling med TRK-hämmare	I sammanställningar av små fas 1-2 studier rapporteras mycket hög RR (75- 100%) i tumörer med NTRK-fusionsgener oberoende av histologisk typ ^{40,41}	Stark	Studierna är små och inte randomiserade. Effekterna är dock övertygande och biologisk rational finns. Se vidare rad 17 o och 17p.

Tabell 3. Kolorektalcancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
5i	Val av behandling utifrån PIK3CA-mutationsstatus	Behandling med PI3K-hämmare	Små fas 1/2-studier med PI3K-hämmare i monoterapi visar ingen effekt ⁴² .	Saknas	Aktiverande mut eller amplifikation av PIK3CA ses hos 10-20% CRC, vilket gör PI3K till ett intressant target. Fas 1/2 studie pågår med Alpe + Cape för patienter med metastaserad PIK3CA _{mut} CRC i 3:e linjen.
5j	Val av medicinsk behandling utifrån molekylärpatologisk av undergrupper	Behandling med TD/nya läkemedel utifrån "consensus molecular subtypes, CMS"	Molekylär 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 ^{43,44} . Analys av utfallet i CALGB/SWOG 80405-studien, som i första linjen jämförde Cetu med Beva i kombination med Irino eller Oxali-baserad KCT antyder att Beva är bättre än Cetu i CMS1 tumörer medan det omvända sågs för CMS2 ⁴⁵	Otillräcklig	NGS är lovande i ansatsen att undergruppera CRC för koppling till viss behandlingsalgoritm men behöver undersökas i prospektiva behandlingsstudier.
5k	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 ⁴⁶ .	Otillräcklig	

Tabell 3. Kolorektalcancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
5l	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 _{vt} jmf med KRAS _{mut} oberoende av Cetudos ⁴⁷ .	Otillräcklig	Retrospektiva studier tyder på att grad av hudreaktion har prognostisk betydelse.
5m	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 ⁴⁸ .	Otillräcklig	Det går på basen av befintliga data inte att avgöra om hypomagnesemi är en behandlingsprediktiv markör.
5n	Val av medicinsk behandling utifrån primärtumörens läge	Avstå från tillägg av EGFR-ak till preoperativ KCT, första linjen vid potentiellt resektabla metastaser, ”konverteringsbehandling”, och primärtumör till höger om vänster flexur	Analyser 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 ^{49,50} , i synnerhet vid såväl RAS- som BRAF _{vt} ⁵¹ .	Otillräcklig	I konverteringssituationen är även måttligt förbättrad RR betydelsefull för att optimera möjligheten till metastaskirurgi.

Tabell 3. Kolorektalcancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
5o	Val av medicinsk behandling utifrån primärtumörens läge	Avstå från EGFR – ak i palliativa första linjen vid mCRC och primärtumör till höger om vänster flexur.	Post-hoc och subgruppsanalyser 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 ⁵²⁻⁵⁴ . Verkar även gälla BRAF _{vt} tumörer och EGFR-ak singel ^{51,55} .	Måttlig	Om primärtumörens läge har behandlingsprediktivt eller enbart prognostiskt värde är omdiskuterat. Refererade studier är metodologiskt inte användningsfria då de baseras på icke-planerade subgrupp-analyser ⁵⁶ .
5p	Neoadjuvant behandling av primärt resektabel coloncancer	Ipi + Nivo	I en liten fas 2 studie observerade pCR hos 12/20 pat med MSI-H och någon form av patologisk respons hos samtliga. Hos 15 pat med MSS tumör sågs PR hos 1 och 4 pat hade någon form av patologisk respons ⁵⁷ .	Otillräcklig	För MSI-tumörer lovande resultat som behöver bekräftas i större och mer definitiva studier.
5q	Neoadjuvant behandling av T3 mrf- RAS/BRAF _{vt} RC med 5FU+Oxali	Tillägg av Pani	I en fas 2 studie (n=90) var pCR 32% ⁵⁸ .	Otillräcklig	Hög andel pCR vid intermediärrisk RC. Styrker att neoadjuvant behandling av RC i vissa fall skulle kunna bestå av systembehandling enbart. Betydelsen av Panit är oklar.
5r	Neoadjuvant behandling av LARC, okänt MSI-status	Tillägg av Pembro till CRT efter KCT med 5FU/oxali	I en randomiserad fas 2 studie (n=185) gav Pembrotillägget ingen signifikant förbättring; cCR 13,9% vs 13,6%; pCR 31,9% vs 29,4%; andel sfinkterbevarande kirurgi 59% vs 71% ⁵⁹ .	Saknas	I denna studie saknas uppgift om MSI-status. Frågan om tillägg av Pembro är relevant vid LARC med MSI-H är sålunda inte besvarad.
5s	Neoadjuvant behandling av LARC	Tillägg av Avel till CRT	I en fas 2 studie (n=101) var pCR 23% ⁶⁰ .	Saknas	Hög andel pCR men bidraget från Avel är oklart.

Tabell 3. Kolorektalcancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
6a	Preoperativ behandling, första linjen vid potentiellt resektabla metastaser, "konverterings-behandling"	Tillägg av Cetu till Irinobaserad KCT vid KRAS _{vt} /BRAF _{vt} tumör	Andelen RR ökar signifikant vilket kan möjliggöra fler kurativt syftande levermetastas-resektioner ^{25,61-63} .	Måttlig	Subgruppanalys i nya EPOC-studien antyder nytta av Cetutillägg vid Irinobaserad KCT ⁶⁴ . RR ökar ytterligare om patienter selekteras utifrån fullständig RAS analys ⁶⁵ .
6b	Preoperativ behandling, första linjen vid potentiellt resektabla metastaser, "konverterings-behandling"	Tillägg av Cetu till Oxalibaserad KCT	RR ökade med 24% i en första randomiserad fas 2 studie ⁶⁶ . Två senare fas 3 studier visade 7% högre RR ⁶⁷ resp ingen ökning alls ⁶⁸ . I den nya EPOC studien vid resektabla/gränsresektabla levermetastaser ökade andelen tumörremissioner med 8% men resektionsdata, PFS och OS var sämre med Cetutillägg ⁶⁴ . I en liten PRCT (n=138) som dominerades av CT med Folfox förbättrade Cetutillägget RR, andelen metastasresektioner och OS ⁶³ . Andra studier som i viss mån belyser frågeställningen är Expert-C studien där Cetu adderad till Capox ökade RR med 20% vid RC ¹⁰ och CELIM studien där RR var 11% högre då Cetu kombinerades med Folfox jmf med Folfiri ⁶⁹ .	Måttlig	Data avser KRAS _{vt} . Om patienter med andra RAS-mutationer exkluderas ökar effekten av Cetutillägget ⁷⁰ . Slutsatsen baseras på det totala studieunderlaget som är mycket heterogent men där kliniskt signifikant effekt på tumörrespons bedöms finnas om patienter selekteras utifrån komplett RAS-analys. Osäkerheten runt den möjligt negativa påverkan på adjuvanteffekten (se 1b och 4 ovan) ökar dock tveksamheten för denna kombination.

Tabell 3. Kolorektalcancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
6c	Preoperativ behandling, första linjen vid potentiellt resektabla metastaser, "konverterings-behandling"	Tillägg av Pani till Irinobaserad KCT	Inga data	Måttlig	På basen av signifikant högre andel tumörresponser på denna behandling i 2a linjen ⁷¹ 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 ⁷² .
6d	Preoperativ behandling, 1a linjen vid potentiellt resektabla metastaser, "konverterings-behandling"	Tillägg av Pani till Oxalibaserad KCT	RR ökade med Panitillägg med 13% ⁷³ .	Måttlig	Se kommentarer till 6b.
6e	Preoperativ behandling, 1a linjen vid potentiellt resektabla metastaser, "konverterings-behandling"	Tillägg av Beva till Irinobaserad KCT	Beva tillägg till IFL ökade RR från 35 till 45% i den pivotala studien ⁷⁴ . I en motsvarande kinesisk studie ökade RR från 17 till 35% ⁷⁵ . Beva verkar ge en tilläggseffekt även till optimal KCT ⁷⁶ . En omdiskuterad liten studie med irinotekanbaserad behandling påvisade dock inte någon ökning av RR ⁷⁷ . I Itaca-studien där Beva adderades till Folfox eller Folfiri (ungefär jämt fördelat) sågs inte heller någon skillnad i RR ⁷⁸ .	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.

Tabell 3. Kolorektalcancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
6f	Preoperativ behandling, 1a linjen vid potentiellt resektabla metastaser, "konverterings-behandling"	Tillägg av Beva till Oxalibaserad KCT	I den pivotala studien ökade Beva tillägget inte andelen RR ⁷⁹ . I kinesiska BECOME-studien som inkluderade RAS-mut patienter (n=241) gav Beva adderat till Folfox signifikant ökat andel R0-resektioner (22 vs 6%), högre RR (54 vs 37%) och förlängd OS (26 vs 20 mån; HR 0,71) ⁸⁰	Otillräcklig	Kunskapsunderlaget är svajigt och den kinesiska studiens resultat avviker från andra studiers.
6g	Preoperativ behandling, 1a linjen vid potentiellt resektabla metastaser, "konverterings-behandling"	Tillägg av Pani till Folfoxiri	I en liten RCT (n=96) ökade RR med Panitillägg från 61 till 87%. Andelen metastasresektioner ökade från 12% till 33% ^{50,81} .	Måttlig	Avser RAS _{vt} . Effekt på RR sågs oberoende av primärtumörens läge och BRAF-mutationsstatus. Studien är liten och bör helst bekräftas före implementering i rutinsjukvård.
6h	Preoperativ behandling, 1a linjen vid potentiellt resektabla metastaser, "konverterings-behandling"	Tillägg av Beva till Folfoxiri	Inga data	Saknas	
7a	Palliativ behandling med 5FU/singeldrog 1a 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% ⁸² .	Måttlig	

Tabell 3. Kolorektalcancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
7b	Palliativ behandling med Cape singeldrog 1a 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) ⁸³ . 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) ⁸⁴ .	Måttlig	
7c	Palliativ behandling med TAS singeldrog 1a linjen	Tillägg av Beva	I en liten RCT (n=153) var PFS 9,2 mån jmf med 7,8 mån för Cape + Beva (HR 0,71). OS var 22,3 jmf med 17,8 mån (HR 0,78). RR var väsentligen lika ⁸⁵ .	Måttlig	Studien är liten och hittills bara preliminärt presenterad. Dessa studiedata öppnar för ett behandlingsalternativ till 5FU/Cape + Beva i 1a linjen för patienter som inte är lämpliga för KCT.
7d	Palliativ behandling med 5FU singeldrog 1a linjen	Tillägg av Cetu	Inga data	Saknas	Cetu singel gav tumörremission hos 27% av KRAS _{wt} patienter i 1a linjen ⁸⁶ och förstärker effekten av 5FU baserade kemodoubletter varför effekt även i denna situation är trolig. Dock är det inte logiskt att lägga Cetu till en förväntat lågtoxisk 5FU behandling.
7e	Palliativ behandling med Cape singeldrog 1a linjen	Tillägg av Cetu	Inga data	Saknas	Se 7d
7f	Palliativ behandling med 5FU singeldrog 1a linjen	Tillägg av Pani	Inga data	Saknas	Se 7d

Tabell 3. Kolorektalcancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
7g	Palliativ behandling med Cape singeldrog 1a linjen	Tillägg av Pani	Inga data	Saknas	Se 7d
8a	Palliativ behandling med Irinobaserad KCT 1a linjen	Tillägg av Beva	Bevatillägg ökade PFS och OS med 4-5 mån i den pivotala studien med IFL ⁷⁴ . Närmast identiska förbättringar sågs i en motsvarande kinesisk studie ⁷⁵ . I två mindre PRCT visades ingen tilläggseffekt ⁷⁷ respektive tendens till effekt för subgruppen som behandlades med Folfiri ⁷⁸ . BICC-C studien antyder dock bevarad Beva effekt även med optimal kemoterapi ⁷⁶ . I MAVERICC studien (n=376) som jämförde Folfox + Beva med Folfiri + Beva var PFS och OS gränssignifikant längre för den senare kombinationen ⁸⁷ .	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 ⁸⁸ . I FIRE-3 studien var tillägg av Cetu till Folfiri signifikant bättre (RR och OS) än tillägg av Beva hos RAS _{vt} patienter ^{31,89} . Patienter med RAS mutation tenderade ha högre RR och längre PFS med Beva jmf med Cetu men OS var väsentligen lika vilket kan tala emot OS vinst av Beva ^{31,90} .
8b	Palliativ behandling med Irinobaserad KCT 1a 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) ²⁵ . Efter utvidgad RAS-testning sågs OS ökning från 20,2 till 28,4 mån (HR 0,69) ⁹¹ .	Måttlig	Se kommentar till 8a. Indirekt stöd finns även i FIRE-3 studien ³¹ .
8c	Palliativ behandling med Irinobaserad KCT 1a linjen	Tillägg av Pani	Inga data	Måttlig	Bedömningen baseras på studiedata för 2a linjens behandling (se 13c), data från en fas 2 studie ⁹² samt farmakodynamisk likhet med Cetu ⁷² .

Tabell 3. Kolorektalcancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
8d	Palliativ behandling med Irinobaserad KCT 1a linjen	Tillägg av Suni	I en PRCT (n=768) gav Sunitillägg ett numeriskt sämre utfall avseende RR, PFS och OS och signifikant mer biverkningar ⁹³ .	Saknas	
9a	Palliativ behandling med Oxalibaserad KCT 1a linjen	Tillägg av Beva	PFS ökar från 8 till 9,4 mån (HR 0,83), medan OS inte ökade signifikant ⁷⁹ . I en populationsbaserad studie med patienter ≥ 65 år observerades ingen nytta av Bevatillägg till Oxalibaserad KCT ⁸⁸ . Folfox4 behandlade patienter i ITACa-studien hade ingen nytta av Bevatillägg ⁷⁸ .	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 _{vt} patienter ⁹⁴ . Vidare var tumörresponsen snabbare, längre och djupare ⁹⁵ . 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 ⁹⁰ .
9b	Palliativ behandling med Oxalibaserad KCT 1a linjen	Tillägg av Afli	I en randomiserad fas 2 studie var RR och PFS i stort sett lika ⁹⁶ .	Saknas	

Tabell 3. Kolorektalcancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
9c	Palliativ behandling med Oxalibaserad KCT 1a 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 ⁶⁶ . I därefter rapporterade studier sågs ingen tilläggseffekt ^{67,68} . I Celim-studien förefaller Cetu vara minst lika aktiv i Oxali- som i Irinobaserad KCT ⁶⁹ .	Måttlig	Rekommendationen utgår från en bedömning av hela studieunderlaget och förmodad farmakodynamisk likhet mellan de båda EGFR-antikropparna ⁷² . Mellan- och inom-studieanalyser antyder nytta i första hand i kombination med 5FU infusions-regim. Se även 9d.
9d	Palliativ behandling med Oxalibaserad KCT 1a linjen	Tillägg av Pani	För RAS _{vt} patienter ökar PFS signifikant från 8 till 10 mån (HR 0,72) och RR var 9% högre. OS ökade signifikant från 20 till 26 mån (HR 0,77) ^{17,97} . Effekt styrks av att Pani adderat till Folfox6 gav signifikant längre PFS och OS jmf med Beva ⁹⁴ .	Måttlig	Subgruppanalys av den pivotala studien visade att patienter med nedsatt PS (ECOG 2) inte hade nytta av panitillägget. För jämförelse med Beva i samma terapisituation, se kommentar till 9a. Se även 9c.
9e	Palliativ behandling med Folfiri alternerande med Folfox 1a linjen	Tillägg av Cetu	I Nordic 8 studien (n=173) jämfördes den alternerande behandlingen med Folfiri ⁹⁸ . RR var icke-signifikant högre i den alternerande armen (78 vs 69%) och OS var närmast identisk, 40,7 vs 39,2 mån (HR 1,05)	Otillräcklig	Betydelsen av Cetu kan inte bedömas då den ingick i båda armarna.
9f	Palliativ behandling med Oxalibaserad KCT 1a linjen	Tillägg av Ramu	Endast undersökt i icke-jämförande fas 2 studie ⁹⁹ .	Saknas	
9g	Palliativ behandling med Oxalibaserad KCT 1a 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) ¹⁰⁰ .	Otillräcklig	Klinisk betydelse av PFS-förlängning i levern ännu så länge oklar.

Tabell 3. Kolorektalcancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
10a	Palliativ behandling med Oxalibaserad KCT med Beva 1a linjen	Tillägg av Cetu	Ingen RR, PFS eller OS vinst av Cetu tillägget ¹⁰¹	Saknas	21 och 15% högre risk för progress resp död med Cetu tillägget enligt presentationen vid ASCO 2008. Inga vinster heller i KRAS _{vt} populationen.
10b	Palliativ behandling med Oxalibaserad KCT med Beva 1a 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 ¹⁰² .	Saknas	
11	Palliativ behandling med Irinobaserad KCT med Beva 1a linjen	Tillägg av Pani	Inga effektvinster och mer toxicitet av Panitillägget ¹⁰² .	Saknas	
12a	Palliativ behandling med Folfoxiri 1a 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 ¹⁰³ . OS förlängdes från 26 till 30 mån (HR 0,80) ¹⁰⁴ . 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) ¹⁰⁵ .	Saknas	Betydelsen av Bevatillägget kan inte värderas då Beva ingick i båda armarna.
12b	Palliativ behandling med Folfoxiri 1a linjen	Tillägg av Pani	I en liten RCT (n=96) ökade RR med Panitillägg från 61 till 87% och andelen metastasresecerade från 12 till 33%. PFS och OS förlängdes dock inte signifikant (HR 1,07 respektive 0,67) ^{50,81} .	Otillräcklig	Avser RAS _{vt} . Liten studie utan rapporterade data som belyser klinisk nytta i palliativ situation.

Tabell 3. Kolorektalcancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
12c	Palliativ behandling med Folfoxiri 1a linjen	Tillägg av Cetu istället för Beva vid RAS _{vt}	I en randomiserad fas 2 studie (n=359) gav Cetu djupare tumörrespons vid såväl höger- som vänstersidig primärtumören RR var ca 70% i båda armarna ¹⁰⁶ .	Otillräcklig	83% hade vänstersidig primärtumör. Betydelsen av större antitumoral effekt av Cetu jmf med Beva är oklar då PFS och OS för respektiva arm ännu inte rapporterats.
12d	Palliativ cytostatika-behandling med Folfoxiri 1a linjen	Tillägg av Cetu istället för Beva vid BRAF _{mut}	I en randomiserad fas 2 studie (n=108) var RR 52% jmf med 67% för Beva och PFS 5,9 vs 8,3 mån (HR 1,8). OS var väsentligen lika ¹⁰⁷ .	Saknas	Vid vänstersidig primärtumör var behandlingarna likvärdiga.
12e	Palliativ behandling med Folfoxiri + Beva 1a linjen	Tillägg av Atezo	I en randomiserad fas 2 studie (n=218) var PFS signifikant längre 13,1 vs 11,5 mån (HR 0,69 medan RR var 59% vs 64%. Vid MSS-tumör var PFS 12,9 vs 11,4 (HR 0,78; P=0,071) ¹⁰⁸ .	Otillräcklig	7% var MSI-H och i den lilla gruppen var effekten bättre. Mer definitiva data behövs för majoriteten patienter med MSS-tumör.
12f	Palliativ behandling med Flox 1a linjen MSS-tumör	Intermittent Nivo	I en interrimanalys (n=54) i en pågående randomiserad studie hade 9 patienter på pågående objektiv respons, varav 4 CR, i Nivo-armen jmf med 6 och 0 för Flox enbart ¹⁰⁹ .	Otillräcklig	Lovande ansats för att göra MSS-tumörer PD-1 ak responsibla.
13a	Palliativ behandling med Irinobaserad KCT 2a linjen	Tillägg av Beva	Ingen jämförande studie finns rapporterad som belyser eventuell behandlingsvinst. 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 ¹¹⁰ .	Måttlig	Utifrån ett farmako-dynamiskt resonemang, inklusive likheten med Afli (se 13d), effekt av fortsatt Beva i 2a 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 behandling med Irinobaserad KCT 2a 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 ¹¹¹ .	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 ⁷² . Se 13c. En liten PRCT (n=110) antyder att Cetu med Irino är aktivare som tredje (rad 15) än andralinjesbehandling ¹¹² .
13c	Palliativ behandling med Irinobaserad KCT 2a 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) ⁷¹ . Liknande data har presenterats från ytterligare en studie där Pani adderades till singel Irino ²⁶ . I SPIRITT-studien (n=182) jämfördes Beva med Pani som tillägg till Folfiri efter progress på oxali-baserad behandling med Beva, RR, PFS och OS var lika ¹¹⁰ .	Måttlig	Se kommentar till 13b avseende optimal sekvens av behandling med EGFR-antikropp.
13d	Palliativ behandling med Irinobaserad KCT 2a 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) jmf med placebo. PFS ökade också med HR 0,76. RR var 20 resp 11% ¹¹³ .	Måttlig	OS vinsten syntes större för patienter utan tidigare Bevabehandling och svagare vid nedsatt allmäntillstånd (PS 2).

