

## **Zusammenfassung der Ergebnisse**

### **Evidenzbericht für das Update der S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie**

**Nutzen von Kombinationstherapien mit VEGF/EGFR-Angiogenese-Hemmern in  
First- und Second-Line-Therapie zur Behandlung des metastasierten  
kolorektalen Karzinoms**

Stand: 06.06.2016

Autoren: Dr. Barbara Buchberger, MPH

Laura Krabbe, M.A.

Dr. Beate Lux, MPH

## Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Ergebnisse zu den Fragestellungen werden im folgenden Text hinsichtlich der jeweiligen Anzahl von randomisierten kontrollierten Studien, der Anzahl von Patienten, dem Patientenalter, der Vorbehandlung in Form von Strahlen- oder Chemotherapie, dem Verzerrungspotential der Studien und statistisch signifikanten Gruppenunterschieden in den Endpunkten Gesamtüberleben (Overall Survival, OS), progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS), Tumorsprechrate (Response Rate, RR, unterteilt in Objective Response Rate ORR, Complete Response, CR, Partial Response, PR, stabile Erkrankung, Progression) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Quality of Life, QoL) zusammengefasst. Die Reihenfolge der Fragestellungen ist analog zum Aufbau der Evidenztabelle.

### Fragestellung

Wirksamkeit von Bevacizumab in Kombination mit IFL, FOLFIRI, FOLFOX, FUFOX, FLOX, XELOX, CAPOX, AIO, Capecitabin oder LV5FU2 im Vergleich zu demselben Therapieregime ohne Bevacizumab in der First-Line Therapie

Zur dieser Fragestellung wurden insgesamt neun Studien identifiziert: zwei Studien auf der Basis des Chemotherapieregimes 5-FU/LV, zwei Studien auf der Basis von Capecitabin, drei Studien auf der Basis von Irinotecan, eine Studie auf der Basis von Irinotecan oder Oxaliplatin und eine Studie auf der Basis von Oxaliplatin oder Capecitabin und Oxaliplatin.

#### *5-FU/LV basierte Chemotherapie*

In die beiden Studien (Kabbinavar et al. 2003, Kabbinavar et al. 2005) waren insgesamt n=313 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 70,7 bis 71,3 Jahren (nur Kabbinavar et al. 2005, keine Angabe Kabbinavar et al. 2003) eingeschlossen. Als Vortherapie wurde in beiden Studien bei 14% bis 22% der Patienten eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt, und bei 14% bis 15% der Patienten eine Strahlentherapie.

Das Verzerrungspotential war hinsichtlich der Generierung der Randomisierungssequenz und der verdeckten Gruppenzuteilung bei Kabbinavar et al. 2003 unklar und bei Kabbinavar et al. 2005 gering. In beiden Studien war das Biasrisiko durch fehlende Angaben zur Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal sowie zur Endpunkterhebung unklar, das Verzerrungspotential durch unvollständige Daten zu Endpunkten hoch, durch selektives Berichten zu Endpunkten gering und durch andere Ursachen, insbesondere Förderung durch die pharmazeutische Industrie, hoch.

Bei Kabbinavar et al. 2005 zeigte sich in Bezug auf PFS ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Bevacizumab. Bei Kabbinavar et al. 2003 wurde bezüglich RR ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Bevacizumab (für 5-FU/LV plus Bevacizumab 5 mg/kg vs. 5-FU/LV) festgestellt.

#### *Capecitabin basierte Chemotherapie*

In die beiden Studien (Cunningham et al. 2013, Tebbutt et al. 2010) waren insgesamt n=751 Patienten eingeschlossen. In der Studie Cunningham et al. 2013 waren 61% bis 67% der Teilnehmer 75 Jahre oder älter. Bei Tebbutt et al. 2010 reichte die Altersspanne von 32 bis 86 Jahren. Als Vortherapie wurde in den beiden Studien bei 16% bis 32% eine adjuvante Chemotherapie verabreicht und 6% bis 15% der Teilnehmer erhielten vor Studienbeginn eine Strahlentherapie.