Tabell 3. Kolorektalcancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
13e	Palliativ behandling med Irinobaserad KCT 2a linjen	Tillägg av Ramu	I RAISE (n=1072) gav Ramutillägg en OS förlängning från 11,7 till 13,3 mån (HR 0,84) jmf med placebo. PFS ökade också (HR 0,79) medan RR var lika, ca 13% ¹¹⁴ .	Måttlig	I 1a linjen hade patienterna behandlats med Oxalibaserad KCT med Beva. Behandlingseffekten är liten.
13f	Palliativ behandling med Irino + Cetu 2a linjen	Tillägg av Ramu	I en liten RCT (n=102) förbättrades PFS av Ramutillägg med HR 0,56.OS var lika ¹¹⁵ . Trippelkombinationen var mer toxisk men acceptabel efter dosreduktion.	Otillräcklig	Alla patienter var KRAS _{wt} . Kombinationen EGFR-ak och angiogeneshämning har tidigare visats toxisk i 1a linjen (se 10a och 10b).
13g	Palliativ behandling med Irinobaserad KCT 2a 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) jmf med Folfiri enbart ¹¹⁶ . Median OS var 13,2 vs 12,0 mån (NS) och RR 27 vs 18% (NS).	Otillräcklig	Effekt verkar finnas men är liten och behöver undersökas i mer definitiv studie.
13h	Palliativ behandling med Irinobaserad KCT 2a linjen	Tillägg av Napa	I en fas 3 studie (n=1253) sågs ingen skillnad i RR, PFS eller OS med tillägg av Napa (OS 14,3 mån vs 13,2 mån; HR 0,98) ¹¹⁷ .	Saknas	
14a	Palliativ behandling med Oxalibaserad KCT 2a linjen	Tillägg av Beva	Med Bevatillägg ökade OS från 10,8 till 12,9 mån (HR 0,75) och RR från 9 till 23% ¹¹⁸ . Stöds också av PRODIGE18 (n=132) som jämförde 2a linjens KCT med fortsatt Beva eller byte till Cetu och där såväl PFS som OS var gränssignifikant bättre för Beva ¹¹⁹ .	Måttlig	
14b	Palliativ behandling med Oxalibaserad KCT 2a linjen	Tillägg av Cetu	Ingen jämförande studie finns rapporterad som belyser eventuell behandlingvinst.	Saknas	

Tabell 3. Kolorektalcancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
14c	Palliativ behandling med Oxalibaserad KCT 2a linjen	Tillägg av Pani	Ingen jämförande studie finns rapporterad som belyser eventuell behandlingsvinst.	Saknas	
14d	Palliativ behandling med Oxalibaserad KCT 2a linjen efter Folfiri + Cetu i 1a 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) ¹²⁰ .	Otillräcklig	Lovande data som behöver bekräftas i större studie.
14e	Palliativ KCT 2a linjen	Fortsatt Beva från 1a linjen med byte av KCT	I TML-studien (n=810) medförde fortsatt Beva i 2a linjen jmf med enbart KCT en signifikant OS vinst på 1,4 mån (HR 0,81). PFS förbättrades också med 1,7 mån (HR 0,68) ¹²¹ . I en mindre PRCT (n=185) sågs en PFS vinst med HR 0,65 ¹²² . Stöds också av PRODIGE18 (n=132) som jämförde 2a linjens KCT med fortsatt Beva eller byte till Cetu och där såväl PFS som OS var gränssignifikant bättre för Beva ¹¹⁹	Måttlig	Då Beva övervägs i 1a linjen endast med Irinobaserad KCT blir det här endast aktuellt med Oxalibaserad KCT. Behandlings-effekten är liten.
14f	Palliativ KCT 2a 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 ¹²³ .	Saknas	
15	Palliativ 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) ¹²⁴ .	Måttlig	Data avser hela studiepopulationen oavsett KRAS- status.

Tabell 3. Kolorektalcancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
16a	Palliativ behandling 1a linjen	Pembro singel vid MSI-H tumör	I Keynote-177 (n=307) gav Pembro jmf med KCT längre PFS (16,5 vs 8,2 mån; HR 0,60) och högre RR (44 vs 33%) men även lägre toxicitet ¹²⁵ . Median OS var inte nådd för Pembro och 36,7 mån för KCT (HR 0,74; P=0,036) ¹²⁶ .	Måttlig	OS vinsten nådde inte förspecifierad signifikansnivå (P=0,0246). 36% av pat i KCT armen korsade över till Pembro vilket rimligen påverkade OS.
16b	Palliativ behandling 1a linjen	Cetu singel	Ingen pivotal studie finns rapporterad som belyser eventuell behandlingvinst.	Otillräcklig	Cetu singel gav tumör-remission hos 27% av KRAS _{wt} patienter i 1a linjen ⁸⁶ . Kan möjligen övervägas om kemoterapi är kontraindicerad.
16c	Palliativ behandling 1a linjen	Pani singel	Inga data	Otillräcklig	Se kommentar till 16b.
16d	Palliativ behandling 1a linjen vid BRAF _{mut}	Enco + Bini + Cetu	I en fas 2 studie (n=95) var RR 48%, PFS 5,8 mån och OS 17,2 mån ¹²⁷ .	Otillräcklig	Lovande data för svårbehandlad undergrupp. Data från fas 3 studie med Enco+Cetu måste avvaktas.
16e	Palliativ behandling efter progress på 5FU och Oxalibaserad CT	TAS + Beva i stället för 5FU+ Irino + Bev	I en randomiserad fas 2/3 studie (n=397) var OS 14,8 v 18,1 mån (HR 1,38), PFS 4,5 vs 6,0 mån (HR 1,45) och RR 4 vs 7% ¹²⁸ .	Saknas	TAS + Beva är således lämpligare som en sistalinjesbehandling (rad 17t) och som ett alternativ i tidig linje för patient som inte bedöms tåla KCT.
16f	Palliativ behandling efter progress på 5FU och Oxalibaserad CT + Pani	Tillägg av Pani till Folfiri	I en liten randomiserad studie prematurt avslutad fas 2 studie (n=31) var PFS 11 mån vs 4 mån för Folfiri enbart (HR 0,58; NS). RR var 33% vs 8% ¹²⁹ .	Otillräcklig	Resultat som behöver bekräftas i betydligt större studie.

Tabell 3. Kolorektalcancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
16g	Palliativ behandling med Irino + Cetux efter 1-2 linjer vid BRAF _{mut} tumör	Tillägg av Vemu	I en randomiserad fas 2 studie (n=100) gav Vemu signifikant längre PFS, 4,2 vs 2,0 mån (HR 0,5) och högre RR, 17 vs 4%. OS var längre, dock inte signifikant (9,6 vs 5,9 mån; HR 0,77) ¹³⁰ .	Otillräcklig	39% av pat hade tidigare fått Irino. Effekten var oberoende av tidigare Irinobehandling. Styrker effekt av BRAF-hämmare i kombination med EGFR-ak men data för Enco + Cetu är starkare (se rad 16k) varför den behandlingen föredras.
16h	Palliativ behandling efter vanligen 1-2 linjer vid BRAF _{mut} tumör	Dabra + Panit	I en fas 2 studie med totalt 142 pat, varav 20 i denna arm, var RR 10%, PFS 3,5 mån och OS 13,2 mån ¹³¹ .	Otillräcklig	Liten icke-jämförande studie. Jmf studiedata för denna ansats på rad 16i-j.
16i	Palliativ behandling efter vanligen 1-2 linjer vid BRAF _{mut} mut tumör	Dabra + Trame + Panit	I en fas 2 studie med totalt 142 pat, varav 91 i denna arm, var RR 21%, PFS 3,5 mån och OS 9,1 mån ¹³¹ .	Otillräcklig	Liten icke-jämförande studie. Jmf studiedata för denna ansats på rad 16h,j.
16j	Palliativ behandling efter vanligen 1-2 linjer vid BRAF _{mut} mut tumör	Trame + Panit	I en fas 2 studie med totalt 142 pat, varav 31 i denna arm, var RR 0%, PFS 2,6 mån och OS 8,2 mån ¹³¹ .	Otillräcklig	Liten icke-jämförande studie. Jmf studiedata för denna ansats på rad 16h-i.
16k	Palliativ behandling efter 1-2 linjer vid BRAF _{mut} tumör	Behandling med Enco + Cetu	I en randomiserad fas 3 studie BEACON (n=665) gav kombinationen signifikant längre OS jmf med Irino/Folfiri + Cetu; 9,3 mån vs 5,9 mån (HR 0,61) ²⁷ .	Måttlig	Trippelkombination med MEK-hämmare Bini testades i samma studie, se rad 16l.
16l	Palliativ behandling efter 1-2 linjer vid BRAF _{mut} tumör	Behandling med Enco + Cetu + Bini	I BEACON-studien var OS 9,3 mån för trippelkombinationen, identiskt jmf med enbart Enco + Cetu men uppvisade högre toxicitet ²⁷ .	Måttlig	Dubbel- och trippelkombination är likvärdiga och dubbelkombinationen således att föredra.

Tabell 3. Kolorektalcancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
16 m	Palliativ behandling efter 1-2 linjer vid BRAF _{mut} tumör	Behandling med Enco + Cetu + Alpe	In en fas 1b studie (n=54) med patienter med spridd CRC med BRAF _{mut} gavs Enco+Cetu med eller utan tillägg av Alpe. ORR var 18% resp 19% och PFS var 3,7 mån för dublett resp 4,2 mån för triplett.	Saknas	PIK3CA-mutationsstatus framgår ej.
17a	Palliativ 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 ¹⁶ .	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 behandling efter progress på 5FU, Irino och Oxalibaserad CT	Pani singel	Jämfört med BSC förlängde Pani PFS (HR 0,54) medan OS var lika. RR var 10% för Pani jmf med 0% för BSC ¹³² .	Måttlig	För KRAS _{wt} var PFS drygt 3 mån för Pani jmf med knappt 2 mån för BSC (HR 0.45). RR var 17% för Pani. OS var lika för Pani och BSC även i denna grupp, troligen beroende på omfattande cross-over. Effekt sågs även hos patienter med PS ECOG 2-3 men antalet sådana patienter var litet. Subgruppanalys av ASPECCT-studien antyder större effekt av Pani än Cetu om tidigare behandling innehållit Beva ¹³³ .

Tabell 3. Kolorektalcancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
17c	Palliativ 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 jmf 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 ¹³⁴ . En mindre (n=204) asiatisk PRCT konfirmerade en OS vinst (HR 0,55; 8,8 vs 6,3 mån) ¹³⁵ .	Måttlig	Majoriteten av patienter hade haft metastatisk sjukdom minst 18 mån före studiestart. En tydlig relativ behandlingsvinst observerades men absolutvinsten är liten och bör ställas i relation till relativt uttalade biverkningar.
17d	Palliativ behandling efter progress på minst en tidigare behandlingslinje	Pembro singel vid MSI-H tumör	I en liten fas 2 studie (n=32) var RR 40% vid MSI-tumör jmf 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 . I Keynote-164 (n=124) var median PFS och OS 2,3 respektive 31,4 mån för patienter med minst 2 tidigare behandlingslinjer. För patienter med minst 1 tidigare behandlingslinje var måtten 4,1 mån respektive ej nådd. RR var 33% i båda kohorterna ¹³⁶ .	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 (jmf 17j).
17e	Palliativ 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 ¹³⁷ .	Saknas	

Tabell 3. Kolorektalcancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
17f	Palliativ behandling vid mestadels behandlingsrefraktär sjukdom	Dab + 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 ¹³⁸ .	Otillräcklig	
17g	Palliativ behandling vid mestadels behandlingsrefraktär sjukdom	Lapa + Trast vid HER2 positiv tumör	I en liten fas 2 studie med Lapa + Trast observerades 8 (30%) objektiva responser bland 27 inkluderade patienter ³⁹ . Median PFS var 5 mån och OS 11,5 mån.	Måttlig	Underlaget är litet men effekten dock relativt övertygande och biologisk rational finns ¹²¹ .
17h	Palliativ behandling vid mestadels behandlingsrefraktär sjukdom	Pertu + Trast vid HER2 positiv tumör	I en korgstudie (n=57 pat med mCRC) med Pert + Trast observerades 18 (32%) objektiva responser ¹³⁹ . PFS och OS var 2,9 respektive 11,5 mån ¹⁴⁰ .	Måttlig	Studien är liten men effekten dock relativt övertygande och biologisk rational finns ¹²¹ .
17i	Palliativ behandling vid mestadels behandlingsrefraktär sjukdom	T-DXd vid Her-2 positiv tumör	I en fas 2 studie (n=78) var RR 45%, median PFS 6,9 mån och median OS 15,5 mån ¹⁴¹ .	Otillräcklig	Lovande data som behöver konfirmeras. Läkemedlet finns tillgängligt med bröstcancer som indikation.
17j	Palliativ 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 (jmf 17d).
17k	Palliativ behandling vid mestadels behandlingsrefraktär MSI-sjukdom	Nivo + Ipi	I en fas-2 studie (n=119) var RR 55% och OS vid 24 mån ca 75% ¹⁴² .	Otillräcklig	Kombinationen verkar aktivare än Nivo singel (se 17j) vilket kan bero på patientsektion. Indikationen behöver styrkas med en direkt jämförande studie.

Tabell 3. Kolorektalcancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
17l	Palliativ behandling vid mestadels behandlingsrefraktär MSS sjukdom	Atezo singel	I IMblaze370 (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% ¹⁴³	Saknas	
17m	Palliativ behandling vid mestadels behandlingsrefraktär MSS sjukdom	Kobi + Atezo	In en fas-1 studie (n=23) var RR 17% ¹⁴⁴ . I en uppföljande randomiserad studie IMblaze370 (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% ^{143,145} .	Saknas	Försöket att sensitivisera MSS-tumörer för PD-L1 hämmare med Kobi fick inget stöd i den randomiserade studien.
17n	Palliativ behandling vid mestadels behandlingsrefraktär MSS sjukdom	Rego + Avel	I en fas-2 studie (n=48) sågs tumörminskning hos 30%. PFS och OS var 3,6 respektive 10,8 mån ¹⁴⁶ .	Otillräcklig	Låggradig tumörinfiltration av immunceller identifierade en grupp patienter med möjlig behandlingsnytta. Biologisk rational finns.
17o	Palliativ behandling vid mestadels behandlingsrefraktär MSS sjukdom	Rego + Nivo	I en fas 1b-studie med 24 patienter med MSS-tumörer var RR 33%. Median PFS och OS var 7,9 mån respektive ej nådd ¹⁴⁷ .	Otillräcklig	I PFS och OS data inkluderades en patient med MSI-H tumör. Lovande data i försök att sensitivisera MSS-tumörer. Ansatsen behöver konfirmeras.
17p	Palliativ behandling vid mestadels behandlingsrefraktär MSS sjukdom	Lenva + Pembro	I en fas 2 studie ingick 32 pat med CRC. RR hos dessa var 22% ¹⁴⁸ .	Otillräcklig	Lovande data i försök att sensitivisera MSS-tumörer. Ansatsen behöver konfirmeras.

Tabell 3. Kolorektalcancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
17q	Palliativ behandling vid behandlingsrefraktär sjukdom	Ninte singel	I en randomiserad fas-studie förlängde Ninte PFS signifikant (HR 0,58) jmf med placebo medan OS var lika (HR 1,01) ¹⁴⁹ .	Otillräcklig	
17r	Palliativ behandling med Irino vid behandlingsrefraktär sjukdom selekterad utifrån CCND1 rs9344 polymorfism	Tillägg av Sora	I en randomiserad fas-2 studie (n=173) randomiserades till Irinotecan + Sora eller Irinotecan resp Sora singel ¹⁵⁰ . 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.
17s	Palliativ behandling vid behandlingsrefraktär sjukdom	TAS singel	I RECURSE-studien (n=800) förlängdes median OS signifikant till 7,1 mån jmf med 5,3 för placebo (HR 0,68) ¹⁵¹ . I en Japansk fas-2 studie (n=112) förlängdes OS till 9,0 mån jmf med 6,6 mån för placebo (HR 0,56) ¹⁵² . Effekten var signifikant men lite sämre (HR 0,79) i en ny asiatisk fas-3 studie ¹⁵³ .	Måttlig	Effekten inte så stor men erfarenhetsmässigt subjektivt tolerabelt läkemedel.
17t	Palliativ behandling med TAS vid behandlingsrefraktär sjukdom	Tillägg av Beva	I en randomiserad fas 2 studie (n=93) förlängde tillägget PFS från 2,6 till 4,6 mån (HR 0,45) och OS från 6,7 till 9,4 mån (HR 0,55) ¹⁵⁴	Otillräcklig	Första studien som visar Beva effekt i sen behandlingslinje. På basen av detta och att studien är liten behöver resultaten bekräftas.

Tabell 3. Kolorektalcancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
17u	Palliativ behandling vid mestadels behandlingsrefraktär sjukdom med NTRK-fusionsgen	Laro singel	I en sammanställning av fas 1 – 2 studiedata (n=55) var RR 75% med pågående respons vid 1 år hos 71%. I rapporten ingick 4 patienter med CC varav 3 responderade ⁴⁰ . I en uppdatering av datasetet ingick 10 pat med CRC. För dessa var RR 50%, varav 1 CR, PFS 5,5 mån och median OS 29,4 mån ¹⁵⁵ .	Måttlig	Studieunderlaget är mycket begränsat men notabelt är att EMA i sep 2019 godkände behandling med Laro för tumörer med NTRK-fusionsgen oavsett histopatologisk typ och vid avsaknad av lämpligt behandlingsalternativ. NTRK-genfusion förekommer bara i <1 % av CRC.
17v	Palliativ behandling vid mestadels behandlingsrefraktär sjukdom med NTRK-fusionsgen	Entre singel	I en sammanställning av fas 1 – 2 studiedata ingick 4 pat med NTRK-fusionsgen positiv tumör, varav 1 med CC och som responderade ⁴¹ .	Måttlig	Se 17u, EMA godkände Entre juni 2020.
17x	Palliativ behandling vid behandlingsrefraktär sjukdom med KRAS _{G12C}	Soto singel	I fas 1-studien CodeBreak 100 (n=42) var RR 7% i hela kohorten och 12% vid högsta dosnivån. PFS var 4 mån ¹⁵⁶ .	Otillräcklig	
17y	Palliativ behandling vid behandlingsrefraktär sjukdom med KRAS _{G12C}	Adag	I en fas 1/2 studie (n=46) var RR 22% och PFS 5,6 mån ¹⁵⁷ .	Otillräcklig	Lovande data som behöver bekräftas och utvecklas i mer definitiv studie.
17z	Palliativ behandling vid behandlingsrefraktär sjukdom med KRAS _{G12C}	Adag + Cetu	I en fas 1/2 studie (n=32) var RR 43% ¹⁵⁷ .	Otillräcklig	Lovande data som behöver bekräftas och utvecklas i mer definitiv studie.

Tabell 3. Kolorektalcancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
17å	Palliativ behandling vid behandlingsrefraktär sjukdom med progress på tidigare EGFR-ak KCT	Pani singel	I en liten fas 2 studie (n=27) var RR 30% och sjukdomskontroll nåddes hos 59%. Median PFS var 4 mån ¹⁵⁸ .	Otillräcklig	Patienterna selekterades utifrån fynd av RAS/BRAF _{vt} status i ctDNA. Data styrker kliniska observationer att "rechallenge" med EGFR-ak kan ge antitumoral effekt. Andelen screenade pat som var RAS/BRAF _{vt} var 69%.
18a	Palliativ behandling efter 1a linjens KCT induktion med Beva	Underhållsbehandling med Beva	Beva underhåll jmf med behandlingssuppehåll 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) ¹⁵⁹ . Beva underhåll enbart är inte säkert ekvivalent med fortsatt Xelox med Beva ¹⁶⁰ . I AIO KRK/0207 studien (n=473) gav Beva underhåll PFS förlängning med 1,1 mån jmf med inget underhåll men ingen skillnad i tid till "failure of strategy" och OS tenderade vara längre utan underhåll ¹⁶¹ .	Otillräcklig	Effekten är liten och inte säkerställd. Ytterligare studier där underhållskonceptet jämförts med behandlingssuppehåll har rapporterats (se 18b, c, d och f). En övergripande slutsats f n är att underhållsbehandling med kemoterapi enbart ^{162,163} , kemoterapi + TD eller TDs enbart kan ge viss förlängd PFS men effekten på överlevnad, biverkningar och QoL är osäker.
18b	Palliativ behandling efter 1a 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) jmf med underhåll med Beva enbart ¹⁶⁴ . KRAS-mutationsstatus påverkade inte effektmåtten. I ACT studien (n=249) med motsvarande design var PFS och OS lika ¹⁶⁵ . ACT-2 studien visade att KRAS _{vt} inte predikterade Erloeffekt ¹⁶⁶ .	Otillräcklig	Effekten av Erlo tillägget 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
18c	Palliativ behandling efter 1a 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) ¹⁶⁷ . 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 jmf med ingen behandling ¹⁶¹ . 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.

Tabell 3. Kolorektalcancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
18d	Palliativ behandling efter 1a 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 ⁶⁸ . I MACRO-2 studien befanns underhåll med Cetu enbart vara väsentligen likvärdig med underhåll med Folfox + Cetu avseende PFS och OS ¹⁶⁸ . I COIN-B studien (n=130) sågs tendens till längre PFS och OS när intermittent Folfox + Cetu kombinerades med kontinuerligt jmf med intermittent Cetu ¹⁶⁹ . I en liten randomiserad fas 2-studie (n= 93) var median PFS 11,2 mån för underhåll med Cetu jmf med 9,3 mån för Beva efter induktion med Folfoxiri +Cetu (NS) ¹⁷⁰ . I en liknande studie (n=139) med induktion med Folfiri + Cetu var median PFS 5,3 mån med Cetu-underhåll jmf med 2,0 mån utan underhåll vilket dock inte nådde prespecifierad effektnivå ¹⁷¹ .	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 ¹⁶² . Vidare var konceptet associerat med lång OS i Nordic 7,5 studien ¹⁷² . Effekten i COIN-B studien var inte statistisk signifikant. Mer definitiva data som även belyser effekt på OS behövs för att säkrare kunna bedöma värdet av underhållsbehandling med Cetu.
18e	Palliativ behandling efter 1a 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, 9,9 mån, jmf med 12.0 mån för Pani + 5-FU (HR 1.51) ^{173,174} .	Saknas	Ytterligare studie som studerar konceptet pågår.