Das Verzerrungspotential war hinsichtlich der Generierung der Randomisierungssequenz in beiden Studien unklar. Bei Cunningham et al. 2013 war das Biasrisiko hinsichtlich der verdeckten Gruppenzuteilung gering und bei Tebbutt et al. 2010 unklar. In beiden Studien bestand ein hohes Verzerrungspotential hinsichtlich der Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal sowie der Endpunkterhebung. Das Verzerrungspotential durch unvollständige Daten zu Endpunkten war bei Cunningham et al. 2013 gering und bei Tebbutt et al. 2010 hoch. In beiden Studien war das Biaspotential durch selektives Berichten zu Endpunkten gering und durch andere Ursachen, insbesondere Förderung durch die pharmazeutische Industrie, hoch.

In beiden Studien wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Bevacizumab bezüglich PFS festgestellt und in einer Studie (Cunningham et al. 2013) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Bevacizumab-Behandlung bezüglich RR (hier ORR).

#### *Irinotecan basierte Chemotherapie*

In die drei Studien (Guan et al. 2011, Hurwitz et al. 2004, Stathopoulos et al. 2010) waren insgesamt n=1.238 Patienten mit einer Altersspanne von 22 bis 87 Jahren eingeschlossen. Als Vortherapie wurde bei 24% bis 50,4% der Patienten eine Chemotherapie durchgeführt und bei 12,2% bis 18,8% eine Strahlentherapie (Guan et al. 2011, Hurwitz et al. 2004).

Das Verzerrungspotential war hinsichtlich der Generierung der Randomisierungssequenz bei Guan et al. 2011 unklar, bei Hurwitz et al. 2004 und Stathopoulos et al. 2010 gering. Bei Guan et al. 2011 war das Biasrisiko hinsichtlich der verdeckten Gruppenzuteilung gering, bei Hurwitz et al. 2004 und bei Stathopoulos et al. 2010 unklar. In einer Studie (Guan et al. 2011) bestand ein hohes Verzerrungspotential hinsichtlich der Verblindung von Teilnehmern

und Studienpersonal sowie der Endpunkterhebung, bei Hurwitz et al. 2004 und Stathopoulos war das Verzerrungspotential für diese Items unklar. Das Biaspotential durch unvollständige Daten zu Endpunkten war bei Guan et al. 2011 hoch und bei Hurwitz et al. 2004 und Stathopoulos et al. 2010 gering. In allen drei Studien war das Biaspotential durch selektives Berichten zu Endpunkten gering. Das Verzerrungspotential durch andere Ursachen, insbesondere Förderung durch die pharmazeutische Industrie, war bei Guan et al. 2011 und Hurwitz et al. 2004 hoch, bei Stathopoulos et al. 2010 war es unklar.

In zwei von drei Studien (Guan et al. 2011, Hurwitz et al. 2004) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Bevacizumab bezüglich OS, PFS und RR (hier ORR) Bei Hurwitz et al. 2004 konnte zusätzlich ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Dauer des Ansprechens festgestellt werden.

#### *Irinotecan oder Oxaliplatin basierte Chemotherapie*

In die Studie Passardi et al. 2015 waren insgesamt n=370 Patienten mit einer Altersspanne von 33 bis 83 Jahren eingeschlossen. Als Vortherapie wurde bei 13,4% bis 19,3% der Teilnehmer eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt und bei 9,3% bis 9,7% eine Strahlentherapie.

Das Verzerrungspotential war hinsichtlich der Generierung der Randomisierungssequenz gering, hinsichtlich der verdeckten Gruppenzuteilung war es unklar. Das Biaspotential durch Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal sowie der Endpunkterhebung war hoch. Hinsichtlich unvollständiger Daten zu Endpunkten und durch selektives Berichten zu Endpunkten war das Verzerrungspotential gering. Das Verzerrungspotential durch andere Ursachen, insbesondere Förderung durch die pharmazeutische Industrie, war unklar.

Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt.

#### *Oxaliplatin oder Oxaliplatin und Capecitabin basierte Chemotherapie*

In die Studie Saltz et al. 2008 waren insgesamt n=1.400 Patienten mit einer Altersspanne von 18 bis 86 Jahren eingeschlossen. Eine adjuvante Vortherapie wurde bei 22% bis 26% der Patienten durchgeführt.

Das Verzerrungspotential war hinsichtlich der Generierung der Randomisierungssequenz unklar, hinsichtlich der verdeckten Gruppenzuteilung war es gering. Das Biasrisiko durch Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal sowie der Endpunkterhebung war unklar. Hinsichtlich unvollständiger Daten zu Endpunkten und durch selektives Berichten zu Endpunkten war das Verzerrungspotential gering. Das Verzerrungspotential durch andere Ursachen, insbesondere Förderung durch die pharmazeutische Industrie, war hoch.

Es zeigte sich in Bezug auf PFS (für XELOX/FOLFOX4 plus Bevacizumab vs. XELOX/FOLFOX4 und XELOX plus Bevacizumab vs. XELOX) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Bevacizumab.

### **Fragestellung**

Wirksamkeit von Bevacizumab in Kombination mit IFL, FOLFIRI, FOLFOX, FUFOX oder FLOX im Vergleich zu demselben Therapieregime ohne Bevacizumab in der Second-Line Therapie

Zur dieser Fragestellung wurden insgesamt vier Studien und eine Post-hoc Analyse identifiziert.

In die vier Studien (Bennouna et al. 2013, Cao et al. 2015, Giantonio et al. 2007, Masi et al. 2015) waren insgesamt n=1.965 Patienten mit einer Altersspanne von 21 bis 85 Jahren eingeschlossen. Als 1st-Line Chemotherapie wurde bei 58% bis 59% eine Irinotecan basierte Chemotherapie durchgeführt und bei 41% bis 42% eine Oxaliplatin basierte Chemotherapie (Bennouna et al. 2013). Bei 24% bis 58,5% wurde eine FOLFOX basierte 1st-Line Chemotherapie verabreicht (Cao et al. 2015, Masi et al. 2015). 41,5% bis 44,2% der Patienten erhielten eine XELOX basierte 1st-Line Chemotherapie (Cao et al. 2015). Bei 1% bis 4% der Patienten wurde eine 5-FU basierte, bei 58% bis 59% eine FOLFIRI basierte und bei 13% bis 16% eine FOLFOXIRI basierte Chemotherapie durchgeführt (Masi et al. 2015). 24,7% bis 25,9% der Patienten erhielten als Vortherapie eine Strahlentherapie (Giantonio et al. 2007).

In die Post-hoc Analyse (Kubicka et al. 2013, Post-hoc Analyse zu Bennouna et al. 2013) waren insgesamt n=316 Personen mit KRAS-Wildtyp und einer Altersspanne von 21 bis 84 Jahren eingeschlossen. 58% bis 62% der Patienten erhielten eine Irinotecan basierte und 38% bis 42% eine Oxaliplatin basierte 1st-Line Chemotherapie.

Das Verzerrungspotential war hinsichtlich der Generierung der Randomisierungssequenz und hinsichtlich der verdeckten Gruppenzuteilung bei Bennouna et al. 2013 und Masi et al. 2015 gering, bei Cao et al. 2015 und Giantonio et al. 2007 war es unklar. Das Biasrisiko durch Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal war in allen vier Studien hoch. Bei Bennouna et al. 2013 war das Verzerrungspotential durch Verblindung der Endpunkterhebung gering, bei Cao et al. 2015 war es unklar und bei Giantonio et al. 2007 und Masi et al. 2015 war es hoch. Hinsichtlich unvollständiger Daten zu Endpunkten war das Verzerrungspotential bei Bennouna et al. 2013, Giantonio et al. 2007 und Masi et al. 2015 gering, bei Cao et al. 2015 war es hoch. Das Biaspotential durch selektives Berichten zu Endpunkten war bei allen vier Studien gering. Das Verzerrungspotential durch andere

Ursachen, insbesondere Förderung durch die pharmazeutische Industrie, war bei Bennouna et al. 2013, Giantonio et al. 2007 und Masi et al. 2015 hoch, bei Cao et al. 2015 war es unklar.

In zwei von vier Studien (Bennouna et al. 2013, Giantonio et al. 2007) sowie in der Post-hoc Analyse (Kubiacka et al. 2013; KRAS-Wildtyp n=316) wurde ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich OS (bei Giantonio et al. 2007 für FOLFOX4 plus Bevacizumab vs. FOLFOX4) zugunsten der Behandlung mit Bevacizumab in der 2nd-Line Therapie festgestellt. In drei von vier Studien (Bennouna et al. 2013, Giantonio et al. 2007, Masi et al. 2015) sowie in der Post-hoc Analyse wurde ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich PFS (bei Giantonio et al. 2007 für FOLFOX4 plus Bevacizumab vs. FOLFOX4) zugunsten der Behandlung mit Bevacizumab in der 2nd-Line Therapie festgestellt. Bei zwei von vier Studien (Cao et al. 2015, Giantonio et al. 2007) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Bevacizumab in der 2nd-Line Therapie bezüglich RR (ORR, PR und Progression bei Cao et al. 2015; ORR, CR, PR bei Giantonio et al. 2007 für FOLFOX4 plus Bevacizumab vs. FOLFOX4).