Tabell 3. Kolorektalcancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
18f	Underhållsbehandling med 5-FU efter 1a linjens induktion med Folfox + Pani	Tillägg av Pani	I en randomiserad fas 2 studie (n=248) gav tillägg av Pani längre PFS, 8,8 mån vs 5,7 mån (HR 0,72) och trend mot längre överlevnad (median 28,7 mån vs 25,7 mån; HR 0,84) ¹⁷⁵ .	Måttlig	Övervägs således endast om 5-FU underhåll planeras.
18g	Underhållsbehandling med 5FU efter 1a linjens induktion med Folfox + Beva	Tillägg av Cetu + Vemu vid BRAF _{mut} tumör	I en fas 2 studie (n=60) randomiserades patienter mellan tillägg av Beva eller Cetux+Vemu (experimentarm). Ingen skillnad i PFS (11,6 vs. 10,0 mån; HR 0,95) eller OS (21,3 mån vs 24,0 mån; HR 0,69, p=0,3) ¹⁷⁶ .	Otillräcklig	Osäkra effektdata från liten studie.
18h	Palliativ behandling efter 1a linjens KCT induktion	Underhållsbehandling med Axit	I en liten randomiserad fas 2-studie (n=49) var median PFS signifikant längre (5 vs 3 mån) för Axit vs placebo (HR 0,46) och median OS 28 vs 20 mån (NS) ¹⁷⁷ .	Otillräcklig	Lovande data som behöver bekräftas i större studie.
18i	Palliativ behandling	Erlo singel eller tillägg av Erlo till CT i 1a linjen	Preliminära resultat antyder liten eller ingen effekt ¹⁷⁸ .	Saknas	

Referenser (kolorektal cancer)

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* 17:1543-1557, 2016
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* 31:359-364, 2013
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* 13:1225-1233, 2012
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 LBA12*, 2014

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* 307:1383-1393, 2012
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* 15:862-873, 2014
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* 28:824-830, 2017
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* 13:100-109, 2014
9. Meyerhardt JA, Shi Q, Fuchs CS, et al: Celecoxib in addition to standard adjuvant therapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin (FOLFOX) in stage III colon cancer: results from CALGB/SWOG 890702. *J Clin Oncol* 38:A 4003, 2020
10. Dewdney A, Cunningham D, Tabernero J, et al: Neoadjuvant oxaliplatin, capecitabine and preoperative radiotherapy with or without cetuximab followed by total mesorectal excision in patients with high-risk rectal cancer (Expert-C). *J Clin Oncol* 30:1620-1627, 2012
11. Helbling D, Bodoky G: Neoadjuvant chemoradiotherapy with or without panitumumab in patients with wild-type KRAS, locally advanced rectal cancer: a randomised, multicenter, phase II trial SAKK 41/07. *Ann Oncol* 24:718-725, 2013
12. 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* 36:A3518, 2018
13. Bridgewater JA, Pugh SA, Maishman T, et al: Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal cancer metastasis (New EPOC): long-term results of a multicentre randomised controlled phase 3 trial *Lancet Oncol* 21:398-411, 2020
14. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J: Bevacizumab, capecitabine and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 26:1830-1835, 2008
15. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al: Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 26:1626-1634, 2008
16. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al: K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 359:1757-1765, 2008
17. Douillard J-Y, Oliner KS, Siena S, et al: Panitumumab-Folfox4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Eng J Med* 369:1023-1034, 2013
18. Sorich MJ, Wiese MD: Extended RAS-mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 26:13-21, 2014
19. Therkildsen C, Bergmann TK: The predictive value of KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA and PTEN for anti-EGFR treatment i metastatic colorectal cancer; a systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 53:852-864, 2014
20. Tejpar S, Celik I, Schlichting M, et al: Association of KRAS G13D tumor mutations with outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with first-line chemotherapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol* 30:3570-3577, 2012
21. Peeters M, Douillard J-Y, Van Cutsem E, et al: Mutant KRAS codon 12 and 13 alleles in patients with metastatic colorectal cancer: assessment as prognostic and predictive biomarkers of response to panitumumab. *J Clin Oncol* 30:A3581, 2012
22. Chen J, Ye Y, Sun H, et al: Association between KRAS codon 13 mutations and clinical response to anti-EGFR treatment in patients with metastatic colorectal cancer: results from a meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 71:265-272, 2013
23. Pietrantonio F, Petrelli F: Predictive role fo BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 51:587-594, 2015

24. Rowland A, Dias MM, Wiese MD, et al: Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 112:1888-1894, 2015
25. Van Cutsem E, Köhne C-H, Lang I, et al: Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 29:2011-19, 2011
26. Seymour M, Brown SR, Middleton G, et al: Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO); a prospectively stratified randomised trial. *Lancet Oncol* 14:749-759, 2013
27. Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E, et al: Encorafenib plus cetuximab as a new standard of care for previously treated BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: updated survival results and subgroup analyses from the BEACON study. *J Clin Oncol* 39:273-284, 2021
28. Kabbinnar F, Hurwitz H, Tebbutt NC, et al: Efficacy and safety of bevacizumab in metastatic colorectal cancer: first-line analysis of pooled data from randomized controlled trials. *Ann Oncol* 23, suppl 9:555P, 2012
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. *Journal of Clinical Oncology* 29:2675-2682, 2011
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* 24:2342-2349, 2013
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* 15:1065-1075, 2014
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* 14:22-28, 2009
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 KRK 0306. *Ann Oncol* 23:1693-1699, 2012
34. Le DT, Uram JN, Wang H, et al: PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 372:2509-2520, 2015
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* 18:1182-1191, 2017
36. Le DT, Durham J, Smith K, et al: Mismatch-repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 357:409-413, 2017
37. Innocenti F, Ou F-S, Qu X, et al: Mutational analysis of patients with colorectal cancer in CALGB/SWOG 80405 identifies new roles of microsatellite instability and tumor mutational burden for patient outcome. *J Clin Oncol* 37:1217-1227, 2019
38. Hainsworth JD, 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* 36:536-542, 2018
39. Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, et al: Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory KRAS codon 12/13 wild-type HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept multicentre open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17:738-746, 2016
40. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al: Efficacy of Larotrectinib in TRK fusion positive cancers in adults and children. *N Eng J Med* 378:731-739, 2018
41. Drilon A, Siena S, Ou S-HI, et al: Safety and antitumor activity of the multitargeted pan-TRK, ROS1 and ALK inhibitor entrectinib: combined results from two phase 1 trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov* 7:400-409, 2017
42. Juric D, Rodon J, Tabernero J, et al: Phosphatidylinositol 3-Kinase α -Selective Inhibition With Alpelisib (BYL719) in PIK3CA-Altered Solid Tumors: Results From the First-in-Human Study. *Journal of Clinical Oncology* 36:1291-1299, 2018
43. Rodriguez-Salas N, Dominguez G, Barderas R, et al: Clinical relevance of colorectal molecular subtypes. *Crit Rev Oncol Hematol* 109:9-19, 2017

44. Dienstmann R, Salazar R, Tabernero J: Molecular subtypes and the evolution of treatment decisions in metastatic colorectal cancer. ASCO Educational Book:231-238, 2018
45. Lenz H-J, Ou S-HI, Venook A, et al: Impact of Consensus Molecular Subtype on survival in patients with metastatic colorectal cancer: results from CALGB/SWOG 80405 (Alliance). J Clin Oncol 37:1876-1885, 2019
46. Nadal C, Winder T, Gerger A, et al: Future perspectives of circulating tumor DNA in colorectal cancer. Tumor Biol May:1-14, 2017
47. Van Cutsem E, Tejpar S, Vanbeckevoort D, et al: Inpatient dose escalation in metastatic colorectal cancer according to grade of early skin reactions: the randomized EVEREST study. J Clin Oncol 30:2861-2868, 2012
48. 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 ASPCCCT. Proceedings of ASCO 33:A3587, 2015
49. 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 28:1862-1868, 2017
50. 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 36:A3509, 2018
51. Boeckx N, Koukakis R, Op de Beeck K, et al: Primary tumor sidedness impacts prognosis and treatment outcome: results from three randomized studies of panitumumab plus chemotherapy versus chemotherapy or chemotherapy plus bevacumab in 1st and 2nd line RAS/BRAF WT mCRC. Ann Oncol 27:89P, 2016
52. Holch JW, Ricard I, Stintzing S, et al: The relevance of the primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of first-line clinical trials. Eur J Cancer 70:87-98, 2017
53. Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, et al: Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer. JAMA Oncology 3:194-201, 2017
54. Venook A, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al: Impact of primary tumor location on overall survival and progression-free survival in patients with metastatic colorectal cancer: analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). J Clin Oncol 34:A 3504, 2016
55. Brulé SY, Jonker DJ, Karapetis CS, et al: Location of colon cancer (right-sided versus left-sided) as a prognostic factor and a predictor of benefit from cetuximab in NCIC CO.17. Eur J Cancer 51:1405-1414, 2015
56. Ciombor KK, Goldberg RM: Primary tumor sidedness as prognostic and predictive biomarker in metastatic colorectal cancer. JAMA Oncol, 2016
57. Chalabi M, Fanchi LF, Dijkstra KK, et al: Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers. Nature Medicine 26:566-576, 2020
58. Fernandez-Martos C, Pericay C, Maurel J, et al: Phase II trial of neoadjuvant mFolfox 6 with panitumumab in T3 rectal cancer with clear mesorectal fascia and KRAS, NRAS, BRAF, PI3KCA wild type. Gemcad 1601 Pier trial. J Clin Oncol 39:A3512, 2021
59. Rahma OE, Yothers G, Hong TS, et al: NRG-GI002: a phase II clinical trial platform using total neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer - pembrolizumab experimental arm primary results. J Clin Oncol 39:A8, 2021
60. Salvatore L, Bensi M, Corallo S, et al: Phase II study of preoperative chemoradiotherapy plus avelumab in patients with locally advanced rectal cancer: the Avana study. J Clin Oncol 39:A3511, 2021
61. van Cutsem E, Köhne C-H, Hitre E, et al: Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 360:1408-1417, 2009
62. Van Cutsem E, Folprecht G, Bokemeyer C, et al: Chemotherapy plus cetuximab as conversion therapy for patients with initially unresectable colorectal cancer liver metastases. European Cancer Congress Abstract 2178, 2013

63. Ye L-C, Liu T-S, Ren L, et al: Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *J Clin Oncol* 31:1931-1938, 2013
64. Primrose J, Falk S, Finch-Jones M, et al: Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 15:601-611, 2014
65. Ciardiello F, Lenz H-J: Treatment outcome according to tumor RAS mutation status in CRYSTAL study patients with metastatic colorectal cancer randomized to Folfiri with/without cetuximab. *J Clin Oncol* 32:A3506, 2014
66. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al: Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 27:663-671, 2009
67. Maughan T, Adams RA, Smith CG, et al: Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 377:2103-14, 2011
68. Tveit K, Guren T, Glimelius B, et al: Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the Nordic-VII study. *J Clin Oncol* 30:1755-1762, 2012
69. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al: Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 11:38-47, 2010
70. Bokemeyer C, Kohne C-H: Treatment outcome according to tumor RAS mutation status in OPUS study patients with metastatic colorectal cancer randomized to Folfox4 with/without cetuximab. *J Clin Oncol* 32:A3505, 2014
71. Peeters M, Price TJ: Final results from randomized phase 3 study of Folfiri ± panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 25:107-116, 2014
72. Price TJ, Peeters M: Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol* 15:569-579, 2014
73. Douillard J-Y, Siena S, Peeters M, et al: Impact of early tumour shrinkage and resection on outcomes in patients with wild-type RAS metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 51:1231-1242, 2015
74. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Eng J Med* 350:2335-2342, 2004
75. Guan Z, Xu J, Luo R, et al: Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy in Chinese patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III ARTIST trial. *Chinese J Cancer* 30:682-89, 2011
76. Fuchs C, Marshall JL, Mitchell E, et al: Randomized controlled trial of irinotecan plus infusional bolus or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C study. *J Clin Oncol* 25:4779-4786, 2007
77. Stathopoulos GP, Batziou C, Trafalis D, et al: Treatment of colorectal cancer with and without bevacizumab. a phase III study. *Oncology* 78:376-381, 2010
78. Passardi A, Nanni O, Tassinari D, et al: Effectiveness of bevacizumab added to standard chemotherapy in metastatic colorectal cancer: final results for first-line treatment from the ITACa randomized clinical trial. *Ann Oncol* 26:1201-1207, 2015
79. Saltz L, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al: Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 26:2013-2019, 2008
80. Xu J, Liu T, Tang W, et al: Bevacizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line treatment for patients with RAS mutant unresectable colorectal liver-limited metastases (BECOME). *Ann Oncol* 30:v851-v934, 2019

81. Modest DP, Martens UM, Riera-Knorrenschild J, et al: Folfoxiri plus panitumumab as first-line treatment of RAS wild-type metastatic colorectal cancer: the randomized open-label phase II VOLFI study (AIO KRKO 109). *J Clin Oncol* 37:3401-3411, 2019
82. 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* 23:3706-3712, 2005
83. Tebbutt NC, Wilson K, GebSKI VJ, et al: Capecitabine, bevacizumab and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group randomized phase III MAX study. *J Clin Oncol* 28:3191-3198, 2010
84. Cunningham D, Lang I, Marucello E, et al: Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14:1077-1085, 2013
85. Van Cutsem E, Danielewicz I, Saunders MP, et al: Phase II study evaluating trifluridine/tipiracil + bevacizumab and capecitabine + bevacizumab in first-line unresectable metastatic colorectal cancer patients who are noneligible for intensive therapy (TASCO1): results of the final analysis on the overall survival. *J Clin Oncol* 39:A14, 2021
86. Cervantes A, Macarulla T, Martinelli E, et al: Correlation of KRAS status (wild type) vs mutant with efficacy to first-line cetuximab in a study of cetuximab single agent followed by cetuximab + FOLFIRI in patients with metastatic colorectal cancer. *Proceedings of ASCO* 26:A4129, 2008
87. Lenz H-J, Lee F-C, Yau L, et al: MAVERICC, a phase 2 study of mFolfox6-bevacizumab vs Folfiri-bevacizumab with biomarker stratification as first-line chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 34:A493, 2016
88. Meyerhardt JA, Li L, Sanoff KH, et al: Effectiveness of bevacizumab with first-line combination chemotherapy for medicare patients with stage IV colorectal cancer. *J Clin Oncol* 30:608-615, 2012
89. Cervantes A: Congress highlights 2. The best of ESMO 2014. GI colorectal and non colorectal cancers. ESMO congress Madrid 2014, Oral presentation
90. Venook A, Niedzwiecki D: CALGB/SWOG 80405: phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (Folfiri) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFolfox6) with bevacizumab or cetuximab for patients with wild-type untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum. *J Clin Oncol* 32:LBA3, 2014
91. Van Cutsem E, Lenz H-J, Köhne C-H, et al: Fluorouracil, leucovorin and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 33:692-700, 2015
92. Köhne C-H, Hofheinz RD, Mineur L, et al: First-line panitumumab plus irinotecan/5-fluorouracil/leucovorin treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 138:65-72, 2012
93. Carrato A, Swieboda-Sadlej A, Staszewska-Skurczynska M, et al: Fluorouracil, leucovorin and irinotecan plus sunitinib or placebo in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 31:1341-1347, 2013
94. Schwartzberg LS, Rivera F: PEAK: a randomized multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 32:2240-2247, 2014
95. Rivera F, Karthaus M: First-line treatment with modified FOLFOX6 + panitumumab or bevacizumab in wild-type RAS metastatic colorectal cancer: tumor response outcomes beyond RECIST. *J Clin Oncol* 33:A660, 2015
96. Folprecht G, Pericay C, Saunders MP, et al: Oxaliplatin and 5-FU/folinic acid (modified Folfox6) with or without aflibercept in first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: the AFFIRM study. *Ann Oncol* 27:1273-1279, 2016
97. Douillard J-Y, Siena S: Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with Folfox4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 25:1346-1355, 2014
98. Pfeiffer P, Glimelius B, Winther S, et al: Randomised trial of cetuximab every 2 with Folfiri or cetuximab with alternating Folfiri/Folfox in patients with RAS and BRAF wild type metastatic colorectal cancer: Nordic 8 results. *Proc World Congress GI cancer:O-015*, 2019

99. Garcia-Carbonero R, Rivera F: An open-label phase II study evaluating the safety and efficacy of ramucirumab combined with Folfox-6 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *The Oncologist* 19:350-351, 2014
100. Van Hazel G, Heinemann V, Sharma NK, et al: SIRFLOX: randomized phase III trial comparing first-line mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) versus mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) plus selective internal radiation therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 34:1723-1731, 2016
101. Tol J, Koopman M, Cats A: Chemotherapy, bevacizumab and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Eng J Med* 360:563-572, 2009
102. Hecht J, Mitchell E, Chidiac T: A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 27:655-658, 2009
103. Loupakis F, Cremolini C: Initial treatment with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Eng J Med* 371:1609-1618, 2014
104. Cremolini C, Loupakis F: FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label r phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* 16:1306-1315, 2015
105. Bendell JC, Tan BR, Reeves JA, et al: Overall response rate in STEAM, a randomized open-label phase 2 trial of sequential and concurrent FOLFOXIRI-bevacizumab vs FOLFOX-bevacizumab for the first line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 34:A492, 2016
106. Tsuji A, Ohori H, Yamaguchi T, et al: The randomized phase II study of Folfoxiri plus cetuximab versus Folfoxiri plus bevacizumab as the first-line treatment in metastatic colorectal cancer with wild-type tumors: the DEEPER trial. *J Clin Oncol* 39:A3501, 2021
107. Stintzing S, Heinrich K, Tougeron D, et al: Randomized study to investigate Folfoxiri plus either bevacizumab or cetuximab as first-line treatment of BRAF V600E-mutant mCRC: the phase-II Fire-4.5 study. *J Clin Oncol* 39:A3502, 2021
108. Cremolini C, Rossini D, Antoniotti C, et al: Folfoxiri plus bevacizumab plus atezolizumab versus Folfoxiri plus bevacizumab as first-line treatment of unresectable metastatic colorectal cancer patients: results of the phase II randomized AtezoTRIBE study by GONO. *Ann Oncol* 32 suppl 5:LBA20, 2021
109. Ree AH, Hamre H, Kersten C, et al: Repeat sequential oxaliplatin-based chemotherapy (FLOX) and nivolumab versus FLOX alone as first-line treatment of microsatellite-stable (MSS) metastatic colorectal cancer (mCRC): Initial results from the randomized METIMMOX study. *Journal of Clinical Oncology* 39:3556-3556, 2021
110. Hecht J, Cohn A, Dakhil S, et al: SPIRITT: a randomized multicenter phase II study of panitumumab with Folfiri and bevacizumab with Folfiri as second-line treatment in patients with unresectable wild type KRAS metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 14:72-80, 2015
111. Sobrero A, Maurel J, Feherenbacher L: EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 26:2311-2319, 2008
112. 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* 34:A632, 2016
113. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al: Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 30:3499-3506, 2012
114. 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* 16:499-508, 2015
115. 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* 36:A3504, 2018
116. O'Neil B, O'reilly O, Kasbari s, et al: A multi-center randomized double-blind phase II trial of Folfiri + regorafenib or placebo for patients with metastatic colorectal cancer who failed one prior line of oxaliplatin-containing therapy. *Ann Oncol* 27:464PD, 2016

117. Shah M, Yoshino T, Tebbutt N, et al: Folfiri ± napabucasin in patients with previously treated metastatic colorectal cancer: overall survival results from the phase 3 CanStem303C study. *Ann Oncol* 32:O-7, 2021
118. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al: Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin (Folfox4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the eastern cooperative oncology group study E3200. *J Clin Oncol* 25:1539-1544, 2007
119. Bennouna J, Hiret S, Bertaut A, et al: Continuation of bevacizumab vs cetuximab plus chemotherapy after first progression in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer. *JAMA Oncol* 5:83-90, 2019
120. Ciardiello F, Normanno N, Martinelli T, et al: Cetuximab continuation after first progression in metastatic colorectal cancer (CAPIRI-GOIM): a randomized phase II trial of FOLFOX plus cetuximab versus FOLFOX. *Ann Oncol* 27:1055-1061, 2016
121. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al: Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147) a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14:29-37, 2013
122. Masi G, Loupakis F, Salvatore L, et al: A randomized phase III study evaluating the continuation of bevacizumab beyond progression in metastatic colorectal cancer patients who received BV as part of first-line treatment: results of the BEBYP trial by gruppo oncologica nord ovest (GONO). *Ann Oncol* 23, suppl 9:LBA17, 2012
123. Bendell JC, Tournigand C, Swieboda-Sadlej A, et al: Axitinib or bevacizumab plus FOLFIRI or modified FOLFOX-6 after failure of first-line therapy for metastatic colorectal cancer: a randomised phase II study. *Clin Colorectal Cancer* 12:239-247, 2013
124. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al: Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Eng J Med* 351:337-345, 2004
125. Andre T, Shiu K-K, Kim TW, et al: Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high/mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: the phase 3 keynote-177 study. *J Clin Oncol* 38:LBA4, 2020
126. Andre T, Shiu K-K, Kim TW, et al: Final overall survival for the phase III KN177 study: pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high/mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 39:A3500, 2021
127. Van Cutsem E, Taieb J, Yaeger R, et al: Anchor CRC: results from a single-arm phase 2 study of encorafenib, binimetinib plus cetuximab in previously untreated BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 32:O-10, 2021
128. Kuboki Y, Terazawa T, Musuishi T, et al: The Trusty study: a randomized phase 2/3 study of trifluridine/tipiracil plus bevacizumab versus irinotecan and fluoropyrimidine plus bevacizumab as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 39:A3507, 2021
129. Aparicio J, Virgili Manrique AC, Capdevila J, et al: Randomized phase II trial of second-line Folfiri-panitumumab vs Folfiri alone in Ras wild type metastatic colorectal cancer patients beyond progression to first-line Folfiri-panitumumab: BEYOND study (GEMCAD 17-01). *Ann Oncol* 32, suppl 5:416P, 2021
130. Kopetz S, Guthrie KA, Morris VK, et al: Randomized trial of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (SWOG S1406). *J Clin Oncol* 39:285-294, 2020
131. Corcoran RB, André T, Atreya CE, et al: Combined BRAF, EGFR, and MEK Inhibition in Patients with BRAF(V600E)-Mutant Colorectal Cancer. *Cancer Discov* 8:428-443, 2018
132. van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al: Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 25:1658-1664, 2007
133. 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 ASPRECT. *J Clin Oncol* 34:A519, 2016
134. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al: Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 381:303-312, 2013