### **Fragestellung**

Wirksamkeit von Bevacizumab in Kombination mit einem Second-Line Therapieregime als Fortsetzung einer Bevacizumab basierten First-Line Therapie nach Progression (Maintenance)

Zu dieser Fragestellung wurden insgesamt fünf Studien identifiziert.

In die fünf Studien (Diaz-Rubio et al. 2015, Galal et al. 2009, Hegewisch-Becker et al. 2015, Koeberle et al. 2015, Simkens et al. 2015) waren insgesamt n=1.812 Patienten mit einer Altersspanne von 23 bis 85 Jahren eingeschlossen. Als Vortherapie wurde bei 10% bis 34% eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt (Diaz-Rubi et al. 2015, Hegewisch-Becker et al. 2015, Koeberle et al. 2015, Simkens et al. 2015). Bei 8% wurde vorab eine Strahlentherapie durchgeführt (Diaz-Rubio et al. 2015). In der 1st-Line erhielten die Patienten XELOX plus Bevacizumab (Diaz-Rubio et al. 2015), FOLFIRI oder FOLFOX (davon 37,5% bis 52,9% plus Bevacizumab; Galal et al. 2009) sowie Irinotecan plus 5-FU (31% bis 32%), Oxaliplatin plus 5-FU (62% bis 63%) oder nur 5-FU (5% bis 7%) (Koeberle et al. 2015).

Das Verzerrungspotential war hinsichtlich der Generierung der Randomisierungssequenz und hinsichtlich der verdeckten Gruppenzuteilung bei Hegewisch-Becker et al. 2015 und Simkens et al. 2015 gering, bei Diaz-Rubio et al. 2015, Galal et al. 2009 und Koeberle et al. 2015 war es unklar. Das Biaspotential durch Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal sowie durch Verblindung der Endpunkterhebung war bei Diaz-Rubio et al.

2015, Hegewisch-Becker et al. 2015, Koeberle et al. 2015 und Simkens et al. 2015 hoch, bei Galal et al. 2009 war es unklar. Hinsichtlich unvollständiger Daten zu Endpunkten und durch selektives Berichten zu Endpunkten war das Verzerrungspotential bei allen fünf Studien gering. Das Verzerrungspotential durch andere Ursachen, insbesondere Förderung durch die pharmazeutische Industrie, war in vier Studien hoch. Bei Galal et al. 2009 war es unklar.

In drei von fünf Studien (Hegewisch-Becker et al. 2015, Koeberle et al. 2015, Simkens et al. 2015) wurde ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich PFS zugunsten der Maintenance mit Bevacizumab festgestellt.

### **Fragestellung**

Wirksamkeit von Cetuximab in Kombination mit IFL, FOLFIRI, FOLFOX, FUFOX, FLOX und Wirksamkeit von Cetuximab in Kombination mit XELOX oder CAPOX im Vergleich zu demselben Therapieregime ohne Cetuximab in der First-Line Therapie

Zur dieser Fragestellung wurden insgesamt sieben Studien und zwei Subgruppenanalysen identifiziert: zwei Studien sowie eine Subgruppenanalyse auf der Basis von Irinotecan, eine Studie auf der Basis von Irinotecan oder Oxaliplatin, drei Studien sowie eine Subgruppenanalyse auf der Basis von Oxaliplatin und eine Studie auf der Basis von Oxaliplatin und Capecitabin.

#### *Irinotecan basierte Chemotherapie*

In die beiden Studien (Personeni et al. 2015, van Cutsem et al. 2011) wurden insgesamt n=752 Patienten mit KRAS-Wildtyp und einer Altersspanne von 19 bis 84 Jahren eingeschlossen. Als Vortherapie erhielten 20,9% bis 25,3% der Teilnehmer eine adjuvante Chemotherapie.

In die Subgruppenanalyse (van Cutsem et al. 2015; Subgruppenanalyse zu van Cutsem et al. 2011) waren insgesamt n=367 Patienten mit KRAS Kodon 12/13, Status RAS-Wildtyp eingeschlossen.

Das Verzerrungspotential war hinsichtlich der Generierung der Randomisierungssequenz und hinsichtlich der verdeckten Gruppenzuteilung in beiden Studien unklar. Das Biaspotential durch Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal war in beiden Studien hoch. Ebenfalls in beiden Studien war das Verzerrungspotential durch Verblindung der Endpunkterhebung unklar. Hinsichtlich unvollständiger Daten zu Endpunkten und durch selektives Berichten zu Endpunkten war das Verzerrungspotential in beiden Studien gering. Das Verzerrungspotential durch andere Ursachen, insbesondere Förderung durch die pharmazeutische Industrie, war in beiden Studien hoch.

In einer der beiden Studien (van Cutsem et al. 2011) sowie in der dazugehörigen Subgruppenanalyse (n=367) wurde ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich OS, PFS und RR (hier ORR) zugunsten der Behandlung mit Cetuximab festgestellt.

#### *Irinotecan oder Oxaliplatin basierte Chemotherapie*

In die Studie Ye et al. 2013 waren insgesamt n=138 Patienten mit KRAS-Wildtyp und einer Altersspanne von 26 bis 75 Jahren eingeschlossen.

Das Verzerrungspotential war hinsichtlich der Generierung der Randomisierungssequenz, der verdeckten Gruppenzuteilung, der Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal sowie der Verblindung der Endpunkterhebung unklar. Hinsichtlich unvollständiger Daten zu Endpunkten und durch selektives Berichten zu Endpunkten war das Verzerrungspotential gering. Das Verzerrungspotential durch andere Ursachen, insbesondere Förderung durch die pharmazeutische Industrie, war hoch.

In dieser Studie wurde ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich OS, PFS und RR (hier ORR) zugunsten der Behandlung mit Cetuximab festgestellt.

#### *Oxaliplatin basierte Chemotherapie*

In die drei Studien (Bokemeyer et al. 2009, Maughan et al. 2011, Tveit et al. 2012) wurden insgesamt n=1.166 Patienten mit KRAS-Wildtyp und einer Altersspanne von 24 bis 82 Jahren eingeschlossen. Als Vortherapie wurde bei 9% bis 16% eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt (Bokemeyer et al. 2009, Tveit et al. 2012) und bei 8% bis 12% der Teilnehmer eine Strahlentherapie (Bokemeyer et al. 2009).

In die Subgruppenanalyse (Bokemeyer et al. 2015; Subgruppenanalyse zu Bokemeyer et al. 2009) waren insgesamt n=87 Personen mit KRAS exon 2 Wildtyp, Status RAS-Wildtyp eingeschlossen.

Das Verzerrungspotential war hinsichtlich der Generierung der Randomisierungssequenz bei Bokemeyer et al. 2009 und Tveit et al. 2012 unklar, bei Maughan et al. 2011 war es gering. Hinsichtlich der verdeckten Gruppenzuteilung war das Biasrisiko bei Bokemeyer et al. 2009 und Tveit et al. 2012 unklar, bei Maughan et al. 2011 war es hoch. Das Verzerrungspotential bezüglich Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal war bei Bokemeyer et al. 2009 und Tveit et al. 2012 hoch, bei Maughan et al. 2011 war es unklar. Hinsichtlich Verblindung der Endpunkterhebung war das Biaspotential in allen drei Studien unklar. Bezogen auf unvollständige Daten zu Endpunkten war das Verzerrungspotential in allen Studien gering. Das Biaspotential durch selektives Berichten zu Endpunkten war bei Bokemeyer et al. 2009 und bei Maughan et al. 2011 gering, bei Tveit et al. 2012 war es unklar. Das



Verzerrungspotential durch andere Ursachen, insbesondere Förderung durch die pharmazeutische Industrie, war bei allen Studien hoch.

In einer von drei Studien (Bokemeyer et al. 2009) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich PFS und RR (hier ORR) zugunsten der Behandlung mit Cetuximab. In der dazugehörigen Subgruppenanalyse (n=87) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Cetuximab bezogen auf die RR (hier ORR).

#### *Oxaliplatin und Capecitabin basierte Chemotherapie*

In die Studie Borner et al. 2008 waren insgesamt n=74 Patienten mit einer Altersspanne von 37 bis 81 Jahren eingeschlossen. Als Vortherapie wurde bei 11% bis 19% eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt.