135. Li J, Xu R, Yau T: Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised double-blind placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16:619-629, 2015
136. Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, et al: Phase II open-label study of pembrolizumab in treatment-refractory microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: keynote-164. *J Clin Oncol* 38:11-19, 2019
137. Kopetz S, Desai J, Chan E, et al: Phase II pilot study of vemurafenib in patients with metastatic BRAF-mutated colorectal cancer. *J Clin Oncol* 33:4032-4038, 2015
138. Corcoran RB, Atreya CE, Falchook GS, et al: Combined BRAF and MEK inhibition with dabrafenib and trametinib in BRAF V600-mutant colorectal cancer. *J Clin Oncol* 33:4023-4031, 2015
139. 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* 36:536-542, 2018
140. Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Singh Raghav KP, et al: Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre open-label phase 2a multiple basket study. *Lancet Oncol* 4:518-530, 2019
141. Siena S, Di Bartolomeo M, Raghav K, et al: Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 22:779-789, 2021
142. Overman MJ, Lonardi S, Yeung K, et al: Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 36:773-779, 2018
143. Eng C, Kim TW, Bendell J, et al: Atezolizumab with or without cobimetinib versus regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (IMblaze370): a multicentre open-label phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 6:849-861, 2019
144. Bendell JC, Kim TW, Goh BC, et al: Clinical activity and safety of cobimetinib and atezolizumab in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 34:A3502, 2016
145. Bendell JC, Ciardiello F, Tabernero 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* 29:LBA 004, 2018
146. Cousin S, Bellera CA, Guegan P, et al: Regomune: a phase II study of regorafenib plus avelumab in solid tumors - results of the non-MSI-H metastatic colorectal cancer cohort. *J Clin Oncol* 38:A4019, 2020
147. Fukuoka S, Hara H, Takahashi N, et al: Regorafenib plus nivolumab in patients with advanced gastric or colorectal cancer: an open-label dose escalation and dose-expansion phase 1b trial (Regonivo, EPOC 1603). *J Clin Oncol* 38:2053-2061, 2020
148. Gomez-Roca CA, Yanez E, Im S-A, et al: LEAP-005: A phase 2 multicohort study of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with previously treated selected solid tumors—Results from the colorectal cancer cohort. *Journal of Clinical Oncology* 39:3564-3564, 2021
149. Van Cutsem E, Yoshino T, Lenz H-J, et al: Nintedanib plus best supportive care versus placebo plus BSC for the treatment of patients with colorectal cancer refractory to standard therapies: results of the phase III LUME-colon 1 study. *Ann Oncol* 27:LBA20, 2016
150. Samalin E, De La Fouchardiere C, Thezenas S, et al: Sorafenib and irinotecan combination for pretreated RAS-mutated metastatic colorectal cancer: a multicentre randomized phase II trial (NEXIRI 2-PRODIGE 27). *Ann Oncol* 27:466PD, 2016
151. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al: Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Eng J Med* 372:1909-1919, 2015
152. Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K, et al: TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind randomised placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 13:993-1001, 2012
153. Kim TW, Shen L, Xu JM, et al: TERRA: a randomized double-blind placebo-controlled phase 3 study of TAS-102 in Asian patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 27:465PD, 2016

154. Pfeiffer P, Yilmaz M, Möller S, et al: TAS-102 with or without bevacizumab in patients with chemorefractory metastatic colorectal cancer: an investigator-initiated open-label randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 21:412-420, 2020
155. Boni V, Drilon A, Deeken J, et al: SO-29 Efficacy and safety of larotrectinib in patients with tropomyosin receptor kinase fusion-positive gastrointestinal cancer: An expanded dataset. *Annals of Oncology* 32:S214-S215, 2021
156. Fakih M, Desai J, Kuboki Y, et al: CodeBreak 100: activity of AMG 510, a novel small molecule inhibitor of KRAS-G12C, in patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 38:A4018, 2020
157. Weiss J, Yaeger RD, Johnson ML, et al: KRYSTAL-1: adagrasib as monotherapy or combined with cetuximab in patients with colorectal cancer harboring a KRASG12C mutation. *Ann Oncol* 32 suppl 5:LBA6, 2021
158. Sartore-Bianchi A, Pietrantonio F, Lonardi S, et al: Phase II study of anti-EGFR rechallenge therapy with panitumumab driven by circulating tumor DNA molecular selection in metastatic colorectal cancer: The Chronos trial. *J Clin Oncol* 369:A3506, 2021
159. Koeberle D, Betticher DC, von Moos R, et al: Bevacizumab continuation versus no continuation after first-line chemotherapy plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III non-inferiority trial (SAKK 41/06). *Ann Oncol* 26:709-714, 2015
160. Diaz-Rubio E, Gomez-Espana A, Massuti B, et al: First-line Xelox plus bevacizumab followed by Xelox plus bevacizumab or single-agent bevacizumab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: the phase III MACRO TTD study. *The Oncologist* 17:15-25, 2012
161. Hegewisch-Becker S, Graeven U: Maintenance strategies after first-line oxaliplatin plus fluoropyrimidine plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer (AIO 0207): a randomised non-inferiority open-label phase 3 trial *Lancet Oncol* 16:1355-1369, 2015
162. Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G, et al: Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 study. *J Clin Oncol* 27:5727-5733, 2009
163. Adams RA, Meade AM: Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet Oncol* 12:642-653, 2011
164. Tournigand C, Chibaudel B: Bevacizumab with or without erlotinib as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer (GERCOR DREAM; OPTIMOX3): a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16:1493-1505, 2015
165. Johnsson A, Hagman H, Frödin JE, et al: A randomized phase III trial on maintenance treatment with bevcizumab alone or in combination with erlotinib after chemotherapy and bevacizumab in metastatic colorectal cancer: the Nordic ACT trial. *Ann Oncol* 24:2335-2341, 2013
166. Hagman H, Frödin JE, Berglund Å, et al: A randomized study of KRAS-guided maintenance therapy with bevacizumab, erlotinib or metronomic capecitabine after first-line induction treatment of metastatic colorectal cancer: the Nordic ACT2 trial. *Ann Oncol* 27:140-147, 2016
167. Simkens LHJ, van Tinteren H, May A, et al: Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet* 385:1843-1852, 2015
168. 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* 2014:4990, 2014
169. Wasan H, Meade AM: intermittent chemotherapy plus either intermittent or continuous cetuximab for first-line treatment of patients with KRAS wild-type advanced colorectal cancer (COIN-B): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 15:631-639, 2014
170. Cremolini C, Antoniotti C, Loupakis F, et al: Modified Folfoxiri plus cetuximab followed by cetuximab or bevacizumab maintenance in RAS/BRAF wt metastatic colorectal cancer: the phase II randomize Macbeth trial by GONO. *Ann Oncol* 27:462PD, 2016
171. Boige V, Franncois E, Abdelghani MB, et al: Maintenance treatment with cetuximab versus observation in RAS wild-type metastatic colorectal cancer: results of the randomized phase II PRODIGE 28-time UNICANCER study. *J Clin Oncol* 39:A15, 2021

172. Pfeiffer P, Sorbye H, Qvortrup C, et al: Maintenance therapy with biweekly cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the Nordic 7.5 study (NCT00660582), by the Nordic Colorectal Cancer Biomodulation Group. *J Clin Oncol* 30:A3538, 2012
173. 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. *J Clin Oncol (ASCO Annual Meeting)* 36:3505-3505, 2018
174. Pietrantonio F, Morano F, Corallo S, et al: Maintenance therapy with panitumumab alone vs panitumumab plus fluorouracil-leucovorin in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *JAMA Oncol* 5:1268-1275, 2019
175. Modest DP, Karthaus M, Fröhlich S, et al: Maintenance therapy with 5-fluorouracil/leucovorin plus panitumumab or 5FU/LV alone in RAS wildtype metastatic colorectal cancer - the Panama trial. *J Clin Oncol* 39:A3503, 2021
176. Ducreux M, Tabernero J, Grothey A, et al: 5-FU/LV+ cetuximab + vemurafenib as maintenance therapy for BRAF-mutant metastatic colorectal cancer: efficacy, safety and explorative biomarker findings from cohort 1 of the Modul trial. *Ann Oncol* 32:O-9, 2021
177. Gravalos C, Carrato A, Tobena M, et al: Phase II clinical trial with axitinib as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 27:476P, 2016
178. Vincent M, Kerr I, Dingle B, et al: Capecitabine compared to X + erlotinib as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer: Interim efficacy results from a randomized phase II study. *Proceedings of ASCO* 25, 2007

Pancreascancer

Tabell 4. Pankreascancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
1	Resektabel PC	Perioperativ mFOLFIRINOX eller Gem/Nab-P	Randomiserad fas II-studie (SWOG1505; n=147). 2-års OS 41,6% (median 22,4 mån) med mFOLFIRINOX, 48,8% (median 23,6 mån) med Gem/Nab-P. DFS 10,9 mån respektive 14,2 mån. ¹	Saknas	Evidens saknas för att perioperativ behandling förbättrar OS jmf med historiska kontroller med resektion och optimal adjuvant behandling.
2a	Adjuvant Gem i 12 cykler efter R1 resektion	Tillägg av Sora	Randomiserad fas IIb-studie (CONKO-006; n=127). Gem vs Gem/Sora: DFS 10,7 vs 9,6 mån och median OS 15,6 mån vs 17,6 mån. killnaderna var inte signifikanta ² .	Saknas	
2b	Adjuvant Gem	Tillägg av Cetu	I en fas-2 studie (n=73) var DFS inte bättre än historisk kontroll ³ .	Saknas	
2c	Adjuvant Gem	Tillägg av Erlo	I en PRCT CONKO-005 (n=436) var median DFS och OS i stort sett lika ⁴ .	Saknas	Långtidsöverlevnaden var numerärt lite högre för gruppen med Erlotillägg
2d	Adjuvant Gem	Tega i stället för Gem	I en PRCT från Japan (n=385) var OS signifikant längre med Tega (HR 0,57; 5-årsöverlevnad 44 vs 24%) ⁵ .	Otillräcklig	Mycket lovande data från asiatisk studie som dock behöver bekräftas i västerländsk population.
2e	Adjuvant Gem	Tillägg av Nab-P	I en PRCT APACT (n=866) visade primärt effektmått DFS ingen skillnad (19,4 mån vs 18,8 mån, HR=0,88, p=0,1824) ⁶ . För OS vid 53 mån medianuppföljning ses en signifikant vinst (41,8 mån vs 37,7 mån, HR=0,82, p=0,023) ⁷ .	Måttlig	DFS mättes vid central evaluering. DFS enligt prövare (16,6 mån vs 13,7 mån, HR=0,82, p=0,0168). Tendens till nytta av Nab-P tillägg men inte övertygande. Möjligt alternativ för patient som inte kan behandlas med GemCap eller Folfoxiri.
3a	Val av behandling utifrån NTRK-fusionsstatus	NTRK-fusionsanalys före behandling med TRK-hämmare	I sammanställningar av små fas 1-2 studier rapporteras mycket hög RR (75-100%) i tumörer med NTRK-fusionsgener oberoende av histologisk typ ^{8,9} .	Stark	Studierna är små och inte randomiserade. Effekterna är dock övertygande och biologisk rational finns. Prevalensen av NTRK-genfusion vid PC uppskattas vara <1%. ¹⁰

Tabell 4. Pankreascancer

Rad	Terapsituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
3b	Val av behandling utifrån NRG1-fusionsstatus	NRG1-fusionsanalys före behandling med NRG1-riktad behandling	Preliminär data från en fas 1/2 studie tyder på en hög DCR (~90%) och RR (~70%) ¹¹ .	Stark	Studierna är små och inte randomiserade. Effekterna är dock övertygande och biologisk rational finns. Prevalensen av NRG-genfusion vid PC uppskattas vara <1%.
4a	Palliativ behandling av avancerad PC med Gem 1a linjen	Tillägg av Erlo	OS signifikant förlängd i en PRCT (HR 0,82; median 5,9 till 6,2 mån) ¹² . LAP 07-studien gav inget stöd för nytta av Erlotillägget ¹³ .	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 var negativ.
4b	Palliativ behandling av avancerad PC med Gem 1a linjen	Tillägg av Beva	Ingen OS skillnad Gem/placebo (5,9 mån) vs Gem/Beva (5,8 mån) ¹⁴ .	Saknas	
4c	Palliativ cytostatika-behandlin av avancerad PC med Gem 1a linjen	Tillägg av Cetu	Ingen OS skillnad Gem/placebo (5,9 mån) vs Gem/Cetu (6,3 mån) ¹⁵ .	Saknas	
4d	Palliativ behandling av avancerad PC med Gem 1a 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 ¹⁶ .	Saknas	
4e	Palliativ behandling av avancerad PC med Gem 1a linjen	Tillägg av Axit	I en PRCT (n=632) var OS för Axittillägg 8,5 mån jmf med 8,3 mån för Gem enbart ¹⁷ . PFS var också lika.	Saknas	

Tabell 4. Pankreascancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
4f	Palliativ behandling av avancerad PC med Gem 1a linjen	Tillägg av Afli	I en PRCT (n=427) gav Aflitillägget en icke-signifikant kortare OS; 6,5 mån jmf med 7,8 mån för Gem enbart ¹⁸ . PFS var lika.	Saknas	
4g	Palliativ behandling av avancerad PC med Gem 1a 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) ¹⁹ . 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.
4h	Palliativ behandling av avancerad PC med Gem 1a 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) ²⁰ .	Otillräcklig	Behöver bekräftas i fas-3 studie men skall ses i ljuset av andra studier med EGFR-hämmare.
4i	Palliativ behandling av avancerad PC med Gem 1a linjen	Tillägg av Vande	I en PRCT (n=142) sågs ingen vinst av tillägget OS 8,8 mån vs 9,0 mån ²¹ .	Saknas	
4j	Palliativ behandling av avancerad PC med Nab-P-Gem i 1a linjen	Tillägg av PEGP	I en PRCT (n=279) sågs förbättrad PFS (6,0 vs 5,3 mån) och särskilt för pat med HA-High (n=84) (9,2 vs 5,2 mån) ²²	Otillräcklig	Data behöver bekräftas, särskilt för HA-High som analyserades retrospektiv. I en annan studie gav kombination med FOLFIRINOX endast ökad toxicitet.
4k	Palliativ behandling av avancerad PC med Nab-P/Gem i 1a linjen	Tillägg av Ibru	I en PRCT (n=424) sågs ingen förbättring av DFS eller OS, däremot sämre RR (29 % vs 42 %, p=0,0058) med tillägget ²³	Saknas	
4l	Palliativ behandling av avancerad PC med Nab-P/Gem i 1a linjen	Tillägg av Nivo	I en icke-randomiserad fas 1-studie (n=50) observerades en median PFS och OS (5,5 mån respektive 9,9 mån) som inte tyder på en substantiell vinst av tillägget av Nivo ²⁴ .	Saknas	

Tabell 4. Pankreascancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
4m	Palliativ behandling av avancerad PC med Nab-P /Gem i 1a linjen	Tillägg av Pembro	I en icke-randomiserad fas 1b/2-studie (n=17), var endast 11 pat tillgängliga för utvärdering. I denna grupp var DCR 100% (PR 3/11, SD 8/11) med median PFS 9,1 mån och OS 15 mån ²⁵ .	Otillräcklig	I ljuset av resultaten av den större studien med Nivo (se 4l) förefaller det osannolikt att kombinationen PD-1 hämmare med Nab-P/Gem ger en substantiell vinst.
4n	Palliativ behandling av avancerad PC med Nab-P/Gem i 1a linjen	Tillägg av CAN04	I en liten icke-randomiserad fas 1-studie (n=36) sågs PR hos 39% (n=12), SD hos 26% (n=8) ²⁶ .	Otillräcklig	Kombinationen med CAN04 och FOLFIRINOX undersöks i en pågående studie.
4o	Palliativ behandling av avancerad PC med Nab-P/Gem i 1a linjen	Tillägg av Soti +/- Nivo	I en liten fas 1b studie (n=30) studerades tillägg av Soti ensamt eller i kombination med Nivo. I gruppen tillgänglig för utvärdering (n=24) var RR 58%, PFS 11,7 mån, och OS 20,1 mån ²⁷ .	Otillräcklig	Intressanta data som behöver bekräftas i en större studie.
5a	Palliativ behandling av metastaserad PC med Gem i kombination med Erlo 1a linjen	Tillägg av Beva	Ingen signifikant OS vinst av Beva tillägget (7,1 vs 6,0 mån; HR 0,89) ²⁸ .	Otillräcklig	PFS förlängdes från 3,6 till 4,6 mån (HR 0,73) och RR ökade från 9 till 14%.
5b	Palliativ behandling av metastaserad PC med Gem i kombination med Erlo 1a linjen	Tillägg av Pani	I en randomiserad fas 2 studie (n=92) förlängdes överlevnaden från 4,2 till 8,3 mån (HR 0,817, p=0,1792). PFS var 2,0 vs 3,6 mån (HR 0,843, p=0,4190) ²⁹ .	Otillräcklig	Nyttan av den farmakologiska principen om dubbel EGFR hämning behöver bekräftas.
5c	Palliativ behandling av metastaserad PC med FOLFIRINOX i 1a linjen	Tillägg av Devi	Fas I-studie. OR (PR eller CR) sågs hos 11 av 18 behandlade (61%) ³⁰ .	Otillräcklig	En fas III-studie (AVENGER 500) med randomisering mellan FOLFIRINOX och FOLFIRINOX + Devi är pågående ³¹ .

Tabell 4. Pankreascancer

Rad	Terapsituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
5d	Palliativ cytostatika-behandling av avancerad PC med Gem i kombination med Cis i 1a linjen	Tillägg av Cetu	En liten PRCT visade ingen nytta i någon effektvariabel ³² .	Saknas	
6a	Palliativ behandling av avancerad PC med Cape 2a 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 ³³ . I 2 efterföljande RCT (n=407 totalt) med patienter med CRP förhöjning var OS och PFS numerärt aningen sämre än Cape enbart ³⁴ .	Saknas	Som så ofta kunde lovande fas 2 data inte reproduceras i fas 3.
6b	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 ³⁵ . Liri-tillägget 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 ³⁶ men någon effektjämförelse med Liri finns ej.
7a	Palliativ behandling av avancerad PC hos patienter med germline BRCA1/2 eller PALB2 mutation med Gem/Cisp	Tillägg av Velip	Fas II-studie (n=50), randomisering 1:1 Gem-Cisp vs Gem-Cisp + Velip. DCR var 100% för Gem-Cisp + Velip och 78% för Gem-Cisp (P=0,02), RR var 74% och 64% (P=0,55). PFS var 10,1 vs 9,7 mån (P=0,73). OS var 15,5 vs 16,4 mån (P= 0,6). Hela kohorten: 2-års OS 30,6%, 3-års OS 17,8% ³⁷ .	Otillräcklig	Gem/Cisp har god aktivitet och tolerabilitet vid germline BRCA/PALB2 mutation. Tillägget av Velip gör dock ingen tydlig nytta.

Tabell 4. Pankreascancer

Rad	Terapsituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
7b	Palliativ behandling av avancerad MSI PC efter progress på ≥ 1 linje CT	Pembro singel vid MSI-tumör	I en pilotstudie (n=86) med olika tumörtyper med MSI, varav 8 PC, var RR efter 12 veckor 63% (5/8 patienter). Ytterligare 2/8 patienter hade stabil sjukdom och md OS ej uppnådd ³⁸ .	Måttlig	Lovande resultat som helst bör bekräftas i större studie.
7c	Palliativ behandling vid PC med NTRK-fusionsgen	Laro singel	I en sammanställning av fas 1-2 studiedata (n=55) var RR 75% med pågående respons vid 1 år hos 71 %. I rapporten ingick 1 patient med pc som responderade ³⁹ .	Måttlig	Studieunderlaget är mycket begränsat men notabelt är att EMA i sep 2019 godkände behandling med Laro för tumörer med NTRK-fusionsgen oavsett histopatologisk typ och vid avsaknad av lämpligt behandlingsalternativ.
7d	Palliativ behandling vid PC med NTRK eller ROS1-fusionsgen	Entre singel	Rapportering av tre patienter med metastatisk PC och NTRK-(2/3) eller ROS1 (1/3) fusionsgen som behandlats med Entre i en pågående fas II-studie efter tidigare behandlingslinjer. Kraftiga och långvariga PR vid NTRK-fusion, svagare och kortare PR/SD vid ROS-fusion ⁹ .	Måttlig	Se 7c, EMA godkände Entre juni 2020.
7e	Palliativ behandling vid PC med NRG1-fusionsgen efter minst en linje systemisk behandling.	Zeno singel	Preliminära data från 10 patienter med PC i en fas 1/2 studie. PR 7/10 och DCR 9/10 ¹¹ .	Otillräcklig	Studieunderlaget är mycket begränsat.

Tabell 4. Pankreascancer

Rad	Terapsituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
7f	Palliativ behandling av avancerad KRAS _{G12C} PC efter minst en linjens behandling	Soto singel	Icke randomiserad fas 1/2-studie som inkluderat 11 patienter med PC. Partiell respons hos 1/11 patienter, SD hos 9/11 och PD hos 1/11 patienter ⁴⁰ .	Otillräcklig	Lovande data för en selekterad grupp patienter. Måste verifieras i en större studie.
7g	Palliativ behandling av avancerad PC KRAS G12R-muterad med Gem i tredje linjen	Tillägg av Kobi	I en liten fas2-studie (n=13) jämfördes KRAS G12D + G12V (n=7) och KRAS G12R (n=6). I den första gruppen progredierade och dog alla inom 2 mån. I G12R-gruppen sågs 1 PR+ 5 SD, PFS= 6,0 mån ⁴¹ .	Otillräcklig	Lovande data för en selekterad grupp patienter. Måste verifieras i en större studie.
8a	Palliativ underhållsbehandling av avancerad PC vid BRCA1/2-mutation vid ≥ SD efter ≥ 16 v 1a linjens platinumbaserad cytostatika.	Underhållsbehandling med Olap	3315 pat screenade varav 247 med germline mutation i BRCA1/2. Randomiserade 3:2 (n=154). PFS var 7,4 vs 3,8 mån (HR=0.53, p=0,0038). PFS _{12mån} 33,7 % vs 14,5 %, PFS _{24 mån} 22,1 % vs 9,6 %. Tidiga data har inte visat någon skillnad i OS ⁴² .	Otillräcklig	Fördubblad PFS i en selekterad grupp men ännu ingen skillnad i OS. Behandlingen har på befintlig evidens godkänds av EMA och FDA. ASCO bedömer evidensen som låg men graderar rekommendationen för behandlingen som måttlig ⁴³ .
8b	Palliativ underhållsbehandling av avancerad PC vid BRCA1/2- eller PALB2-mutation vid ≥ SD efter ≥ 16 v 1a linjens platinumbaserad cytostatika.	Underhållsbehandling med Ruca	I en fas 2-studie (n=46; 42 gick att utvärdera; 40/42 hade germline mut) var median PFS 13,1 mån respektive median OS 23,5 mån. PFS _{12mån} 54,8% ⁴⁴ .	Otillräcklig	Ännu ej godkänd av FDA eller EMA. Baserat på befintliga data verkar Ruca inte ge sämre utfall än Olap.

Referenser (pancreascancer)

1. Sohal D, Duong MT, Ahmad SA, et al: SWOG S1505: Results of perioperative chemotherapy (peri-op CTx) with mfolfirinox versus gemcitabine/nab-paclitaxel (Gem/nabP) for resectable pancreatic ductal adenocarcinoma (PDA). *Journal of Clinical Oncology* 38:4504-4504, 2020
2. Sinn M, Liersch T: CONKO-06: a randomized double-blinded phase IIb study of adjuvant therapy with gemcitabine + sorafenib for patients with R1-resection of pancreatic cancer. *Proc of ESMO 2014:LBA18*, 2014
3. Fensterer H, Schade-Brittinger C: Multicenter phase II trial to investigate safety and efficacy of gemcitabine combined with cetuximab as adjuvant therapy in pancreatic cancer. *Ann Oncol* 24:2576-2581, 2013
4. 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* 35:3330-3337, 2017
5. Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, et al: Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label randomised non-inferiority trial (JASPAC 01). *Lancet* 388:248-257, 2016
6. Tempero MA, Reni M, Riess H, et al: APACT: phase III, multicenter, international, open-label, randomized trial of adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine (nab-P/G) vs gemcitabine (G) for surgically resected pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 37:4000-4000, 2019
7. Reni M, Riess H, O'Reilly EM, et al: Phase III APACT trial of adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine (nab-P + Gem) versus gemcitabine (Gem) alone for patients with resected pancreatic cancer (PC): Outcomes by geographic region. *Journal of Clinical Oncology* 38:4515-4515, 2020
8. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al: Efficacy of Larotrectinib in TRK fusion positive cancers in adults and children. *N Eng J Med* 378:731-739, 2018
9. Drilon A, Siena S, Ou S-HI, et al: Safety and antitumor activity of the multitargeted pan-TRK, ROS1 and ALK inhibitor entrectinib: combined results from two phase 1 trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov* 7:400-409, 2017
10. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A: NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 15:731-747, 2018
11. Schram AM, O'Reilly EM, O'Kane GM, et al: Efficacy and safety of zenocutuzumab in advanced pancreas cancer and other solid tumors harboring NRG1 fusions. *Journal of Clinical Oncology* 39:3003-3003, 2021
12. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al: Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 25:1960-1966, 2007
13. Hammel P, Huguet F, Van Laethem J-L, et al: Effect of chemoradiotherapy vs chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib. *JAMA* 315:1844-1853, 2016
14. Kindler H, Niedzwiecki D, Hollis D, et al: Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303). *J Clin Oncol* 28:3617-22, 2010
15. Philip PA, Benedetti J, Corless CL, et al: Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: Southwest Oncology Group-Directed Intergroup Trial S0205. *J Clin Oncol* 28:3605-10, 2010
16. 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* 23:2799-2805, 2012
17. Kindler HL, Ioka T: Axitinib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: a double-blind randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 12:256-262, 2011
18. Rougier P, Riess H: Randomised, placebo-controlled, double-blind, parallel-group phase III study evaluating aflibercept in patients receiving first-line treatment with gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 49:2633-2642, 2013
19. Ueno H, Ioka T, Ikeda M, et al: Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study. *J Clin Oncol* 31:1640-1648, 2013
20. 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* 28:2429-2435, 2017

21. 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* 18:486-499, 2017
22. Hingorani SR, Zheng L, Bullock AJ, et al: HALO 202: Randomized Phase II Study of PEGPH20 Plus Nab-Paclitaxel/Gemcitabine Versus Nab-Paclitaxel/Gemcitabine in Patients With Untreated, Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 36:359-366, 2018
23. van Mackelenbergh MG, Stroes CI, Spijker R, et al: Clinical Trials Targeting the Stroma in Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* 11, 2019
24. Wainberg ZA, Hochster HS, Kim EJ, et al: Open-label, Phase I Study of Nivolumab Combined with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine in Advanced Pancreatic Cancer. *Clinical cancer research* 26:4814-4822, 2020
25. Weiss GJ, Blaydorn L, Beck J, et al: Phase Ib/II study of gemcitabine, nab-paclitaxel, and pembrolizumab in metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Investigational new drugs* 36:96-102, 2018
26. Awada A, Ochsenreither S, Eefsen RL, et al: Safety, tolerability and preliminary efficacy of CAN04, a first in class monoclonal antibody against IL1RAP, in combination with nab-paclitaxel and gemcitabine (NG) in subjects with pancreatic cancer. *Journal of Clinical Oncology* 39:e16228-e16228, 2021
27. O'Hara MH, O'Reilly EM, Varadhachary G, et al: CD40 agonistic monoclonal antibody APX005M (sotigalimab) and chemotherapy, with or without nivolumab, for the treatment of metastatic pancreatic adenocarcinoma: an open-label, multicentre, phase 1b study. *The lancet oncology* 22:118-131, 2021
28. Van Cutsem E, Vervenne W, Bennouna J, et al: Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 27:2231-7, 2009
29. Halfdanarson TR, Foster NR, Kim GP, et al: A Phase II Randomized Trial of Panitumumab, Erlotinib, and Gemcitabine Versus Erlotinib and Gemcitabine in Patients with Untreated, Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma: North Central Cancer Treatment Group Trial N064B (Alliance). *Oncologist* 24:589-e160, 2019
30. Alistar A, Morris BB, Desnoyer R, et al: Safety and tolerability of the first-in-class agent CPI-613 in combination with modified FOLFIRINOX in patients with metastatic pancreatic cancer: a single-centre, open-label, dose-escalation, phase 1 trial. *Lancet Oncol* 18:770-778, 2017
31. Philip PA, Buyse ME, Alistar AT, et al: A Phase III open-label trial to evaluate efficacy and safety of CPI-613 plus modified FOLFIRINOX (mFFX) versus FOLFIRINOX (FFX) in patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas. *Future Oncol* 15:3189-3196, 2019
32. Cascinu S, Berardi R, Labianca R, et al: Cetuximab plus gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone in patients with advanced pancreatic cancer: a randomised, multicentre, phase II trial. *Lancet Oncol*:39-44, 2008
33. Hurwitz H, Uppal N, Wagner SA, et al: Randomized double-blind phase II study of ruxolitinib or placebo in combination with capecitabine in patients with metastatic pancreatic cancer for whom therapy with gemcitabine has failed. *J Clin Oncol* 33:4039-4047, 2015
34. Hurwitz H, Van Cutsem E, Bendell JC, et al: Two randomized placebo-controlled phase 3 studies of ruxolitinib + capecitabine in patients with advanced/metastatic pancreatic cancer after failure/intolerance of first-line chemotherapy: JANUS 1 and JANUS 2. *J Clin Oncol* 35:A343, 2017
35. Wang-Gillam A, Li C-P, Bodoky G, et al: Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global randomised open-label phase 3 trial. *Lancet* 387:545-557, 2016
36. Wagener DJT, Verdonk HE, Dirix LY, et al: Phase II trial of CPT-11 in patients with advanced pancreatic cancer, an EORTC early clinical trials group study. *Ann Oncol* 6:129-132, 1995
37. O'Reilly EM, Lee JW, Zalupski M, et al: Randomized, Multicenter, Phase II Trial of Gemcitabine and Cisplatin With or Without Veliparib in Patients With Pancreas Adenocarcinoma and a Germline BRCA/PALB2 Mutation. *J Clin Oncol* 38:1378-1388, 2020
38. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al: Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 357:409-413, 2017
39. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al: Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 378:731-739, 2018
40. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, et al: KRASG12C Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. *The New England journal of medicine* 383:1207-1217, 2020
41. Ardalan B, Cotta JA, Gombosh M, et al: Cobimetinib plus gemcitabine is an active combination in KRAS G12R-mutated in previously chemotherapy-treated and failed pancreatic patients. *Journal of Clinical Oncology* 38:4642-4642, 2020
42. Golan T, Hammel P, Reni M, et al: Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 381:317-327, 2019

43. Sohal DPS, Kennedy EB, Cinar P, et al: Metastatic Pancreatic Cancer: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol:Jco2001364, 2020
44. Reiss KA, Mick R, O'Hara MH, et al: Phase II Study of Maintenance Rucaparib in Patients With Platinum-Sensitive Advanced Pancreatic Cancer and a Pathogenic Germline or Somatic Variant in BRCA1, BRCA2, or PALB2. J Clin Oncol 39:2497-2505, 2021

Gallvägcancer

Tabell 5. Gallvägcancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
1a	Val av behandling utifrån NTRK-fusionsstatus	NTRK-fusionsanalys före behandling med NTRK-hämmare	I sammanställningar av små fas 1-2 studier rapporteras mycket hög RR (75-100%) i tumörer med NTRK-fusionsgener oberoende av histologisk typ ^{1,2}	Stark	Studierna är små och inte randomiserade. Effekterna är dock övertygande och biologisk rational finns.
1b	Val av behandling utifrån IDH1 mutation	IDH1 mutationsanalys före behandling med IDH-hämmare	I en randomiserad studie sågs lovande resultat för patienter med IDH1 mutation ³ .	Stark	Studierna är små och inte randomiserade. Mutation förekommer hos högst 20 %.
1c	Val av behandling utifrån FGFR2 _{fus+}	Analys för FGFR2 genrearrangemang före behandling med FGFR inhibitor	I en fas 2 studie sågs lovande resultat för patienter med FGFR2-genrearrangemang ⁴ .	Stark	Studierna är små och inte randomiserade. Mutation förekommer hos högst 10 %.
1d	Val av behandling utifrån HER2-status	Behandling med HER2 antagonister	Observationsstudier och biologisk rational talar starkt för effekt endast vid Her2 överuttryck ⁵ .	Stark	Överuttryck/amplifiering HER2: gallblåsa 19%, extrahepatisk GC 17%, intrahepatisk GC 5%
2a	Palliativ behandling med Gem 1a linjen	Tillägg av Sora	I en PRCT (n=102) tenderade Soratillägg ge kortare PFS och OS ⁶ .	Saknas	
2b	Palliativ behandling med Gem 1a linjen	Tillägg av Vande	I en PRCT (n=173) såg tendens till kortare PFS och OS med Vandetillägg ⁷ .	Saknas	Vande singel var ungefär likvärdig med Gem.
3a	Palliativ behandling med Gem/Cisp 1a linjen	Tillägg av Pani	I en PRCT (n=93) tenderade Panitillägg ge kortare PFS och OS ⁸ .	Saknas	Endast pat med KRAS wt inkluderades.
3b	Palliativ behandling med Gem/Cisp 1a linjen	Tillägg av Durva +/- Treme	Fas II-studie med tre kohorter (n= 121 varav n=45 enbart fick trippelkombination). Imponerande DCR närmare 100%, median PFS 11–13 mån, median OS 15–21 mån ⁹ .	Otillräcklig	Kombinationen Gem/Cisp + Durva vs Gem/Cis undersöks i den pågående fas III-TOPAZ-1 studien (NCT03875235).

Tabell 5. Gallvägscancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
3c	Palliativ behandling med Gem/Cisp 1a linjen	Tillägg av Meres	Randomiserad, dubbel-blind trearmad fas II-studie (n=309). Ingen skillnad i OS, PFS eller RR vid tillägg av Meres ¹⁰ .	Saknas	
3d	Palliativ behandling med Gem/Cisp 1a linjen	Tillägg av Ramu	Randomiserad, dubbel-blind trearmad fas II-studie (n=309). Ingen skillnad i OS, PFS eller RR vid tillägg av Ramu ¹⁰ .	Saknas	
4a	Palliativ behandling med Gem/Oxali 1a 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 ¹¹ .	Otillräcklig	
4b	Palliativ behandling med Gem/Oxali 1a linjen	Tillägg av Cetu	I en PRCT (n=150) var PFS i stort sett lika och OS icke-signifikant kortare av Cetutillägget ¹² . I en liknande studie (n=122) tenderade Cetutillägget öka RR, PFS och OS ¹³ .	Saknas	Motstridiga resultat, behöver studeras ytterligare.
4c	Palliativ behandling med Gem/Oxali 1a linjen	Tillägg av Pani	I en PRCT (n=89) sågs tendens till bättre RR och PFS men sämre OS ¹⁴ .	Saknas	Endast pat med KRAS wt inkluderades.
4d	Palliativ behandling med Gem/Oxali 1a linjen	Tillägg av Beva	I en liten fas 2 studie (n=35) var RR 41% och OS 14,2 mån ¹⁵ .	Otillräcklig	Ev effekt av Beva behöver studeras i en jämförande studie.
4e	Palliativ behandling med Gem/Oxali 1a linjen	Tillägg av Rego	I en randomiserad fas 2 studie (n=63) var PFS och median OS lika mellan grupperna ¹⁶ .	Saknas	
4f	Palliativ behandling 1a linjen	Beva + Erlo	I en liten fas 2 studie (n=53) var RR 12% och OS 9,9 mån ¹⁷ .	Otillräcklig	

Tabell 5. Gallvägscancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
5	Palliativ behandling för avancerad sjukdom efter minst en tidigare beh-linje. Behandling med capecitabin	Tillägg av Bini	I en liten fas I/II studie (n=34) var ORR = 20,6 %, DCR = 76,5 %, PFS = 4,1 mån och ORR = 7,8 mån ¹⁸ .	Otillräcklig	Patienter med muterad RAS/RAF/MEK/ERK signalväg hade bättre PFS (5,4 mån vs 3,5 mån, p= 0,010) och OS (10,8 mån vs 5,9 mån, p = 0,160).
6a	Palliativ behandling för avancerad sjukdom efter progress på cytostatika	Pembro singel vid MSI-tumör	I en liten pilotstudie (n=86) med olika tumörtyper med MSI, varav 8 CC, var RR 25% och md OS ej uppnådd ¹⁹ I en andralinjes fas II-studie icke-kolorectal MSI, Keynote 158 (n=233) sågs ORR 34,3 %, PFS 4,1 mån, OS 23,5 mån. Patienter som svarade hade långa svar ²⁰ .	Måttlig	8 patienter hade GC, 2 CR och 4 SD. Lovande ansats som bör utvecklas i större studier.
6b	Palliativ behandling för avancerad sjukdom efter progress på cytostatika	Nivo singel	I en fas II-studie (n=45) sågs 60 % DCR (10 PR, 17 SD). PFS 4 mån, OS 14,2 mån ²¹	Otillräcklig	Anmärkningsvärt goda resultat som behöver verifieras i ytterligare studier. MSS-status är okänt.
6c	Palliativ behandling för avancerad sjukdom efter progress på cytostatika	Ipi + Nivo	I en fas II-studie (n=39) sågs olika effekt beroende på lokalisation. DCR var 70% för gallblåsa, 44% för intrahepatisk men endast 10% för extrahepatisk ²² .	Otillräcklig	Tumörerna var MSS.
6d	Palliativ 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 ²³	Saknas	

Tabell 5. Gallvägscancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
6e	Palliativ 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 ²⁴	Otillräcklig	
6f	Palliativ behandling för avancerad sjukdom efter minst en tidigare beh-linje.	Rego singel	I en PRCT (n=66) Rego vs BSC sågs bättre PFS (3,0 vs 1,5 mån, p=0,004) men ingen förbättrad OS (5,3 vs 5,1 mån, p=0,21) ²⁵ .	Otillräcklig	
6g	Palliativ behandling vid mestadels behandlingsrefraktär sjukdom med NTRK-fusionsgen	Laro singel	I en sammanställning av fas 1-2 studiedata (n=55) var RR 75% med pågående respons vid 1 år hos 71% ¹ . I rapporten ingick 2 patienter med gc varav en responderade.	Måttlig	Studieunderlaget är mycket begränsat men notabelt är att EMA i sep 2019 godkände behandling med Laro för tumörer med NTRK-fusionsgen oavsett histopatologisk typ och vid avsaknad av lämpligt behandlingsalternativ.
6h	Palliativ behandling vid mestadels behandlingsrefraktär sjukdom med NTRK-fusionsgen	Entre singel	I en sammanställning av fas 1 – 2 studiedata ingick 1 pat med NTRK-fusionsgenpositiv gc. Denna pat uppvisade PR ^{26,27} .	Måttlig	Se 6g, EMA godkände Entre juni 2020.
6i	Palliativ behandling vid behandlingsrefraktär sjukdom med IDH1 _{mut}	Ivos singel	I en randomiserad (2:1) studie (n=185) sågs med Ivos PR 2%, SD 51% vs PR 0%, SD 28% med placebo. Median behandlingstid var 2,6 mån för Ivos, 1,6 mån för placebo. PFS var längre (2,7 mån vs 1,4 mån; HR 0,37). OS var 10,8 mån vs 9,7 mån (HR 0,69, NS). Efter korrektion för cross-over var OS i placebogrupperna 6,0 mån (0,46) och signifikant skillnad sågs mellan grupperna ³ .	Måttlig	Cirka 20 % har IDH1 _{mut} och nästan uteslutande intrahepatisk CC. FDA godkänt.

Tabell 5. Gallvägscancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
6j	Palliativ behandling för avancerad sjukdom vid FGFR2 ^{fus+} efter minst en tidigare beh-linje	Pemi singel	I en fas 2 studie (n=107) sågs ORR 35,5 % jmf med inga hos pat utan FGFR2 ^{fus+} . mPFS var 6,9 mån och mOS 21,1 mån ²⁸ .	Måttlig	En fas 3 studie är påbörjad. EMA har godkänt behandlingen.
6k	Palliativ behandling för avancerad sjukdom med FGFR2 ^{fus+} efter minst en tidigare beh-linje	Dera singel	I en fas 2 studie (n=103) sågs ORR 21,4 %, med median resonsduration 6,4 mån, OS 15,5 mån ²⁹ .	Otillräcklig	Lovande resultat som behöver bekräftas.
6l	Palliativ behandling för avancerad sjukdom med FGFR2 ^{fus+} efter minst en tidigare beh-linje	Infi singel	I en öppen, enarmad fas 2 studie (n=108) sågs ORR 23,1% (1 CR, 24 PR). Näthinnepåverkan sågs hos 17% ³⁰ .	Otillräcklig	Lovande resultat som behöver bekräftas. Fas 3 studie med Infi versus Gem–Cisp i 1a linjen pågår. Godkänt av FDA.
6m	Palliativ behandling vid mestadels behandlingsrefraktär sjukdom	Pertu + Trast vid HER2 positiv (amplifiering och/eller överuttryck) tumör	I en korgstudie inkluderades 39 patienter med GC. Nio pat uppnådde PR (23%) och 11 pat hade SD >4 mån (28%) ⁵ .	Otillräcklig	Studien är liten men effekten dock relativt övertygande och biologisk rational finns.
6n	Palliativ behandling vid mestadels behandlingsrefraktär sjukdom	Dabra + Tram vid BRAF _{mut} tumör	I en korgstudie inkluderades 43 patienter med BRAF _{mut} GC. Tjugotvå (51%) uppnådde PR, median OS var 14 mån ³¹ .	Måttlig	BRAF _{mut} är ovanlig (ca 5%) men effekten relativt övertygande.

Referenser (gallvägscancer)

1. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al: Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. N Engl J Med 378:731-739, 2018

2. Drilon A, Siena S, Ou SI, et al: Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor Entrectinib: Combined Results from Two Phase I Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov* 7:400-409, 2017
3. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, et al: Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 21:796-807, 2020
4. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et al: Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 21:671-684, 2020
5. Javle M, Borad MJ, Azad NS, et al: Pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive, metastatic biliary tract cancer (MyPathway): a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol*, 2021
6. 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* 50:3125-3135, 2014
7. Santoro A, Gebbia V, Pressiani T, et al: A randomized multicenter phase II study of vandetanib monotherapy versus vandetanib in combination with gemcitabine versus gemcitabine plus placebo in subjects with advanced biliary tract cancer: the VanGogh study. *Ann Oncol* 26:542-547, 2015
8. Vogel A, Kasper S, Bitzer M, et al: PICCA study: panitumumab in combination with cisplatin/gemcitabine chemotherapy in KRAS wild-type patients with biliary cancer-a randomised biomarker-driven clinical phase II AIO study. *Eur J Cancer* 92:11-19, 2018
9. Oh D-Y, Lee K-H, Lee D-W, et al: Phase II study assessing tolerability, efficacy, and biomarkers for durvalumab (D) ± tremelimumab (T) and gemcitabine/cisplatin (GemCis) in chemo-naïve advanced biliary tract cancer (aBTC). *Journal of Clinical Oncology* 38:4520-4520, 2020
10. Valle YB, L-Y; Orlova, R et al: Ramucirumab (RAM) or merestinib (MER) or placebo (PL) plus gemcitabine (GEM) and cisplatin (CIS) as first-line treatment for advanced or metastatic biliary tract cancer (BTC): A randomized, double-blind, phase II study. *Journal of Clinical Oncology* 38, 2020
11. Lee JL, Park SH, Chang H-M, et al: Gemcitabine and oxaliplatin with or without erlotinib in advanced biliary-tract cancer: a multicentre open label randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 13:181-188, 2012
12. Malka D, Cervera P: Gemcitabine and oxaliplatin with or without cetuximab in advanced biliary tract cancer (BINGO): a randomised, open-label, non-comparative phase 2 trial. *Lancet Oncol* 15:819-828, 2014
13. Chen LT, Hsu CY, Chiang NJ, et al: A KRAS mutation status-stratified randomized phase II trial of gemcitabine and oxaliplatin alone or in combination with cetuximab in advanced biliary tract cancer. *Ann Oncol* 26:943-949, 2015
14. Leone F, Marino D, Cereda S, et al: Panitumumab in combination with gemcitabine and oxaliplatin does not prolong survival in wild-type KRAS advanced biliary tract cancer: a randomized phase 2 trial (Vecti-BIL study). *Cancer* 122:574-581, 2016
15. Zhu AX, Meyerhardt JA, Blazskowsky LS: Efficacy and safety of gemcitabine, oxaliplatin and bevacizumab in advanced biliary-tract cancers and correlation to 18-FDG PET with clinical outcome: a phase 2 study. *Lancet Oncol* 11:48-54, 2010
16. Assenat E, Delord JP, Thézenas S, et al: P-158 (BREGO) Regorafenib combined with modified (m) GEMOX (Gemcitabine- Oxaliplatin) in patients with advanced biliary tract cancer (BTC): a phase Ib/II randomized trial. *Annals of Oncology* 26:iv45, 2015
17. Lubner SJ, Mahoney MR, Kolesar JL: Report of a multicenter phase II trial testing a combination of biweekly bevacizumab and daily erlotinib in patients with unresectable biliary cancer: a phase II consortium study. *J Clin Oncol* 28:3491-3497, 2010
18. Kim JW, Lee KH, Kim JW, et al: Enhanced antitumor effect of binimetinib in combination with capecitabine for biliary tract cancer patients with mutations in the RAS/RAF/MEK/ERK pathway: phase Ib study. *Br J Cancer* 121:332-339, 2019
19. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al: Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 357:409-413, 2017
20. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al: Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair–Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *Journal of Clinical Oncology* 38:1-10, 2020
21. Kim RD, Kim DW, Aleso OB, et al: A phase II study of nivolumab in patients with advanced refractory biliary tract cancers (BTC). *Br J Cancer* 37:4097-4097, 2019
22. Klein O, Kee D, Nagrial A, et al: Evaluation of Combination Nivolumab and Ipilimumab Immunotherapy in Patients With Advanced Biliary Tract Cancers: Subgroup Analysis of a Phase 2 Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*:e202814, 2020