Das Verzerrungspotential war hinsichtlich der Generierung der Randomisierungssequenz, der verdeckten Gruppenzuteilung, der Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal sowie der Verblindung der Endpunkterhebung unklar. Hinsichtlich unvollständiger Daten zu Endpunkten war das Verzerrungspotential hoch. Das Biasrisiko durch selektives Berichten zu Endpunkten war unklar. Das Verzerrungspotential durch andere Ursachen, insbesondere Förderung durch die pharmazeutische Industrie, war hoch.

Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt.

#### **Fragestellung**

Wirksamkeit von Panitumumab in Kombination mit IFL, FOLFIRI, FOLFOX, FUFOX, FLOX im Vergleich zu demselben Therapieregime ohne Panitumumab in der First-Line Therapie

Zu dieser Fragestellung wurde eine Studie in zwei Publikationen (Follow-up) identifiziert.

#### *Oxaliplatin basierte Chemotherapie*

In die Studie Douillard et al. 2010 (Follow-up: Douillard et al. 2014) waren insgesamt n=656 Patienten mit KRAS-Wildtyp und einer Altersspanne von 24 bis 85 Jahren eingeschlossen. 16% bis 17% der Patienten erhielten eine adjuvante Chemotherapie als Vortherapie.

Das Verzerrungspotential war hinsichtlich der Generierung der Randomisierungssequenz und der verdeckten Gruppenzuteilung unklar. Hinsichtlich der Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal war das Biaspotential hoch. Das Verzerrungspotential durch Verblindung der Endpunkterhebung war unklar. Hinsichtlich unvollständiger Daten zu Endpunkten war das Verzerrungspotential hoch. Das Biasrisiko durch selektives Berichten zu Endpunkten war gering. Das Verzerrungspotential durch andere Ursachen, insbesondere Förderung durch die pharmazeutische Industrie, war hoch.

In dieser Studie zeigte sich im ersten Beobachtungszeitraum und im Follow-up ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Panitumumab bezüglich PFS und RR (hier ORR für n=641).

### **Fragestellung**

Wirksamkeit von Panitumumab in Kombination mit IFL oder FOLFIRI im Vergleich zu demselben Therapieregime ohne Panitumumab in der Second-Line Therapie

Zu dieser Fragestellung wurden eine Studie und eine separat veröffentlichte Subgruppenanalyse bezüglich der Vorbehandlung identifiziert.

#### *Irinotecan basierte Chemotherapie*

In die Studie Peeters et al. 2010 waren insgesamt n=597 Patienten mit KRAS-Wildtyp und einer Altersspanne von 28 bis 86 Jahren eingeschlossen. 65% bis 67% erhielten in der Vortherapie Oxaliplatin und 18% bis 20% Bevacizumab.

Das Verzerrungspotential war hinsichtlich der Generierung der Randomisierungssequenz und der verdeckten Gruppenzuteilung unklar. Hinsichtlich der Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal war das Biaspotential hoch. Das Verzerrungspotential durch Verblindung der Endpunkterhebung war unklar. Hinsichtlich unvollständiger Daten zu Endpunkten war das Verzerrungspotential hoch. Das Biaspotential durch selektives Berichten zu Endpunkten war gering. Das Verzerrungspotential durch andere Ursachen, insbesondere Förderung durch die pharmazeutische Industrie, war hoch.

In dieser Studie und der Subgruppenanalyse (Vorbehandlung mit Oxaliplatin bzw. Bevacizumab und Oxaliplatin, n=482) zeigte sich in Bezug auf PFS ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Panitumumab in der Second-Line Therapie. In der Subgruppenanalyse konnte zusätzlich noch ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich RR (hier ORR) festgestellt werden.

### **Fragestellung**

Wirksamkeit von Aflibercept in Kombination mit IFL oder FOLFIRI im Vergleich zu demselben Therapieregime ohne Aflibercept in der Second-Line Therapie

Zu dieser Fragestellung wurden eine Studie, vier Subgruppenanalysen und eine Modellierung der Primärstudie identifiziert.

#### *Irinotecan basierte Chemotherapie*

In die Studie van Cutsem et al. 2012 waren insgesamt n=1.226 Personen mit einer Altersspanne von 19 bis 86 Jahren eingeschlossen. Als Vortherapie bekamen 9,8% bis

10,4% eine adjuvante, 16,7% bis 17,6% eine adjuvante sowie antimetastatische und 72,0% bis 73,5% eine antimetastatische Therapie. 30,4% bis 30,5% erhielten eine Vortherapie mit Bevacizumab.

Das Verzerrungspotential war hinsichtlich der Generierung der Randomisierungssequenz, der verdeckten Gruppenzuteilung und der Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal gering. Das Verzerrungspotential durch Verblindung der Endpunkterhebung war unklar. Hinsichtlich unvollständiger Daten zu Endpunkten und durch selektives Berichten zu Endpunkten war das Verzerrungspotential gering. Das Verzerrungspotential durch andere Ursachen, insbesondere Förderung durch die pharmazeutische Industrie, war hoch.

In dieser Studie zeigte sich in Bezug auf OS, PFS und RR (hier ORR) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Aflibercept. In der Subgruppenanalyse van Cutsem et al. 2015 (IG1 vs. KG1: ITT ohne ARR (Patienten mit Oxaliplatin basierter Chemotherapie als 1st-Line Therapie; Ausschluss Patienten mit Oxaliplatin als adjuvante Therapie), n=1.102; IG2/KG2: Vorbehandlung mit Bevacizumab, n=356; IG3/KG3: keine Vorbehandlung mit Bevacizumab, n=745) wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Aflibercept in Bezug auf OS (für IG1 vs. KG1 und IG3 vs. KG3) und PFS festgestellt. In der Subgruppenanalyse Chau et al. 2014 (n=1.226) zeigte sich in der Subgruppe „Bessere Wirksamkeit“ (IG1 vs. KG1; n=810) ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der OS und der PFS zugunsten der Behandlung mit Aflibercept. In der Subgruppenanalyse von Tabernero et al. 2014 (n=1.226) zeigte sich in der Subgruppe „Nicht vorbehandelt mit Bevacizumab“ (IG2 vs. KG2; n=853) ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich OS zugunsten der Behandlung mit Aflibercept. In beiden Subgruppen („Vorbehandelt mit Bevacizumab“: n=373, „Nicht vorbehandelt mit Bevacizumab“: n=853) wurde ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich PFS zugunsten der Behandlung mit Aflibercept festgestellt.

### **Fragestellung**

Wirksamkeit von Ramucirumab in Kombination mit IFL oder FOLFIRI im Vergleich zu demselben Therapieregime ohne Ramucirumab in der Second-Line Therapie

Zu dieser Fragestellung wurde eine Studie identifiziert.

#### *Irinotecan basierte Chemotherapie*

In die Studie Tabernero et al. 2015 waren insgesamt n=1.072 Patienten mit einer Altersspanne von 21 bis 87 Jahren eingeschlossen.

Das Verzerrungspotential war hinsichtlich der Generierung der Randomisierungssequenz, der verdeckten Gruppenzuteilung und der Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal gering. Das Verzerrungspotential durch Verblindung der Endpunkterhebung war unklar. Hinsichtlich unvollständiger Daten zu Endpunkten und durch selektives Berichten zu Endpunkten war das Verzerrungspotential gering. Das Verzerrungspotential durch andere Ursachen, insbesondere Förderung durch die pharmazeutische Industrie, war hoch.

In dieser Studie zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Ramucirumab bezüglich OS und PFS.

### **Fragestellung**

Wirksamkeit von Regorafenib als Monotherapie im Vergleich zu der Best Supportive Care (BSC) für Patienten, die zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind

Zu dieser Fragestellung wurden insgesamt zwei Studien identifiziert.

In die beiden Studien (Grothey et al. 2013, Li et al. 2015) waren insgesamt n=964 Patienten mit einer Altersspanne von 48,5 bis 68,0 Jahren eingeschlossen. 21% bis 27% der Patienten hatten ein bis zwei systemische Vortherapien, 24% bis 28% drei und 47% bis 54% vier oder mehr systemische Vortherapien erhalten. In einer Studie (Grothey et al. 2013) erhielten 100% eine Vortherapie mit Bevacizumab, in der anderen Studie (Li et al. 2015) erhielten 59% bis 62% der Teilnehmer eine Vortherapie mit jeglichen Antikörpern und 38% bis 41% keine Vortherapie mit Antikörpern.

Das Verzerrungspotential war hinsichtlich der Generierung der Randomisierungssequenz, der verdeckten Gruppenzuteilung und der Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal in beiden Studien gering. Das Verzerrungspotential durch Verblindung der Endpunkterhebung war in beiden Studien unklar. Hinsichtlich unvollständiger Daten zu Endpunkten und durch selektives Berichten zu Endpunkten war das Verzerrungspotential in beiden Studien gering. Das Verzerrungspotential durch andere Ursachen, insbesondere Förderung durch die pharmazeutische Industrie, war in beiden Studien hoch.