23. Goyal L, Zheng H, Yurgelun MB, et al: A phase 2 and biomarker study of cabozantinib in patients with advanced cholangiocarcinoma. *Cancer* 123:1979-1988, 2017
24. Mizrahi J, Javle MM, Xiao L, et al: A phase II study of ramucirumab for advanced, pre-treated biliary cancers. *J Clin Oncol* 36 ASCO Annual Meeting. Chicago, Illinois, USA, 2018
25. Demois A, Borbath I, Van Den Eynde M, et al: Regorafenib after failure of gemcitabine and platinum-based chemotherapy for locally advanced (nonresectable) and metastatic biliary tumors: A randomized double-blinded placebo-controlled phase II trial. *J Clin Oncol* 37:345-345, 2019
26. Drilon A, Siena S, Ou S-HI, et al: Safety and antitumor activity of the multitargeted pan-TRK, ROS1 and ALK inhibitor entrectinib: combined results from two phase 1 trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov* 7:400-409, 2017
27. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al: Entrectinib in patients with advanced or metastatic *NTRK* fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. *The Lancet Oncology* 21:271-282, 2020
28. Vogel A, Sahai V, Hollebecque A, et al: FIGHT-202: A phase II study of pemigatinib in patients (pts) with previously treated locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma (CCA). *Ann Oncol* 30, 2019
29. Droz Dit Busset M, Shaib WL, Mody K, et al: 47P Derazantinib for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma harboring FGFR2 fusions/rearrangements: Primary results from the phase II study FIDES-01. *Annals of Oncology* 32:S376, 2021
30. Javle M, Roychowdhury S, Kelley RK, et al: Infigratinib (BGJ398) in previously treated patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma with FGFR2 fusions or rearrangements: mature results from a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 6:803-815, 2021
31. Subbiah V, Lassen U, Elez E, et al: Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF(V600E)-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial. *Lancet Oncol* 21:1234-1243, 2020

Esofaguscancer

Tabell 6. Esofaguscancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
1a	Neoadjuvant 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	Neoadjuvant eller definitiv CRT med Cisp/Pacli	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.
1c	Neoadjuvant CRT med Karbo/Pacli vid HER2-positiv tumör	Tillägg av Trast	I RTOG1010-studien (n=571, varav 203 HER2+) sågs ingen förbättrad DFS eller OS med tillägg av Trast till Karbo/Pacli + RT 50,4 Gy/28 fr ³ .	Saknas	Inkluderade adenocarcinom i mellersta-distala esofagus o gastroesophageala övergången.
1d	Perioperativ FLOT vid HER2-positiv tumör	Tillägg av Trast och Pertu	I den randomiserade fas 2-studien PETRARCA (n=81) sågs högre pCR-rat (35% vs 12%) och 2-års DFS (70% vs 54%, ns), men mer Grad 3-4 diarré (41% vs 5%) och leukopeni (23% vs 13%) med tillägg av Trast+Pertu till perioperativ FLOT ⁴ .	Otillräcklig	Ventrikel 25%, gastroesofageala övergången 75%. Lovande resultat, men liten studie och relativt hög toxicitet. Raden identisk med 1d på ventrikelcancer.
1e	Adjuvant behandling efter neoadjuvant CRT följt av R0-resektion, >ypT0N0	Nivo	I CheckMate 577 (n=794) sågs i interimanalys en fördubblad DFS (22,4 vs 10,4 mån, HR 0,67) med Nivo vs placebo. OS-data ej ännu presenterade. Post hoc subgruppsanalys pekar på större nytta vid PD-L1 CPS≥5 (HR 0,60 vs 0,85) ⁵ .	Måttlig	81% västerländsk population. 71% adenocarcinom. EMA har godkänt indikationen, men NT-rådets rekommendation dröjer.

Tabell 6. Esofaguscancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
2a	Palliativ behandling med EOX 1a linjen	Tillägg av Pani	I REAL3-studien (n=553) gav Panitillägget signifikant sämre överlevnad; 8,8 vs 11,3 mån (HR 1,37) ⁶ .	Saknas	Adenocarcinom i esofagus (39%), gastroesofageala övergången (31%), ventrikel (30%). Subgruppanalys avseende tumörlokal visade ingen påtaglig skillnad. Raden identisk med ventrikelcancer 3g.
2b	Palliativ behandling med Folfox 1a 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 ⁷ .	Saknas	Subgruppanalys antyder snarast negativ effekt av Ramutillägg vid primärtumör i esofagus.
2c	Palliativ behandling med Folfox i 1a linjen	Tillägg av Afli	I en randomiserad fas 2 studie (n=64) gav Aflitillägg ingen förbättring av RR, PFS eller OS ⁸ .	Saknas	I studien deltog patienter med adenocarcinom i esofagus, gastroesofageala övergången eller ventrikel ungefär lika fördelat.
2d	Palliativ behandling med Capox i 1a linjen vid HER2-positiv tumör	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 ⁹ . PFS var 6 jmf med 5,4 mån och RR 50 jmf med 40% till fördel för Lapa.	Otillräcklig	Studien inkluderade patienter med adenocarcinom i ventrikel (87%), gastroesofageala övergången eller esofagus. Signifikant överlevnadsvinst sågs i den asiatiska delen av studien och hos patienter <60 år. Raden identisk med ventrikelcancer 3f.
2e	Palliativ behandling med Cisp/5FU vid metastaserad skivepitelcancer 1a linjen	Tillägg av Cetu	I en liten PRCT förlängdes PFS och OS icke-signifikant med ca 2 resp 4 mån ¹⁰ .	Otillräcklig	Resultaten behöver bekräftas i större studie

Tabell 6. Esofaguscancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
2f	Palliativ behandling med fluoropyrimidin /Oxali i 1a linjen vid icke-HER2-positivt adenocarcinom	Tillägg av Nivo	<p>I CheckMate 649 (n=1581) på huvudsakligen västerländsk (75%) population, med adenocarcinom i ventrikel (70%), gastroesofageala övergången (18%) eller esofagus (12%) sågs vid PD-L1 CPS ≥ 5 förlängd OS på 14,4 vs 11,1 mån (HR 0,71) och förlängd PFS på 7,7 vs 6,0 mån (HR 0,68). För de med PD-L1 CPS <5 sågs ingen skillnad i OS (12,4 mån vs 12,3 mån, HR 0,94) eller PFS (7,5 mån vs 8,2 mån, HR 0,93). Tox grad 3-4 59 vs 44%¹¹. Vid MSI-H (n=44) oavsett PD-L1 CPS var OS 38,7 mån vs 12,3 mån (HR 0,38).</p> <p>I asiatiska ATTRACTION-4 (n=724) vid adenocarcinom i ventrikel (89%) eller gastroesofageala övergången (11%), oavsett PD-L1 CPS, sågs förlängd PFS (10,5 vs 8,4 mån, HR 0,68) men ingen förlängd OS (17,5 vs 17,2 mån, HR 0,90). I kontrollarmen fick dock 27% immunterapi i 2a linjen¹².</p>	Måttlig	<p>Potentiell ny standardbehandling för patienter med PS ECOG 0-1 och PD-L1 CPS ≥ 5 eller MSI-H. EMA har godkänt indikationen, men NT-rådets rekommendation dröjer.</p> <p>Rad identisk med ventrikelcancer rad 3m.</p>

Tabell 6. Esofaguscancer

Rad	Terapsituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
2g	Palliativ behandling med fluoropyrimidin /Cisp i 1a linjen	Tillägg av Pembro	I Keynote-590 (n=749; SCC 73%, AC 27%) sågs förlängd OS i gruppen med PD-L1 CPS ≥ 10 (51% av alla pat) oavsett histologisk subtyp (SCC/AC): 13,5 mån vs 9,4 mån (HR 0,62). Vid PD-L1 CPS < 10 (49%) sågs ingen skillnad i OS (HR 0,86) eller PFS (HR 0,80). I studien sågs större nytta i den asiatiska vs västerländska populationen (HR 0,64 vs 0,83) ¹³ .	Måttlig	Potentiell ny standardbehandling för patienter med PS ECOG 0-1 och PD-L1 CPS ≥ 10 , oavsett histologisk subtyp. Behandlingen godkänd av EMA och NT-rådet rekommenderar behandling vid PD-L1 CPS ≥ 10 . I Keynote-062 för AC i ventrikel (70%) och gastroesofagal övergången (30%) sågs <i>ingen</i> signifikant OS vinst med tillägg av Pembro till 5FU/Cisp vid PD-L1 CPS ≥ 10 (37% av pat), se ventrikel rad 3o ¹⁴ .
2h	Palliativ behandling med fluoropyrimidin /Cisp i 1a linjen vid skivepitelcancer	Tillägg av Nivo	I CheckMate 648 (n=970) sågs vid tumörcells PD-L1 $\geq 1\%$ (ca hälften av patienterna) förlängd OS på 15,4 vs 9,1 mån (HR 0,54) och förlängd PFS (HR 0,65) samt bättre ORR (53 vs 20%). I hela populationen (oavsett PD-L1 uttryck) sågs förlängd OS 13,2 vs 10,7 mån (HR 0,74) men ej förlängd PFS ¹⁵ . För de med tumörscells PD-L1 $< 1\%$ sågs ingen förbättrad OS (HR 0,98).	Måttlig	Potentiell ny standardbehandling för patienter med PS ECOG 0-1 och PD-L1 $\geq 1\%$.

Tabell 6. Esofaguscancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
2i	Palliativ behandling i 1a linjen vid skivepitelcancer	Nivo + Ipi	I CheckMate 648 (n=970) sågs vid tumörcells PD-L1 $\geq 1\%$ (ca hälften av patienterna) förlängd OS på 13,7 vs 9,1 mån (HR 0,64) med Nivo + Ipi vs fluoropyrimidin /Cisp. Ingen skillnad i PFS. ORR 35% vs 20%. I hela populationen (oavsett PD-L1 uttryck) sågs förlängd OS på 12,8 mån vs 10,7 mån (HR 0,78) ¹⁵ . För de med tumörcells PD-L1 $< 1\%$ sågs ingen förbättrad OS (HR 0,96).	Måttlig	Potentiell ny standardbehandling för patienter med PS ECOG 0-1 och PD-L1 $\geq 1\%$ om man vill undvika kemoterapi + Nivo.
2j	Palliativ behandling i 1a linjen vid adenocarcinom	Nivo + Ipi	I trearmede CheckMate 649 sågs i jämförelsen mellan Nivo + Ipi vs fluoropyromydin + Oxali vid PD-L1 CPS ≥ 5 ingen skillnad i OS (11,2 mån vs 11,6 mån, HR 0,89) men sämre PFS (2,8 mån vs 6,3 mån, HR 1,42). Vid MSI-H (n=21) oavsett PD-L1 CPS var OS NR vs 10,0 mån (HR 0,28) ¹⁶ .	Otillräcklig	Nivo + Ipi tänkbart vid MSI-H. Raden identisk med ventrikelcancer 3r.
2k	Palliativ fluoropyrimidin + platina + Trast i 1a linjen vid HER2-pos adenocarcinom	Tillägg av Pembro	I en enarmad amerikansk fas 2-studie (n=37) var OS 27,3 mån, PFS 13,0 mån och ORR 91% ¹⁷ . I en enarmad sydkoreansk fas 1b/2-studie (n=43) var OS 19,3 mån, PFS 8,6 mån och ORR 77% ¹⁸ . I interimanalys av globala fas 3-studien Keynote-811 var ORR 74% vs 52%, CR 11 vs 3%. Ännu inga överlevnadsdata ¹⁹ .	Otillräcklig	Lovande resultat. Överlevnadsdata från Keynote-811 bör inväntas. FDA har godkänt behandlingen. Raden identisk med ventrikelcancer 3p.
3	Palliativ medicinsk behandling i 2a linjen	Gefi singel	I en PRCT (N=450) gav Gefi en tendens till längre PFS och OS jmf med placebo, HR 0,8 resp 0,9 ²⁰ .	Otillräcklig	Ca 75% av patienterna hade adenocarcinom och ca 20% tumör i gastroesofageala övergången.

Tabell 6. Esofagus cancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
4a	Palliativ 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 OS _{12mån} på 40% ²¹ .	Otillräcklig	Majoriteten (78%) hade skivepitelcancer. 87% hade fått minst 2 tidigare behandlingslinjer. Lovande resultat men behöver konfirmeras i större studie.
4b	Palliativ behandling i 2a linjen vid PD-L1-positiv sjukdom	Pembro singel	En randomiserad fas 3-studie, Keynote-181 (n=628, varav 401 skivepitelcancer och 227 adenocarcinom) jämfördes Pembro med kemo (pakli eller doce eller irino). I hela studien sågs ingen OS-skillnad mellan armarna. Vid PD-L1 CPS _{≥10} (n=222) gav Pembro bättre OS (9,3 vs 6,7 mån, HR 0,69), bättre ORR (22% vs 6%) och bättre PFS jmf med kemo ²² .	Otillräcklig	Subgruppsanalys pekar på att nyttan ofta finns vid CPS _{≥10} , skivepitelcancer och i asiatisk population.
4c	Palliativ behandling i 2a linjen efter KCT vid skivepitelcancer	Nivo singel	I randomiserad fas 3-studie, Attraction-3 (n=419) sågs bättre OS (10,9 vs 8,4 mån, HR 0,77, p=0,019) och mindre grad 3-4 tox (18% vs 63%) med Pembro jmf med kemo (Pakli eller docetaxel). ORR var likvärdiga (20% vs 21%) men responsdurationen var längre i Nivo-armen (6,9 mån vs 3,9 mån) ²³ . Subgruppsanalyser antyder större nytta vid tumörcells PD-L1 $\geq 1\%$ (HR 0,69 vs 0,84). PD-L1 CPS ej rapporterat.	Måttlig	Huvudsakligen (96%) asiatiska patienter. Det hade varit av värde att konfirmera resultaten i en västerländsk population. EMA-godkänt och NT-rådets rekommendation är att nivolumab kan användas.

Tabell 6. Esofagus cancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
4d	Palliativ behandling i 2a linjen efter KCT vid skivepitelcancer	Tisl singel	I den randomiserade fas 3-studien RATIONALE 302 (n=512, asiatisk pop 79%, västerländsk pop 21%) gav Tisl jämfört med kemoterapi (Pacli, Doce eller Irino) förlängd OS (8,6 mån vs 6,3 mån, HR 0,70), bättre ORR (20% vs 10%) och längre responsduration (7,1 mån vs 4,0 mån) men ej förbättrad PFS (1,6 mån vs 2,1 mån, HR 0,83). För de ca 30% med PD-L1 CPS \geq 10 var OS 10,3 mån vs 6,8 mån. Subgruppsanalys pekar på större nytta i västerländsk population (HR 0,55 vs 0,73) och vid PD-L1 CPS \geq 10 (HR 0,53 vs 0,85) ²⁴ .	Måttlig	Läkemedlet ej tillgängligt. Indirekt stöd för rad 4c vid denna terapisituation vad gäller PD-1-hämmare på västerländsk population.

Referenser (esofagus cancer)

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* 14:627-637, 2013
2. Ilson DH, Moughan J: RTOG 0436: a phase III trial evaluating the addition of cetuximab to paclitaxel, cisplatin, and radiation for patients with esophageal cancer treated without surgery. *J Clin Oncol* 32:A4007, 2014
3. Safran H, Winter KA, Wigle DA, et al: Trastuzumab with trimodality treatment for esophageal adenocarcinoma with HER2 overexpression: NRG Oncology/RTOG 1010. *Journal of Clinical Oncology* 38:4500-4500, 2020
4. Hofheinz RD, Haag GM, Ettrich TJ, et al: Perioperative trastuzumab and pertuzumab in combination with FLOT versus FLOT alone for HER2-positive resectable esophagogastric adenocarcinoma: Final results of the PETRARCA multicenter randomized phase II trial of the AIO. *Journal of Clinical Oncology* 38:4502-4502, 2020
5. Moehler M, Ajani JA, Kuzdzal J, et al: 1381P Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer (EC/GEJC) following neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT): 14-month follow-up of CheckMate 577. *Annals of Oncology* 32:S1045-S1046, 2021
6. 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* 14:481-489, 2013
7. 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* 27:2196-2203, 2016
8. Enzinger PC, Jackson McCleary N, Zheng H, et al: Multicenter double-blind randomized phase II: Folfox + ziv-aflibercept/placebo for patients with chemo-naive metastatic esophagogastric adenocarcinoma (MEGA). *J Clin Oncol* 34:A4, 2016
9. Hecht JR, Bang Y-J, Qin S, et al: Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal or gastroesophageal adenocarcinoma; TRIO-013/LOGiC - a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 34:443-451, 2016

10. Lorenzen S, Schuster T, Porschen R, et al: Cetuximab plus cisplatin-5-fluorouracil versus cisplatin-5-fluorouracil alone in first-line metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus: a randomized phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol* 20:1667-73, 2009
11. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al: First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* 398:27-40, 2021
12. Boku N, Ryu MH, Oh D, et al: Nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with previously untreated advanced or recurrent gastric/gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: ATTRACTION-4 (ONO-4538-37) study. *Annals of Oncology* 31, 2020
13. Sun J-M, Shen L, Shah MA, et al: Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet (British edition)* 398:759-771, 2021
14. Tabernero J, Van Cutsem E, Bang Y-J, et al: Pembrolizumab with or without chemotherapy versus chemotherapy for advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma: The phase III KEYNOTE-062 study. *J Clin Oncol* 37:LBA4007-LBA4007, 2019
15. Chau I, Doki Y, Ajani JA, et al: Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) or NIVO plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): First results of the CheckMate 648 study. *Journal of Clinical Oncology* 39:LBA4001-LBA4001, 2021
16. Janjigian YYA, J.A.; Moehler, M.; Garrido, M.; Gallardo, C.; Shen L.; Yamaguchi K.; Wyrwicz L.; Skoczylas T.; Bragagnoli A.; Liu T.; Tehfe M.; Elimova E.; Li M.; Poulart V.; Lei M.; Kondo K.; Shitara K.: Nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (Chemo) or ipilimumab (IPI) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): CheckMate 649 study. *Annals of Oncology* 32, 2021
17. Janjigian YY, Maron SB, Chatila WK, et al: First-line pembrolizumab and trastuzumab in HER2-positive oesophageal, gastric, or gastro-oesophageal junction cancer: an open-label, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 21:821-831, 2020
18. Rha SY, Lee C-k, Kim HS, et al: A multi-institutional phase Ib/II trial of first-line triplet regimen (Pembrolizumab, Trastuzumab, Chemotherapy) for HER2-positive advanced gastric and gastroesophageal junction cancer (PANTHERA Trial): Molecular profiling and clinical update. *Journal of Clinical Oncology* 39:218-218, 2021
19. Janjigian YY, Kawazoe A, Yanez PE, et al: Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2+ metastatic gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: Initial findings of the global phase 3 KEYNOTE-811 study. *Journal of Clinical Oncology* 39:4013-4013, 2021
20. Dutton SJ, Ferry DR: Gefitinib for oesophageal cancer progressing after chemotherapy (COG): a phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet Oncol* 15:894-904, 2014
21. 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* 36:61-67, 2018
22. Kojima T, Shah MA, Muro K, et al: Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 0:JCO.20.01888
23. Kato K, Cho BC, Takahashi M, et al: Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2019
24. Shen L, Kato K, Kim S-B, et al: RATIONALE 302: Randomized, phase 3 study of tislelizumab versus chemotherapy as second-line treatment for advanced unresectable/metastatic esophageal squamous cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 39:4012-4012, 2021

Ventrikelcancer

Tabell 7. Ventrikelcancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
1a	Perioperativ EOX	Tillägg av Pani	I en randomiserad fas 2 studie (n=171) medförde Panitillägget inte bättre tumörminskning eller resultat av kirurgin ¹ .	Saknas	
1b	Perioperativ ECX	Tillägg av Beva	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.
1c	Perioperativ FLOT	Tillägg av Ramu	I RAMSES/FLOT7 (n=180) sågs högre andel R0-resektioner (97% vs 83%, p=0,0049) men inte fler "major responses" och något högre toxicitet (G3+ 89% vs 78%) med tillägg av Ramu till preop FLOT ³ .	Otillräcklig	Högre mortalitet i Ramu-armen vid Siewert typ 1, varför inklusion av dessa upphörde under studiens gång. Fler "högrisk-patienter" (fler T4, sämre PS) i Ramu-armen. Ännu inga överlevnadsdata presenterade.
1d	Perioperativ FLOT vid HER2-positiv tumör	Tillägg av Trast och Pertu	I den randomiserade fas 2-studien PETRARCA (n=81) sågs högre pCR-rat (35% vs 12%) och 2-års DFS (70% vs 54%, ns), men mer G3+ diarré (41% vs 5%) och leukopeni (23% vs 13%) med tillägg av Trast+Pertu till perioperativ FLOT ⁴ .	Otillräcklig	Ventrikel 25%, gastroesofageala övergången 75%. Lovande resultat, men liten studie och relativt hög toxicitet. Raden identisk med 1d på esofagus cancer.
2	Operabel VC	Tillägg av TD till adjuvant CT	Inga data	Saknas	
3a	Palliativ behandling med 5FU/Cisp i 1a linjen	Tega istället för 5FU	I en FLAGS-studien (n=1029) var Tega effektmässigt likvärdig med 5FU och hade bättre säkerhetsprofil ⁵ . 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 jmf med 5FU ⁶ .	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.

Tabell 7. Ventrikelcancer

Rad	Terapsituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
3b	Palliativ behandling med 5FU/Cape i kombination med Cisp i 1a 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) ⁷ .	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 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 behandling med fluoropyrimidin /Cisp baserad CT vid HER2 positiv tumör i 1a 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% ⁸ .	Måttlig	Kemoterapin begränsades till 6 cykler medan Trast gavs till progress. Subgruppsanalys visade signifikant effekt endast vid PS ECOG 0-1. I post-hoc analys sågs en större nytta för de med IHC 2+ med FISH+ eller IHC 3+ (OS 16,0 vs 11,8 mån, HR 0,65).
3e	Palliativ behandling med fluoropyrimidin /Cisp/Trast vid HER2 positiv tumör i 1a linjen	Tillägg av Pertu	I JACOB-studien (n=780) förlängdes OS icke-signifikant från 14,2 till 17,5 mån (HR 0,84) med tillägg av Pertu ⁹ .	Otillräcklig	
3f	Palliativ behandling med Capox i 1a linjen vid HER2-positiv tumör	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 ¹⁰ . PFS var 6,0 jmf med 5,4 mån och RR 53 jmf med 39% till fördel för Lapa.	Otillräcklig	Studien inkluderade patienter med adenocarcinom i ventrikel (87%), gastroesofageala övergången eller esofagus. Signifikant överlevnadsvinst sågs i den asiatiska delen av studien och hos patienter < 60 år. Raden identisk med esofagus cancer 2d.

Tabell 7. Ventrikelcancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
3g	Palliativ behandling med Cisp/Cape eller Doce/Oxali 1a 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 ¹¹ En randomiserad fas II studie (n=150) visade ingen tilläggseffekt av Cetu ¹² .	Saknas	
3h	Palliativ behandling med EOX 1a linjen	Tillägg av Pani	I REAL3-studien (n=553) gav Panitillägget signifikant sämre överlevnad; 8,8 vs 11,3 mån (HR 1,37) ¹³ .	Saknas	Adenocarcinom i esofagus (39%), gastroesofageala övergången (31%), ventrikel (30%). Subgruppanalys avseende tumörlokal visade ingen påtaglig skillnad. Raden identisk med esofagus cancer rad 2a.
3i	Palliativ behandling med Cisp/Cape 1a linjen	Tillägg av Sora	I en randomiserad fas 2 studie (n=195) gav Soratillägget ingen förbättring av RR, PFS eller OS ¹⁴ .	Saknas	
3j	Palliativ behandling med platinum-baserad CT i 1a 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 ¹⁵ . 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 ¹⁶ .	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 1a linjen.
3k	Palliativ behandling med Folfox i 1a linjen	Tillägg av Afli	I en randomiserad fas-2 studie (n=64) gav Aflitillägg ingen förbättring av RR, PFS eller OS ¹⁷ .	Saknas	I studien deltog patienter med adenocarcinom i esofagus, gastroesofageala övergången eller ventrikel ungefär lika fördelat.

Tabell 7. Ventrikelcancer

Rad	Terapsituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
3l	Palliativ behandling med EOX i 1a linjen, Claudin 18.2-positiv tumör	Tillägg av Zolb	I FAST-studien (n=161) sågs längre PFS (7,5 vs 5,3 mån, HR 0,44), OS (13 vs 8,4 mån, HR 0,56) och bättre ORR (39 vs 25%) med tillägg av Zolb till EOX utan mer tox ¹⁸ .	Otillräcklig	Lovande men preliminära data. Fas III studier pågår. Läkemedlet ej tillgängligt.
3m	Palliativ behandling med fluoropyrimidin /Oxali i 1a linjen vid icke-HER2-positivt adenocarcinom	Tillägg av Nivo	I CheckMate 649 (n=1581) på huvudsakligen västerländsk (75%) population, med adenocarcinom i ventrikel (70%), gastroesofageala övergången (18%) eller esofagus (12%) sågs vid PD-L1 CPS ≥ 5 förlängd OS på 14,4 vs 11,1 mån (HR 0,71) och förlängd PFS på 7,7 vs 6,0 mån (HR 0,68). För de med PD-L1 CPS <5 sågs ingen skillnad i OS (12,4 mån vs 12,3 mån, HR 0,94) eller PFS (7,5 mån vs 8,2 mån, HR 0,93). Tox grad 3-4 59 vs 44% ¹⁹ . Vid MSI-H (n=44) oavsett PD-L1 CPS var OS 38,7 vs 12,3 mån (HR 0,38). I asiatiska ATTRACTION-4 (n=724) vid adenocarcinom i ventrikel (89%) eller gastroesofageala övergången (11%), oavsett PD-L1 CPS, sågs förlängd PFS (10,5 vs 8,4 mån, HR 0,68) men ingen förlängd OS (17,5 vs 17,2 mån, HR 0,90). I kontrollarmen fick dock 27% immunterapi i 2a linjen ²⁰ .	Måttlig	Potentiell ny standardbehandling för patienter med PS ECOG 0-1 och PD-L1 CPS ≥ 5 eller MSI-H. EMA har godkänt indikationen. Rad identisk med esofaguscancer rad 2f.

Tabell 7. Ventrikelcancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
3n	Palliativ behandling 1a linjen vid PDL1-positiv tumör	Pembro singel	Den tredje kohorten av fas 2-studien Keynote 059 (n=31) inkluderades PD-L1 positiva (CPS \geq 1). ORR var 26%, PFS 3,3 mån och OS 20,7 mån ²¹ . I den 3-armade randomiserade Keynote-062 (n=763) jämfördes Pembro vs Pembro+Cisp/5FU vs Cisp/5FU vid PD-L1 positiv (CPS \geq 1 resp CPS \geq 10) HER-2 neg avancerad ventrikelcancer. Pembro gav noninferior OS än Cisp/5FU vid CPS \geq 1. Vid CPS \geq 10 sågs bättre OS med Pembro än Cisp/5FU (17,4 vs 10,8 mån, HR 0,69) och mindre tox, men sämre PFS (2,9 vs 6,1 mån) och lägre ORR (25% vs 37%) ²² .	Måttlig	Pembro kan vara ett alternativ vid PDL1-positiv tumör, fr.a. vid CPS \geq 10, till patienter som ej bedöms tåla KCT eller vid liten tumörbörda där ORR är mindre viktig.
3o	Palliativ behandling med Cisp/5FU i 1a linjen	Tillägg av Pembro	I den andra kohorten av fas 2-studien Keynote 059 (n=25) sågs 60% ORR och OS 13,8 mån med Cisp/5FU/Pembro. Bland PD-L1 positiva (CPS \geq 1) var ORR högre än bland PD-L1 negativa (69% vs 38%), men OS var inte bättre ²¹ . I den 3-armade randomiserade Keynote-062 (n=763) visade sig Pembro+Cisp/5FU inte ge bättre OS eller PFS än Cisp/5FU vid PD-L1-positiv tumör ²² .	Saknas	Resultaten skiljer sig från Keynote-590 vid esofagus cancer där tillägg av Pembro till Cisp/5FU gav signifikant förlängd OS vid PD-L1 CPS \geq 10, se esoagus rad 2g ²³

Tabell 7. Ventrikelcancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
3p	Palliativ behandling med 5FU + platina + Trast i 1:a linjen vid HER2-pos adenocarcinom	Tillägg av Pembro	I en enarmad amerikansk fas 2-studie (n=37) var OS 27,3 mån, PFS 13,0 mån och ORR 91% ²⁴ . I en enarmad sydkoreansk fas 1b/2-studie (n=43) var OS 19,3 mån, PFS 8,6 mån och ORR 77% ²⁵ . I interimanalys av globala fas 3-studien Keynote-811 (n=264) var ORR 74% vs 52%, CR 11% vs 3%. Ännu inga överlevnadsdata ²⁶ .	Otillräcklig	Lovande resultat. Överlevnadsdata från Keynote-811 bör inväntas. FDA har godkänt behandlingen. Raden identisk med esofagus cancer 2j.
3q	Palliativ behandling med mFOLFOX6 i 1a linjen vid HER2-neg och FGFR2b-pos adenocarcinom	Tillägg av Bema	I den randomiserade fas 2-studien FIGHT (n=155) vid adenocarcinom i ventrikel eller gastroesofageala övergången) sågs förlängd OS på 19,2 mån vs 13,5 mån (HR 0,60). För patienter med $\geq 10\%$ FGFR2b _{pos} -tumörceller (ca 60%) var OS 25,4 vs 11,1 mån (HR 0,41). Hornhinne biverkningar 67% vs 10% ²⁷ .	Måttlig	Ca 30% av HER2-neg tumörer uttrycker FGFR2b. Lovande men preliminära data. Fas 3-studier är på gång. Läkemedlet ej tillgängligt.
3r	Palliativ behandling i 1a linjen vid adenocarcinom	Ipi + Nivo	I trearmade CheckMate 649 sågs i jämförelsen mellan Nivo + Ipi vs fluoropyrimidin + Oxali vid PD-L1 CPS ≥ 5 ingen skillnad i OS (11,2 vs 11,6 mån, HR 0,89) men sämre PFS (2,8 vs 6,3 mån, HR 1,42). Vid MSI-H (n=21) oavsett PD-L1 CPS var OS NR vs 10,0 mån (HR 0,28) ²⁸ .	Otillräcklig	Ipi + Nivo tänkbart vid MSI-H. Raden identisk med esofagus cancer 2j.
3s	Palliativ fluoropyrimidin + Oxali i 1a linjen med minst stabil sjukdom efter 12 v	Underhåll med Avel	I fas 3-studien JAVELIN Gastric 100 som jämförde underhållsbehandling med Avel med fortsatt induktionskemo sågs inga signifikanta skillnader i OS eller PFS, ej heller vid PD-L1 positivitet eller högt PD-L1 CPS. Ingen skillnad i AE men färre grad ≥ 3 TRAE (13 vs 33%) med Avel ²⁹ .	Otillräcklig	

Tabell 7. Ventrikelcancer

Rad	Terapsituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
4b	Palliativ behandling med Doce efter progress på 1a 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% ³⁰ . OS var 6,6 vs 8,0 mån (HR 0,94).	Otillräcklig	
4c	Palliativ behandling efter progress på 1a linjens CT	Ramu singeldrog	I REGARD-studien (n=355) gav Ramu jmf med endast understödjande behandling en signifikant OS förlängning; 5,2 vs 3,8 mån (HR=0,78) ³¹ . 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 2a linjens kemoterapi. Biverkningsprofilen för Ramu singel är gynnsam.
4d	Palliativ behandling med Pacli efter progress på ≥ 1a linjens CT vid HER2-pos 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 IHC 3+ (n=101) var OS signifikant längre; 14 vs 7,6 mån (HR 0,59) ³² .	Otillräcklig	Flertalet patienter hade inte tidigare behandlats med Trast. Resultaten i gruppen IHC3+ är lovande men behöver konfirmeras med inklusion även av västerländska patienter.
4e	Palliativ behandling med Cape efter progress på ≥ 1a linjens CT vid HER2-pos 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) ³³ .	Otillräcklig	7 patienter hade primärtumör i esofagus.
4f	Palliativ behandling med Pacli efter progress på 1a 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) ³⁴ . PFS förlängdes inte signifikant.	Otillräcklig	Lovande data som behöver bekräftas. Effekten syntes större hos patienter med lågt ATM uttryck.
4g	Palliativ behandling med Pacli efter progress på 1a 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) ³⁵ .	Saknas	

Tabell 7. Ventrikelcancer

Rad	Terapsituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
4h	Palliativ behandling efter progress på första - 2a linjens CT	Evero singeldrog	I en PRCT (n=656) gav Evero ingen signifikant OS förlängning jmf med BSC (HR 0,90) men däremot förlängd PFS (HR 0,66) ³⁶ .	Otillräcklig	Viss effekt ser ut att finnas men mer övertygande sådan finns för CT.
4i	Palliativ behandling efter progress på ≥ 1a linjens CT	Rego singel	I en PRCT INTEGRATE (n=152) förlängde Regora PFS från 0,9 till 2,6 mån (HR 0,40) ³⁷ . 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 behandling efter progress på standard-behandlingar	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) ³⁸ .	Otillräcklig	Lovande data från asiatisk studie som behöver bekräftas. Läkemedlet är ännu inte godkänt och tillgängligt.
5b	Palliativ behandling efter progress på 1a 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 jmf med Pacli vid PD-L1 CPS _≥ 1. OS _{12mån} var bättre i Pembro-armen (40% vs 27%). PFS var sämre i Pembro-armen (1,5 vs 4,1 mån, HR 1,27) ³⁹ . I en subgruppsanalys på ECOG 0 sågs signifikant längre OS i Pembro-armen (12,3 vs 9,3 mån, HR 0,69). I post-hoc analys på de med PD-L1 CPS>10 sågs icke-signifikant förlängd OS med pembro (10,4 vs 8,0 mån, HR 0,64) I den första kohorten av fas 2-studien Keynote-059 (n=259) sågs 12% ORR, PFS 2 mån och OS 5,6 mån. ORR var bättre vid PD-L1 positiva (CPS _≥ 1) än PD-L1 negativa tumörer (16% vs 6%) ⁴⁰ .	Otillräcklig	Ännu inte övertygande vinster med Pembro i denna situation. Bättre prediktiva markörer önskvärda.

Tabell 7. Ventrikelcancer

Rad	Terapsituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
5c	Palliativ 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 ⁴¹ .	Otillräcklig	Syftet med denna studie var att identifiera prediktiva biomarkörer. Imponerande effekter i hårt selekterade subgrupper.
5d	Palliativ behandling efter progress på minst en behandlingslinje	Pembro singel vid MSI-tumör	Av totalt 86 pat med MSI-tumörer hade 5 pat evaluerbar gastroesophageal cancer, varav 3 (60%) responderade ⁴² .	Måttlig	PD-1-hämmare av MSI-tumörer godkänt av FDA, baserat på liknande effekter vid andra MSI-tumörer. MSI förekommer bara i enstaka % av pat med spridd ventrikelcancer. Effekten av PD-1-hämmare till dessa pat förefaller god (se även rad 5c), men resultaten skulle behöva bekräftas i större studier.
5e	Palliativ behandling efter progress på standardbehandlingar	Nivo singel	Bland 59 utvärderade patienter i Checkmate0-32 studien var RR 12% ⁴³ . I Attraction-2 (n=493) var OS signifikant längre med Nivo jmf med placebo, 5,3 vs 4,1 mån (HR 0,63). OS _{12mån} var också signifikant bättre med Nivo jmf med placebo (26% vs 11%). RR var 11 vs 0% ⁴⁴ .	Otillräcklig	Antitumoral effekter ses. PD-L1 uttryck gav ingen prediktiv information. Studien gjord på asiatisk population, data behöver bekräftas i västerländsk population.
5f	Palliativ behandling efter progress på standardbehandlingar	Ramu + Pembro	I en doseskalering fas 1 studie (n=40) var RR 8% och PFS 2,1 mån ⁴⁵ .	Saknas	
5g	Palliativ behandling med Pacli efter progress på 1a linjens CT	Tillägg av Napa	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 jmf med Pacli + placebo ⁴⁶ .	Otillräcklig	Studien hittills negativ. Biomarkörstudier pågår för att undersöka om uttrycket av STAT3 (target för Napa) predikterar effekten av Napa.

Tabell 7. Ventrikelcancer

Rad	Terapsituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
5h	Palliativ behandling efter 1a linjens CT	Ipi 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 jmf med BSC på pat som uppnått minst SD på 1a linjens CT ⁴⁷ .	Saknas	I studien inkluderades patienter med cancer i ventrikel och gastroesofagala övergången.
5i	Palliativ behandling efter progress på standard-behandlingar	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 jmf med BSC ⁴⁸ .	Måttlig	Måttliga biverkningar. Acceptabel effektnivå med tanke på tungt förbehandlade patienter.
5j	Palliativ behandling efter progress på minst 2 linjer, HER2-pos tumör	T-DXd singel	En randomiserad asiatisk fas 2-studie (n=187) med T-DXd vs kemo visade ORR 51 vs 14% och OS 12,5 vs 8,4 mån (HR 0,59). 10% fick pneumonit i experimentarmen ⁴⁹ .	Otillräcklig	Imponerande effektdata. Resultaten behöver konfirmeras i en västerländsk population.
5k	Palliativ behandling efter progress på 1a linjen med trastuzumab, HER2-pos tumör	T-DXd singel	I en enarmad västerländsk fas 2-studie (n=79) sågs ORR 38% och PFS 5,5 mån ⁵⁰ .	Otillräcklig	Global fas 3-studie pågår.
5l	Palliativ behandling efter svikt på en eller flera linjer, Claudin 18.2-pos tumör	Claudin 18.2 CAR-T	I en kinesisk fas 1-studie (n=28) presenterad på ESMO 2021 sågs ORR > 50% ⁵¹ .	Otillräcklig	Första resultaten med CAR-T vid denna diagnos.

Referenser (ventrikelcancer)

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 33:A104, 2015
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:A2201, 2015

3. Al-Batran S-E, Hofheinz RD, Schmalenberg H, et al: Perioperative ramucirumab in combination with FLOT versus FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma (RAMSES/FLOT7): Results of the phase II-portion—A multicenter, randomized phase II/III trial of the German AIO and Italian GOIM. *Journal of Clinical Oncology* 38:4501-4501, 2020
4. Hofheinz RD, Haag GM, Ettrich TJ, et al: Perioperative trastuzumab and pertuzumab in combination with FLOT versus FLOT alone for HER2-positive resectable esophagogastric adenocarcinoma: Final results of the PETRARCA multicenter randomized phase II trial of the AIO. *Journal of Clinical Oncology* 38:4502-4502, 2020
5. Ajani JA, Buyse M, Lichinitser M, et al: Combination of cisplatin/S-1 in the treatment of patients with advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma: results of noninferiority and safety analyses compared with cisplatin/5-fluorouracil in the first-line advanced gastric cancer study. *Eur J Cancer* 49:3616-3624, 2013
6. 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* 28:2142-2148, 2017
7. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, et al: Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 29:3968-76, 2011
8. Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al: Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3 open-label randomised controlled trial. *Lancet* 376:687-697, 2010
9. Taberner J, Hoff PM, Shen L, et al: Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *The Lancet Oncology* 19:1372-1384, 2018
10. Hecht JR, Bang Y-J, Qin S, et al: Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal or gastroesophageal adenocarcinoma; TRIO-013/LOGiC - a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 34:443-451, 2016
11. Lordick F, Y.K K: Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14:490-499, 2013
12. Richards D, kocs DM: Results of docetaxel plus oxaliplatin (DOCOX) ± cetuximab in patients with metastatic gastric and/or gastroesophageal junction adenocarcinoma: results of a randomised phase 2 study *Eur J Cancer* 49:2823-2831, 2013
13. 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* 14:481-489, 2013
14. Kang Y, Lee K: Randomized phase II study of capecitabine and cisplatin with or without sorafenib in patients with metastatic gastric cancer: STARGATE study. *Proc of ESMO 2014*:6150, 2014
15. Yoon HH, Bendell JC, Braithel FS, et al: Ramucirumab combined with FOLFOX as front-line therapy for advanced esophageal, gastroesophageal junction or gastric adenocarcinoma: a randomised, double-blind, multicenter phase II trial. *Ann Oncol* 27:2196-2203, 2016
16. 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. *J Clin Oncol* 36:5-5, 2018
17. Enzinger PC, Jackson McCleary N, Zheng H, et al: Multicenter double-blind randomized phase II: Folfox + ziv-aflibercept/placebo for patients with chemo-naive metastatic esophagogastric adenocarcinoma (MEGA). *J Clin Oncol* 34:A4, 2016
18. Sahin U, Tureci Ö, Manikhas GM, et al: Zolbetuximab combined with EOX as first-line therapy in advanced CLDN18.2+ gastric (G) and gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma: Updated results from the FAST trial. *Journal of Clinical Oncology* 37:16-16, 2019
19. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al: First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* 398:27-40, 2021
20. Boku N, Yamaguchi K, Muro K, et al: 1444P Real-world nivolumab safety data from 650 patients with unresectable advanced or recurrent gastric cancer that had progressed after cancer chemotherapy: Summary of post-marketing surveillance in Japan. *Annals of Oncology* 31:S908-S909, 2020
21. Bang YJ, Kang YK, Catenacci DV, et al: Pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy as first-line therapy for patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the phase II nonrandomized KEYNOTE-059 study. *Gastric Cancer* 22:828-837, 2019

22. Tabernero J, Van Cutsem E, Bang Y-J, et al: Pembrolizumab with or without chemotherapy versus chemotherapy for advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma: The phase III KEYNOTE-062 study. *J Clin Oncol* 37:LBA4007-LBA4007, 2019
23. Sun J-M, Shen L, Shah MA, et al: Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet (British edition)* 398:759-771, 2021
24. Janjigian YY, Maron SB, Chatila WK, et al: First-line pembrolizumab and trastuzumab in HER2-positive oesophageal, gastric, or gastro-oesophageal junction cancer: an open-label, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 21:821-831, 2020
25. Rha SY, Lee C-k, Kim HS, et al: A multi-institutional phase Ib/II trial of first-line triplet regimen (Pembrolizumab, Trastuzumab, Chemotherapy) for HER2-positive advanced gastric and gastroesophageal junction cancer (PANTHERA Trial): Molecular profiling and clinical update. *Journal of Clinical Oncology* 39:218-218, 2021
26. Janjigian YY, Kawazoe A, Yanez PE, et al: Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2+ metastatic gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: Initial findings of the global phase 3 KEYNOTE-811 study. *Journal of Clinical Oncology* 39:4013-4013, 2021
27. Catenacci DVT, Kang Y-K, Saeed A, et al: FIGHT: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study of bemarituzumab (bema) combined with modified FOLFOX6 in 1L FGFR2b+ advanced gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma (GC). *Journal of Clinical Oncology* 39:4010-4010, 2021
28. Janjigian YYA, J.A.; Moehler, M.; Garrido, M.; Gallardo, C.; Shen L.; Yamaguchi K.; Wyrwicz L.; Skoczylas T.; Bragagnoli A.; Liu T.; Tehfe M.; Elimova E.; Li M.; Poulart V.; Lei M.; Kondo K.; Shitara K.: Nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (Chemo) or ipilimumab (IPI) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): CheckMate 649 study. *Annals of Oncology* 32, 2021
29. Moehler M, Dvorkin M, Boku N, et al: Phase III Trial of Avelumab Maintenance After First-Line Induction Chemotherapy Versus Continuation of Chemotherapy in Patients With Gastric Cancers: Results From JAVELIN Gastric 100. *Journal of Clinical Oncology* 39:966-977, 2021
30. Yi J, Lee J, Lee J, et al: Randomised phase II trial of docetaxel and sunitinib in patients with metastatic gastric cancer who wer previouslu treated with fluoropyrimidine and platinum. *Br J Cancer* 106:1469-1474, 2012
31. Fuchs CS, Tomasek J: Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 383:31-39, 2014
32. Satoh T, Xu R-H: Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN - a randomized , phase III study. *J Clin Oncol* 32:2039-2049, 2014
33. Lorenzen S, Knorrenschild JR, Haag G-M, et al: Lapatinib versus lapatinib plus capecitabine as second-line treatment in human epidermal growth factor receptor 2-amplified metastatic gastro-oesophageal cancer: a randomised phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Eur J Cancer* 51:569-576, 2015
34. Bang Y-J, Im S, Lee K-W, et al: Randomized double-blind phase II trial with prospective classification by ATM protein level to evaluate the effiacy and tolerability of olaparib plus paclitaxel in patients with recurrent or metastatic gastric cancer. *J Clin Oncol* 33:3858-3865, 2015
35. Al-Batran S, Knorrenschild JR, Pauligk C, et al: A randomized double-blind multicenter phase III study evaluating paclitaxel with and without RAD001 in patients with gastric cancer who have progressed after therapy with a fluoropyrimidine/platinum containing regimen (RADPAC). *J Clin Oncol* 35:A4, 2017
36. Ohtsu A, Ajani JA, Bai Y-X, et al: Everolimus for previously treated advanced gastric cancer: results of the randomized double-blind phase III GRANITE-1 study. *J Clin Oncol* 31:3935-43, 2013
37. Pavlakis N, Sjoquist KM, Martin A, et al: Regorafenib for the treatment of advanced gastric cancer (INTEGRATE): a multinational placebo-controlled phase II trial. *J Clin Oncol* 34:2728-2735, 2016
38. Li J, Qin S, Xu J, et al: Randomized double-blind placebo-controlled phase III trial of apatinib in patients wiht chemotherapy-refractory advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *J Clin Oncol* 34:1448-1454, 2016
39. 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* 392:123-133, 2018
40. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, et al: Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol* 4:e180013, 2018

41. Kim ST, Cristescu R, Bass AJ, et al: Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer. *Nat Med* 24:1449-1458, 2018
42. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al: Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 357:409-413, 2017
43. Le DT, Bendell JC, Calvo E, et al: Safety and activity of nivolumab monotherapy an advanced and metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: results from the Checkmate-032 study. *J Clin Oncol* 34:A6, 2016
44. Kang YK, Satoh T, Ryu M-H, et al: Nivolumab as salvage treatment after second or later-line chemotherapy for advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer: a double-blind randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 35:A2, 2017
45. 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 1 study of ramucirumab plus pembrolizumab. *J Clin Oncol* 35:102, 2017
46. 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. *J Clin Oncol* 36:4010-, 2018
47. 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* 23:5671-5678, 2017
48. 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). *Ann Oncol* 29:mdy208.001-mdy208.001, 2018
49. Shitara K, Bang Y-J, Iwasa S, et al: Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *New England Journal of Medicine* 382:2419-2430, 2020
50. Van Cutsem E; Bartolomeo MDS, E; Chau, I; H. Park, S. Siena, S. Lonardi, Z.A. Wainberg, J.A. Ajani, J. Chao, J. Seraj, Y. Kawaguchi, A. Qin, J. Singh, G. Meinhardt, G. Ku: Primary analysis of a phase II single-arm trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in western patients (Pts) with HER2-positive (HER2+) unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction (GEJ) cancer who progressed on or after a trastuzumab-containing regimen. *Annals of Oncology* 32, 2021
51. Qi C, Qin Y, Liu D, et al: 1372O CLDN 18.2-targeted CAR-T cell therapy in patients with cancers of the digestive system. *Annals of Oncology* 32:S1040, 2021

Analcancer

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	Nivo 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 antal tidigare behandlingslinjer var i median 2. Explorativ substudie visade högre andel PD-1/PD-L1-positiva celler hos responders.

Tabell 8. Analcancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
2c	Palliativ medicinsk behandling vid avancerad sjukdom och progress på standardterapi	Pembro singel	I en multicohort fas 1b-studie, Keynote-028, (n=43) med PD-L1-positiva (>1%) tumörer var RR 17% och median PFS 3,0 mån och OS 9,3 mån ¹⁰ . I en poolad analys av Keynote-028 och Keynote-158 (n=137) var RR vid PD-L1 positiv tumör 14% och 3% vid PD-L1 negativ tumör. Bland responders hade 85% en responsduration på >2 år ¹¹ .	Otillräcklig	Lovande data som behöver bekräftas i randomiserad studie. Majoriteten hade fått ≥2 tidigare behandlingslinjer. Bättre responsmarkörer behövs för att identifiera den lilla andel som har god nytta av behandlingen.

Referenser (analcancer)

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* 30:A4030, 2012
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* 119:2973-2980, 2013
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* 24:2834-2838, 2013
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* 32:A4034, 2014
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* 51:2440-2446, 2015
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* 5:428-433, 2012
7. Saif MW, Kontny E: The role of EGFR inhibitors in the treatment of metastatic anal canal carcinoma: a case series. *J Oncol ID* 125467, 2011
8. Rogers JE, Eng C: Cetuximab in refractory squamous cell carcinoma of the anal canal. *J Gastrointest Canc* 45:S198-S200, 2014
9. Morris VK, Ciombor KK, Salem ME, et al: NCI9673: a multi-institutional eTCTN phase II study of nivolumab in refractory metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. *J Clin Oncol* 34:A3503, 2016
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* 28:1036-1041, 2017
11. Marabelle A, Cassier PA, Fakih M, et al: Pembrolizumab for previously treated advanced anal squamous cell carcinoma: Pooled results from the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 studies. *Journal of Clinical Oncology* 38:4020-4020, 2020

Hepatoceullär cancer

Tabell 9. Hepatocellulär cancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
1a	Adjuvant behandling efter resektion eller ablation	Sora	I STORM-studien (n=1 114) var DFS lika för Sora och placebo ¹ .	Saknas	
1b	Adjuvant behandling efter resektion	TACE +/- Lenva	En icke-randomiserad prospektiv studie av patienter med hög återfallsrisk (n=90) visade en bättre DFS vid adjuvant behandling med TACE och Lenva jmf med enbart TACE (12 vs 8 mån, HR 0,5; 95% KI 0,3-1,0) ² .	Otillräcklig	Huvudsakligen HCC med HBV-bakgrund. Effekt av enbart TACE oklar.
2	TACE vid icke-resektabel sjukdom	Tillägg Sora	PRCT (n=156) med randomisering mellan TACE eller TACE och Sora givet 3 v före samt konkomittant med TACE. Tillägg av Sora gav signifikant längre PFS men ingen skillnad sågs i OS: PFS 25,2 mån vs 13,5 mån (HR 0,59, p=0,006), OS 36,2 mån vs 30,8 mån (HR 0,86, p=0,4) ³ .	Otillräcklig	En större andel av patienterna som enbart fick TACE fick ytterligare behandling efter studien (76,3% vs 58,8%). Detta kan ha påverkat OS.
3a	Palliativ behandling vid avancerad sjukdom 1a linjen	Sora singel	SHARP-studien visade signifikant förlängd OS; 7,9 mån för placebo mot 10,7 mån för Sora ⁴ . OS vinst om ca 2 mån visad i ytterligare en studie ⁵ .	Måttlig	I stort sett alla patienter hade KPS 0 eller 1 och god leverfunktion (Child-Pugh A) varför användningen bör begränsas till sådana patienter ⁶ i väntan på resultat från en pågående PRCT i Child-Pugh B patienter. Subgruppsanalys visar bevarad effekt utom möjligen vid hepatit B genes ⁷ .
3b	Palliativ behandling vid avancerad sjukdom 1a linjen	Suni singel	I en PRCT var OS för Suni signifikant kortare än för Sora; 7,9 vs 10,2 mån (HR 1,30). PFS var lika ⁸ .	Saknas	Suni tenderade också att vara mer toxiskt.

Tabell 9. Hepatocellulär cancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
3c	Palliativ behandling vid avancerad sjukdom 1a linjen	Beva + Erlo	I en randomiserad fas 2 studie (n=95) var kombinationen likvärdig med Sora ⁹ .	Otillräcklig	Studien är liten och tillåter inte slutsatsen att kombinationen är likvärdig med standard-behandlingen.
3d	Palliativ behandling vid avancerad sjukdom 1a linjen	Sora + Erlo	I SEARCH-studien (n=720) var OS i Erlogruppen 9,5 mån vs 8,5 mån för Sora enbart (HR 0,93) ¹⁰ . PFS var något kortare för Erlogruppen.	Otillräcklig	
3e	Palliativ behandling vid avancerad sjukdom 1a linjen	Sora + TACE	I två PRCT (n=307 resp n=294) sågs ingen tilläggseffekt av Sora ^{11,12} . I TACTICS-studien (n=156) sågs däremot signifikant förbättrad PFS (25,2 vs 13,5 mån, HR 0,59) med TACE+Sora jmf med enbart TACE. OS-data ännu ej presenterade ¹³ .	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.
3f	Palliativ behandling vid avancerad sjukdom 1a linjen	Sora + 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 ¹⁴ .	Saknas	
3g	Palliativ behandling vid avancerad sjukdom 1a linjen	Ninte singel	I en sammanlagd analys av 2 PRCT (n=188) var Ninte effektmässigt lika med Sora ¹⁵ .	Otillräcklig	Ninte kan ha fördelar när det gäller biverkningar.
3h	Palliativ behandling vid avancerad sjukdom 1a linjen	Beva singel	I en liten fas-2 studie (n=46) var RR 13% och median OS 12,4 mån ¹⁶ .	Otillräcklig	
3i	Palliativ behandling vid avancerad sjukdom 1a linjen	Lenva singel	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 jmf med Sora. Toxiciteten var likvärdig ¹⁷ .	Måttlig	Studien visade att Lenva var non-inferior jmf med Sora. Med bättre ORR och PFS kan Lenva bli ett alternativ till Sora som 1a linjens behandling av HCC.

Tabell 9. Hepatocellulär cancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
3j	Palliativ behandling vid avancerad sjukdom 1a linjen	Nivo singel	I den randomiserade Checkmate 459 (n=743) sågs bättre OS (16,4 vs 14,7 mån, HR 0,84, p=0,04), bättre ORR (15% vs 7%) och mindre grad 3/4 toxicitet (22% vs 49%) med Nivo jmf med Sora ^{18,19} .	Måttlig	Studien hittills formellt negativ, uppfyllde inte prespecificerat statistiskt krav på superiority för Nivo. Dock bedöms att studiedata räcker för slutsatsen att Nivo är minst likvärdig med Sora och därmed ett alternativ i 1a linjen.
3k	Palliativ medicinsk behandling vid avancerad sjukdom 1a linjen	Pembro singel	I enarmade Keynote-224 studien (n=51) sågs en ORR på 16% men inga CR. Median PFS 4 mån, median OS 17 mån. PFS _{24 mån} 15% och OS _{24 mån} 34% ²⁰ .	Otillräcklig	Kontrollarm saknades i studien. Resultaten är jämförbara resultat från studier med andra PD-1-antikroppar.
3l	Palliativ behandling vid avancerad sjukdom 1a linjen	Dona singel	I en kinesisk PRCT (n=668) sågs bättre OS (12,1 vs 10,3 mån, HR 0,84) och något färre grad 3+ biverkningar (57% vs 68%, p=0,008) med Dona jmf Sora. Ingen skillnad i ORR eller PFS ²¹ .	Otillräcklig	Enbart asiatiska patienter, oklart hur effekten är i västerländsk population.
3m	Palliativ behandling vid avancerad sjukdom 1a linjen	Atezo + Bev	IMbrave150, en open-label fas III-studie (n=336, randomisering 2:1) visade bättre median OS (19,2 vs 13,2 mån, HR 0,58) och PFS (6,9 vs 4,3 mån, HR 0,65), ORR (27% vs 12%) med Atezo/Bev jmf med Sora. Grad 3-4 tox var likvärdig ^{22,23} .	Måttlig	FDA och EMA har godkänt indikationen. NT-rådet rekommenderar behandlingen.
3n	Palliativ behandling vid avancerad sjukdom 1a linjen	Lenva + Pembro	Fas Ib-studie (n=104) visade mycket bra antitumoral aktivitet mot icke-resektabel HCC med en ORR 36-46% beroende på utvärderingsalgoritmen samt ett flertal CR. DCR 86-88%, median PFS 8,2-9,3 mån ²⁴ .	Otillräcklig	En fas-III studie av Lenva + Pembro vs Lenva som 1a linjens behandling vid icke-resektabel HCC är pågående (NCT03713593).
3o	Palliativ behandling vid avancerad sjukdom 1a linjen	Rego + Pembro	Fas Ib-studie (n=29). PR 30%, SD 61%. I studien hade 59% respektive 31% av patienterna Rego/Pembro-relaterade AE CTCAE grad 3 eller 4 ²⁵ .	Otillräcklig	Child-Pugh A 100%; ECOG status 0/1: 72%/respektive 28%.

Tabell 9. Hepatocellulär cancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
4a	Palliativ behandling vid avancerad sjukdom 2a linjen, efter svikt på Sora	Evero singel	I EVOLVE-1 studien (n=546) var OS och PFS närmast identiska ²⁶ .	Saknas	
4b	Palliativ behandling vid avancerad sjukdom 2a linjen, efter svikt på Sora	Rego singel	I RESOURCE-studien(n=573) var OS signifikant längre för Rego vs placebo, 10,6 vs 7,8 mån (HR 0,63) ²⁷ .	Måttlig	I stort sett samtliga patienter hade leverfunktionsstatus Child-Pugh A och subgruppanalys antyder att effekten är bäst för patienter med WHO 0.
4c	Palliativ behandling vid avancerad sjukdom 2a linjen, vid AFP ≥ 400, efter svikt på Sora	Ramu singel	I REACH2-studien ²⁸ (n=292) gav Ramu signifikant bättre OS jmf 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 ²⁹ , på oselekerade patienter (n=565), sågs en icke-signifikant OS-förlängning med Ramu jmf med placebo, men subgruppsanalys visade bättre effekt vid baseline AFP ≥ 400, vilket nu konfirmerats i REACH2.
4d	Palliativ behandling vid avancerad sjukdom 2a linjen, efter progress på tidigare anti-angiogenes-behandling	Axit singel	I en PRCT (n=202) gav Axit icke-signifikant längre OS jmf med placebo; 12,7 vs 9,7 mån (HR 0,87) ³⁰ . PFS var 3,6 vs 1,9 mån (HR 0,62).	Otillräcklig	Eventuell effekt behöver säkerställas i ytterligare studie.
4e	Palliativ behandling vid avancerad sjukdom 2a linjen	Nivo singel	I en doseskalerad fas1/2-studie (n=262) var RR 15 resp 16% i doseskalerings- resp dosexpansions-kohorterna ³¹ .	Otillräcklig	Majoriteten av pat hade tidigare behandlats med Sora. Lovande resultat. Skulle behöva konfirmeras i RCT.
4f	Palliativ behandling vid avancerad sjukdom 2a linjen	Cabo singel	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 jmf med placebo ³² .	Måttlig	Effekten förefaller likvärdig med andra preparat vid HCC i 2a linjen.

Tabell 9. Hepatocellulär cancer

Rad	Terapisituation	Åtgärd	Effekt av åtgärd	Evidens för nytta	Kommentar
4g	Palliativ behandling vid avancerad sjukdom 2a linjen, efter svikt på Sora	Pembro singel	I en fas 2-studie (n=109), Keynote-224, var RR 17%, PFS 4,9 mån och OS 12,9 mån ³³ . I den randomiserade Keynote-240 studien (n=413) sågs bättre OS (13,9 mån vs 10,6 mån, HR 0,77, p=0,01), PFS (HR 0,70, P=0,001) och bättre ORR (18% vs 4,4%) med Pembro jmf med placebo ³⁴ .	Måttlig	Keynote-240 är formellt negativ då den inte uppfyller prespecificerade statistiska kriterier. Effekten förefaller dock likvärdig med andra aktiva behandlingar i 2a linjen (rader 4b,c,f).
4h	Palliativ behandling vid avancerad sjukdom 2a linjen, efter svikt på Sora	Ipi + Nivo	En 3-armad studie (n=148) med randomisering (1:1:1) till 3 olika dosering av Ipi + Nivo, där gruppen som fick Ipi i högre dos (3mg/kg, Q3v, 4 doser) hade längre mOS jmf med gruppen som fick Ipi i lägre dos som induktion (1 mg/kg, Q3v, 4 doser) eller Ipi som underhåll (1mg/kg, Q6v): 22,2 mån vs 12,5 resp 12,7 mån ³⁵ .	Otillräcklig	Lovande resultat som behöver konfirmeras. FDA har godkänt induktionsbehandling Ipi i högre dos i kombination med Nivo utifrån aktuell studie.
4i	Palliativ behandling vid avancerad sjukdom 2a linjen, efter svikt på Sora	Treme + Durva	En dos-finding-studie (n=332) visade 23% ORR och 19 mån OS med Treme och Durva med måttliga biverkningar ³⁶ .	Otillräcklig	Lovande resultat i 2a linjen. Fas 3-studie för jämförelse med Sora i 1a linjen pågår.
4j	Palliativ behandling vid avancerad sjukdom 2a linjen	Apat	I en kinesisk PRCT (n=393) sågs bättre OS (8,7 vs 6,8 mån, HR 0,79), PFS (4,5 vs 1,9 mån, HR 0,47) och ORR (11% vs 2%) med Apat jmf med placebo ³⁷ .	Otillräcklig	Enbart asiatiska patienter. Måttliga effekter i förhållande till andra studier i 2a linjen. Inte registrerat i Sverige.

Referenser (hepatocellulär cancer)

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* 16:1344-1354, 2015
2. Safran H, Winter KA, Wigle DA, et al: Trastuzumab with trimodality treatment for esophageal adenocarcinoma with HER2 overexpression: NRG Oncology/RTOG 1010. *Journal of Clinical Oncology* 38:4500-4500, 2020

3. Kudo M, Ueshima K, Ikeda M, et al: TACTICS: Final overall survival (OS) data from a randomized, open label, multicenter, phase II trial of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) therapy in combination with sorafenib as compared with TACE alone in patients (pts) with hepatocellular carcinoma (HCC). *Journal of Clinical Oncology* 39:270-270, 2021
4. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Eng J Med* 359:378-390, 2008
5. Cheng AL, Kang Y.K, Chen Z, et al: Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 10:25-34, 2009
6. Peck-Radosavljevic M, Greten TF, Lammer J, et al: Consensus on the current use of sorafenib for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 22:391-8, 2010
7. Peck-Radosavljevic M, Lencioni R, Ozgurdal K, et al: P-80 Sorafenib in extended patient populations in real-world clinical practice: Baseline characteristics from OPTIMIS and GIDEON. *Annals of Oncology* 32:S124-S125, 2021
8. Cheng A-L, Y-K. K: Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 31:4067-4075, 2013
9. Thomas MB, Garrett-Mayer E: A randomized phase II open label multi-institution study of the combination of bevacizumab and erlotinib compared to sorafenib in the first-line treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 33:A337, 2015
10. Zhu AX, Rosmorduc O, Evans TR, et al: SEARCH: A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 33:559-566, 2015
11. Lencioni R, Llovet JM, Han G, et al: Sorafenib plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: the SPACE trial. *J Hepatol* 64:1090-1098, 2016
12. Meyer T, Fox R, Ma YT, et al: TACE 2: a randomized placebo-controlled double-blinded phase III trial evaluating sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 34:A4018, 2016
13. 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. *J Clin Oncol* 36:206-206, 2018
14. Abou-Alfa GK, Niedzwiecki D, Knox JJ, et al: Phase III randomized study of sorafenib plus doxorubicin versus sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: CALGB 80802 (Alliance). *J Clin Oncol* 34:A192, 2016
15. Meyer T, Palmer D, Chao Y, et al: Efficacy and safety of nintedanib versus sorafenib in Caucasian and Asian patients with advanced hepatocellular carcinoma: pooled analysis of two randomized phase II trials. *J Clin Oncol* 33:A4074, 2015
16. Siegel AB, Cohen EI, Ocean A, et al: Phase II trial evaluating the clinical and biologic effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 26:2992-2998, 2008
17. 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* 391:1163-1173, 2018
18. Lee M, Ryoo B, Hsu C, et al: Randomised efficacy and safety results for atezolizumab (Atezo) + bevacizumab (Bev) in patients (pts) with previously untreated, unresectable hepat... *Annals of Oncology (ESMO)* 30 v851-v934, 2019
19. Yau T, Park JW, Finn RS, et al: CheckMate 459: A Randomized, Multi-Center Phase 3 Study of Nivolumab (NIVO) vs Sorafenib (SOR) as First-Line (1L) Treatment in Patients (pts) With Advanced Hepatocellular Carcinoma (aHCC). *ESMO, LBA38_PR*, 2019
20. Laethem J-LV, Borbath I, Karwal M, et al: Pembrolizumab (pembro) monotherapy for previously untreated advanced hepatocellular carcinoma (HCC): Phase II KEYNOTE-224 study. *Journal of Clinical Oncology* 39:297-297, 2021
21. Bi F, Qin S, Gu S, et al: Donafenib versus sorafenib as first-line therapy in advanced hepatocellular carcinoma: An open-label, randomized, multicenter phase II/III trial. *Journal of Clinical Oncology* 38:4506-4506, 2020
22. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al: Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine* 382:1894-1905, 2020

23. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al: IMbrave150: Updated overall survival (OS) data from a global, randomized, open-label phase III study of atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) versus sorafenib (sor) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *Journal of Clinical Oncology* 39:267-267, 2021
24. Finn RS, Ikeda M, Zhu AX, et al: Phase Ib Study of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol* 38:2960-2970, 2020
25. El-Khoueiry AB, Kim RD, Harris WP, et al: Phase Ib study of regorafenib (REG) plus pembrolizumab (PEMBRO) for first-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *Journal of Clinical Oncology* 38:564-564, 2020
26. Zhu AX, Kudo M: Effect of everolimus on survival in advanced hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib. The EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA* 312:57-67, 2014
27. Bruix J, Qin S, Merle P, et al: Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised double-blind placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet E-pub ahead of print*, 2016
28. Zhu A, 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. *J Clin Oncol* 36:4003-4003, 2018
29. 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* 16:859-870, 2015
30. Kang Y, Yau T, park J-W, et al: Randomised phase II study of axitinib versus placebo plus best supportive care in second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* 26:2457-2463, 2015
31. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al: Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 389:2492-2502, 2017
32. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al: Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 379:54-63, 2018
33. 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* 19:940-952, 2018
34. Merle P, Edeline J, Bouattour M, et al: Pembrolizumab (pembro) vs placebo (pbo) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) previously treated with sorafenib: Updated data from the randomized, phase III KEYNOTE-240 study. *Journal of Clinical Oncology* 39:268-268, 2021
35. El-Khoueiry AB, Yau T, Kang Y-K, et al: Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) combination therapy in patients (Pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): Long-term results from CheckMate 040. *Journal of Clinical Oncology* 39:269-269, 2021
36. Kelley RK, Sangro B, Harris WP, et al: Efficacy, tolerability, and biologic activity of a novel regimen of tremelimumab (T) in combination with durvalumab (D) for patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). *Journal of Clinical Oncology* 38:4508-4508, 2020
37. Li Q, Qin S, Gu S, et al: Apatinib as second-line therapy in Chinese patients with advanced hepatocellular carcinoma: A randomized, placebo-controlled, double-blind, phase III study. *Journal of Clinical Oncology* 38:4507-4507, 2020