In beiden Studien zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied bezogen auf OS und PFS zugunsten der Behandlung mit Regorafenib. In einer Studie (Li et al. 2015) wurde zusätzlich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich RR (hier ORR) zugunsten der Behandlung mit Regorafenib festgestellt.

## **Fragestellung**

Wirksamkeit von Bevacizumab in Kombination mit IFL, FOLFIRI, FOLFOX, FUFOX oder FLOX im Vergleich zu demselben Therapieregime mit Cetuximab oder Panitumumab sowie Wirksamkeit von Bevacizumab in Kombination mit XELOX oder CAPOX im Vergleich zu demselben Therapieregime mit Cetuximab in der First-Line Therapie

Zu dieser Fragestellung wurden zwei Studien identifiziert: eine Studie auf der Basis von Irinotecan und eine Studie auf der Basis von Oxaliplatin.

### *Irinotecan basierte Chemotherapie*

In die Studie von Heinemann et al. 2014 waren insgesamt n=592 Patienten mit KRAS-Wildtyp Exon 2 und einer Altersspanne von 27,0 bis 79,0 Jahren eingeschlossen. Als Vortherapie wurde bei 19% bis 22% der Patienten eine adjuvante Chemotherapie und bei 13% bis 14% eine Strahlentherapie durchgeführt.

Das Verzerrungspotential war hinsichtlich der Generierung der Randomisierungssequenz und der verdeckten Gruppenzuteilung gering. Hinsichtlich der Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal sowie der Endpunkterhebung war das Verzerrungspotential hoch. Bezüglich unvollständiger Daten zu Endpunkten war das Verzerrungspotential gering, bezüglich des selektiven Berichtens zu Endpunkten unklar. Das Verzerrungspotential durch andere Ursachen, insbesondere Förderung durch die pharmazeutische Industrie, war hoch.

In der Studie zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf OS zugunsten der Behandlung mit Cetuximab.

### *Oxaliplatin basierte Chemotherapie*

In die Studie Schwartzberg et al. 2014 waren insgesamt n=285 Patienten mit KRAS-Wildtyp Exon 2 und einer Altersspanne von 23 bis 82 Jahren eingeschlossen.

Das Verzerrungspotential war hinsichtlich der Generierung der Randomisierungssequenz gering. Hinsichtlich der verdeckten Gruppenzuteilung war das Biaspotential unklar. Bezüglich der Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal war das Verzerrungspotential hoch, bezüglich der Verblindung der Endpunkterhebung unklar. Hinsichtlich unvollständiger Daten zu Endpunkten sowie selektivem Berichtens zu Endpunkten war das Verzerrungspotential gering. Das Verzerrungspotential durch andere Ursachen, insbesondere Förderung durch die pharmazeutische Industrie, war hoch.

In der Studie zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich OS zugunsten der Behandlung mit Panitumumab, sowie in der Subgruppe RAS-Wildtyp (IG3 vs. IG4;

n=170) ein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf PFS zugunsten der Behandlung mit Panitumumab.

### **Fragestellung**

Wirksamkeit von Aflibercept, Bevacizumab oder Ramucirumab in Kombination mit IFL oder FOLFIRI im Vergleich zu demselben Therapieregime mit Panitumumab in der Second-Line Therapie

Zu dieser Fragestellung wurde eine Studie identifiziert.

#### *Irinotecan basierte Chemotherapie*

In die Studie Hecht et al. 2015 waren insgesamt n=182 Patienten mit KRAS-Wildtyp und einer Altersspanne von 25 bis 84 Jahren eingeschlossen.

Das Verzerrungspotential war hinsichtlich der Generierung der Randomisierungssequenz und der verdeckten Gruppenzuteilung unklar. Hinsichtlich der Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal war das Verzerrungspotential hoch. Das Verzerrungspotential durch Verblindung der Endpunkterhebung war unklar. Hinsichtlich unvollständiger Daten zu Endpunkten und durch selektives Berichten zu Endpunkten war das Verzerrungspotential gering. Das Verzerrungspotential durch andere Ursachen, insbesondere Förderung durch die pharmazeutische Industrie, war hoch.

Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt.