

**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: 16.04.2016

Autoren: Dr. Barbara Buchberger, MPH  
Laura Krabbe, M.A.  
Dr. Beate Lux, MPH

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	III
Abbildungsverzeichnis.....	V
Abkürzungsverzeichnis.....	VI
1 Auftrag .....	1
2 Fragestellungen.....	1
3 Methodik .....	2
3.1 Systematische Literaturrecherche.....	2
3.1.1 Suchstrategie und Datenbanken.....	2
3.1.2 Definition der Kriterien zur Selektion für Fragestellung 1 bis 9.....	2
3.1.3 Selektion der Literaturstellen .....	5
3.2 Bewertung der identifizierten Literaturstellen .....	5
3.2.1 Datenextraktion.....	5
3.2.2 Bewertung der Evidenz .....	6
4 Ergebnisse .....	7
4.1 Literaturrecherche.....	7
4.2 Datenextraktion und Bewertung der Evidenz der eingeschlossenen Studien .....	8
4.2.1 Bevacizumab 1st-Line Therapie.....	8
4.2.2 Bevacizumab 2nd-Line Therapie .....	24
4.2.3 Bevacizumab Maintenance.....	32
4.2.4 Cetuximab 1st-Line Therapie.....	41
4.2.5 Panitumumab 1st-Line Therapie .....	54
4.2.6 Panitumumab 2nd-Line Therapie.....	57
4.2.7 Afibercept 2nd-Line Therapie.....	61
4.2.8 Ramucirumab 2nd-Line Therapie.....	67
4.2.9 Regorafenib vs. BSC.....	70
4.2.10 Anti-EGFR vs. Anti-VEGF 1st-Line Therapie .....	76
4.2.11 Anti-EGFR vs. Anti-VEGF 2nd-Line Therapie .....	82
5 Anhang .....	85
5.1 Literaturverzeichnis.....	85
5.1.1 Methodikteil .....	85
5.1.2 Eingeschlossene Studien .....	85
5.1.3 Ausgeschlossene Studien .....	87
5.2 Abbildungen mit UEs jeglichen Grades .....	95

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einschlusskriterien.....	4
Tabelle 2: Ausschlusskriterien.....	5
Tabelle 3: Bewertungskriterien zur Erfassung des Verzerrungspotentials (RoB).....	6
Tabelle 4: Bevacizumab 1st-Line Therapie .....	8
Tabelle 5: Evidenzbewertung Kabbinavar et al. 2003.....	18
Tabelle 6: Evidenzbewertung Kabbinavar et al. 2005.....	19
Tabelle 7: Evidenzbewertung Cunningham et al. 2013.....	20
Tabelle 8: Evidenzbewertung Tebutt et al. 2010.....	20
Tabelle 9: Evidenzbewertung Guan et al. 2011.....	21
Tabelle 10: Evidenzbewertung Hurwitz et al. 2004.....	21
Tabelle 11: Evidenzbewertung Stathopoulos et al. 2010 .....	22
Tabelle 12: Evidenzbewertung Passardi et al. 2015.....	22
Tabelle 13: Evidenzbewertung Saltz et al. 2008.....	23
Tabelle 14: Bevacizumab 2nd-Line Therapie .....	24
Tabelle 15: Evidenzbewertung Bennouna et al. 2013.....	29
Tabelle 16: Evidenzbewertung Cao et al. 2015.....	30
Tabelle 17: Evidenzbewertung Giantonio et al. 2007.....	31
Tabelle 18: Evidenzbewertung Masi et al. 2015.....	31
Tabelle 19: Bevacizumab Maintenance .....	32
Tabelle 20: Evidenzbewertung Díaz-Rubio et al. 2012.....	38
Tabelle 21: Evidenzbewertung Galal et al. 2009.....	39
Tabelle 22: Evidenzbewertung Hegewisch-Becker et al. 2015.....	39
Tabelle 23: Evidenzbewertung Koeberle et al. 2015.....	40
Tabelle 24: Evidenzbewertung Simkens et al. 2015.....	41
Tabelle 25: Cetuximab 1st-Line Therapie .....	41
Tabelle 26: Evidenzbewertung Personeni et al. 2015.....	50
Tabelle 27: Evidenzbewertung van Cutsem et al. 2011.....	50
Tabelle 28: Evidenzbewertung Ye et al. 2013.....	51
Tabelle 29: Evidenzbewertung Bokemeyer et al. 2009.....	52
Tabelle 30: Evidenzbewertung Maughan et al. 2011.....	52
Tabelle 31: Evidenzbewertung Tveit et al. 2012.....	53
Tabelle 32: Evidenzbewertung Borner et al. 2008.....	53
Tabelle 33: Panitumumab 1st-Line Therapie.....	54
Tabelle 34: Evidenzbewertung Douillard et al. 2010.....	56
Tabelle 35: Panitumumab 2nd-Line Therapie .....	57

Tabelle 36: Evidenzbewertung Peeters et al. 2010.....	60
Tabelle 37: Afibercept 2nd-Line Therapie .....	61
Tabelle 38: Evidenzbewertung van Cutsem et al. 2012 .....	66
Tabelle 39: Ramucirumab 2nd-Line Therapie .....	67
Tabelle 40: Evidenzbewertung Tabernero et al. 2015.....	69
Tabelle 41: Regorafenib vs. BSC .....	70
Tabelle 42: Evidenzbewertung Grothey et al. 2013 .....	74
Tabelle 43: Evidenzbewertung Li et al. 2015.....	75
Tabelle 44: Anti-EGFR vs. Anti-VEGF 1st-Line Therapie.....	76
Tabelle 45: Evidenzbewertung Heinemann et al. 2014.....	80
Tabelle 46: Evidenzbewertung Schwartzberg et al. 2014.....	81
Tabelle 47: Anti-EGFR vs. Anti-VEGF 2nd-Line Therapie.....	82
Tabelle 48: Evidenzbewertung Hecht et al. 2015 .....	83
Tabelle 49: Ausgeschlossene Volltexte .....	87

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Legende RoB .....	6
Abbildung 2: Beispiel zur Anwendung RoB .....	6
Abbildung 3: Flussdiagramm zur systematischen Literaturrecherche .....	7
Abbildung 4: UE Kabbinavar et al. 2003 .....	95
Abbildung 5: UE Kabbinavar et al. 2005 .....	95
Abbildung 6: UE Cunningham et al. 2013 .....	96
Abbildung 7: UE Tebutt et al. 2010 .....	97
Abbildung 8: UE Hurwitz et al. 2004 .....	98
Abbildung 9: UE Saltz et al. 2008 .....	99
Abbildung 10: UE Masi et al. 2015 .....	100
Abbildung 11: UE Hegewisch-Becker et al. 2012 .....	101
Abbildung 12: UE Koeberle et al. 2015 .....	101
Abbildung 13: UE Tveit et al. 2010 .....	102
Abbildung 14: UE Borner et al. 2008 .....	102
Abbildung 15: UE van Cutsem et al. 2012 .....	103
Abbildung 16: UE Taberner et al. 2015 .....	104
Abbildung 17: UE Grothey et al. 2013 .....	105
Abbildung 18: UE Li et al. 2015 .....	106
Abbildung 19: UE Heinemann et al. 2014 .....	107
Abbildung 20: UE Schwartzberg et al. 2014 (1) .....	109
Abbildung 21: UE Schwartzberg et al. 2014 (2) .....	109
Abbildung 22: UE Hecht et al. 2015 .....	110

## Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluorouracil
ALT	Alaninaminotransferase
ASS	Acetylsalicylsäure
BSC	best supportive care (unterstützende Therapiemaßnahmen)
CAPOX	Capecitabin + Oxaliplatin
CR	complete response (vollständiges Ansprechen)
CTx	Chemotherapie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	epidermal growth factor receptor
FAS	full analysis set
FLOX	5-FU + LV + Oxaliplatin
FOLFIRI	LV + 5-FU + Irinotecan
FOLFOX	LV + 5-FU + Oxaliplatin
FUFOX	LV + 5-FU + Oxaliplatin
GHS	general health status
h	hora (Stunde(n))
HR	hazard ratio
(m)IFL	(modifiziertes) Irinotecan + 5-FU Bolus + LV
IG	Interventionsgruppe
INR	international normalized ratio
IQR	interquartile range (Interquartilsabstand)
ITT	intention-to-treat
i.v.	intravenös
J	Jahr(e)
k.A.	keine Angabe
KG	Kontrollgruppe
KI	Konfidenzintervall
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma
LE	life expectancy (Lebenserwartung)
LSM	least square adjusted mean
LV	Leucovorin
M	Monat(e)
MedRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MI	Myokardinfarkt
min	Minute(n)

mKRK	metastasiertes kolorektales Karzinom
MW	Mittelwert
ORR	objective response rate (objektive Ansprechrate)
n.s.	statistisch nicht signifikant
OR	odds ratio
OS	overall survival (Gesamtüberleben)
PFS	progression-free survival (progressionsfreies Überleben)
PR	partial response (partiell Ansprechen)
QoL	quality of life (Lebensqualität)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RoB	Risk of Bias Tool
RR	response rate (Tumoransprechrate)
RTx	Strahlentherapie
SD	standard deviation (Standardabweichung)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T	Tag(e)
TTP	time to progression (Zeit bis Tumorprogression)
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
VEGF	vascular endothelial growth factor (Endothelwachstumsfaktor)
W	Woche(n)
w	weiblich
XELIRI	Capecitabin + Irinotecan
XELOX	Capecitabin + Oxaliplatin
ZNS	Zentralnervensystem

## 1 Auftrag

Zur Aktualisierung der S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ wurde die Bearbeitung der Fragestellung „Wie ist der Nutzen von Kombinationstherapien des metastasierten kolorektalen Karzinoms mit VEGF/EGFR-Angiogenese-Hemmern zur First- und Second-Line Therapie?“ beauftragt. Die Aufarbeitung der Fragestellung mittels systematischer Literaturrecherche, Bewertung der Literatur und Evidenz-Synthese in Form von Evidenztabelle soll zur Aktualisierung der S3-Leitlinie beitragen.

## 2 Fragestellungen

Die Fragestellung, die in dem vorliegenden Bericht beantwortet werden soll, ist in Abhängigkeit der jeweiligen spezifischen Angiogenesehemmer und in Abhängigkeit der Therapiefolge in folgende einzelne Fragestellungen zu unterteilen:

1. 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**
2. Wirksamkeit von **Cetuximab** oder **Panitumumab** 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 oder Panitumumab in der **First-Line Therapie**
3. Wirksamkeit von **Bevacizumab** in Kombination mit IFL, FOLFIRI, FOLFOX, FUFOX oder FLOX im Vergleich zu demselben Therapieregime ohne Bevacizumab in der **Second-Line Therapie**
4. Wirksamkeit von **Aflibercept** oder **Ramucirumab** in Kombination mit IFL oder FOLFIRI im Vergleich zu demselben Therapieregime ohne Aflibercept oder Ramucirumab in der **Second-Line Therapie**
5. Wirksamkeit von **Panitumumab** in Kombination mit IFL oder FOLFIRI im Vergleich zu demselben Therapieregime ohne Panitumumab in der **Second-Line Therapie**
6. 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**
7. Wirksamkeit von **Bevacizumab** in Kombination mit einem **Second-Line Therapieregime** als Fortsetzung einer Bevacizumab basierten First-Line Therapie nach Progression (Maintenance)
8. 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**

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

### **3 Methodik**

#### **3.1 Systematische Literaturrecherche**

##### **3.1.1 Suchstrategie und Datenbanken**

Suchstrategie

Für alle Fragestellungen wird eine Suchstrategie bestehend aus den Bezeichnungen für die Angiogenesehemmer und der Indikation entwickelt. Zusätzlich wurden Limitationen zum Studiendesign gesetzt. Die Suchstrategie mit den verwendeten Schlagwörtern und deren Verknüpfungen ist nach Anfrage bei den Autoren einzusehen.

Datenbanken

Die Suche nach Primärstudien erfolgt in den bibliographischen Datenbanken EMBASE/MEDLINE über die Suchoberfläche Elsevier und in der Cochrane Library.

Handsuche

Zusätzlich zur Recherche in Datenbanken werden die aus der Recherche erhaltenen Literaturstellen, insbesondere systematische Reviews, auf Referenzen hinsichtlich von Primärliteratur durchsucht.

##### **3.1.2 Definition der Kriterien zur Selektion für Fragestellung 1 bis 9**

Zur Selektion der Literaturstellen, die mit der Recherche identifiziert werden, werden vorab Einschlusskriterien definiert. Die Kriterien betreffen die Studienpopulation, die Intervention und Vergleichsintervention, die Endpunkte und das Studiendesign. Weiterhin werden die Studiendauer, Publikationssprache und der Publikationszeitraum als Selektionskriterien festgelegt.

Für die Unterteilungen der Fragestellungen (1 bis 9) bezüglich der jeweiligen spezifischen Angiogenesehemmer und der Therapiefolge werden die Patientenpopulation, die Intervention und die Vergleichsintervention näher spezifiziert. Alle anderen Kriterien können auf alle Fragestellung gleichermaßen angewandt werden.

## Studienpopulation

Die Studienpopulation der einzuschließenden Studien muss ein Patientenkollektiv von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom umfassen. Die für die jeweilige Fragestellung spezifische Basis-Chemotherapie, die die Patienten erhalten haben sollten, ist in Tabelle 1 wiedergegeben.

## Intervention

Die Behandlung mit einem Angiogenesehemmer, die in den Studien untersucht worden sein soll, aber auch das Therapieschema der Kombinationstherapie ist je nach Fragestellung unterschiedlich. Die Kriterien der Interventionen und der Kombinationstherapie, nach denen Studien für die jeweilige Fragestellung selektiert werden, sind in Tabelle 1 dargestellt.

## Vergleichsintervention

In der Vergleichsintervention darf der jeweilige Angiogenesehemmer, der in der Studie untersucht wird, nicht enthalten sein (Fragestellung 1 bis 7). Für Fragestellung 8 und 9 (VEGF vs. EGFR) muss es sich um einen Angiogenesehemmer handeln, der an den Rezeptor des Proliferationsfaktors EGF (Epidermal Growth Factor) bindet. Die Kombinationstherapie soll derjenigen der Intervention entsprechen. Die Kriterien der Vergleichsinterventionen und der Kombinationstherapie, nach denen Studien für die jeweilige Fragestellung selektiert werden, sind in Tabelle 1 dargestellt.

## Endpunkte

Zielkriterien sind das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben, das Ansprechen auf die Therapie, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

## Studiendesign

Zur Aktualisierung der Leitlinie werden nur Primärstudien mit einem randomisierten kontrollierten Design herangezogen. Zur Überprüfung der Vollständigkeit der Literaturstellen werden auch systematische Reviews und Leitlinien eingeschlossen, deren Referenzen mit den Literaturstellen abgeglichen werden, die aus der Recherche resultieren.

## Sonstige

Die Studiendauer wird nicht begrenzt, da typischerweise für die Untersuchungen der Wirksamkeit von Therapieformen in dieser Indikation Überlebenszeitanalysen herangezogen werden, deren Studiendauer sich an der Zahl der Ereignisse über die Zeit orientiert.

Der Publikationszeitraum für die Studien wird nicht eingeschränkt.

Die Publikationssprachen werden auf Deutsch und Englisch eingeschränkt.

**Tabelle 1: Einschlusskriterien**

Kürzel	Kategorie	Fragestellung	Einschlusskriterien
E1	Patientenpopulation	alle	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom
		1, 2, 8	First-Line Therapie
		3, 4, 5, 6, 7, 9	Second-Line Therapie
E2/E3	Intervention	1	Bevacizumab in Kombination mit IFL, FOLFIRI, FOLFOX, FUFOX, FLOX, XELOX, CAPOX, AIO, Capecitabin oder LV5FU2
	Vergleichsintervention		Kombinationstherapie wie Intervention, ohne Bevacizumab
	Intervention	2	Cetuximab oder Panitumumab in Kombination mit IFL, FOLFIRI, FOLFOX, FUFOX, FLOX bzw. Cetuximab in Kombination mit XELOX oder CAPOX
	Vergleichsintervention		Kombinationstherapie wie Intervention, ohne Cetuximab oder Panitumumab
	Intervention	3	Bevacizumab in Kombination mit IFL, FOLFIRI, FOLFOX, FUFOX oder FLOX
	Vergleichsintervention		Kombinationstherapie wie Intervention, ohne Bevacizumab
	Intervention	4	Aflibercept oder Ramucirumab in Kombination mit IFL oder FOLFIRI
	Vergleichsintervention		Kombinationstherapie wie Intervention, ohne Aflibercept oder Ramucirumab
	Intervention	5	Panitumumab in Kombination mit IFL oder FOLFIRI
	Vergleichsintervention		Kombinationstherapie wie Intervention, ohne Panitumumab
	Intervention	6	Regorafenib als Monotherapie
	Vergleichsintervention		BSC
	Intervention	7	Bevacizumab in Kombination mit einem Second-Line Therapieregime als Fortsetzung einer Bevacizumab basierten First-Line Therapie nach Progression
	Vergleichsintervention		Kombinationstherapie wie Intervention, keine Fortsetzung einer Bevacizumab basierten First-Line Therapie
	Intervention	8	Bevacizumab in Kombination mit IFL, FOLFIRI, FOLFOX, FUFOX oder FLOX oder Bevacizumab in Kombination mit XELOX oder CAPOX
	Vergleichsintervention		Cetuximab oder Panitumumab, Kombinationstherapie wie Intervention
	Intervention	9	Aflibercept, Bevacizumab oder Ramucirumab in Kombination mit IFL oder FOLFIRI
	Vergleichsintervention		Panitumumab, Kombinationstherapie wie Intervention
E4	Endpunkte		Gesamtüberleben (OS) Progressionsfreies Überleben (PFS) Tumoransprechrage (RR) Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QoL) Nebenwirkungen (UE)
E5	Studientyp		RCT, Systematischer Review, Meta-Analyse, Leitlinie
E6	Studiendauer		Alle
E7	Sprache		Englisch, Deutsch
E8	Publikationszeitpunkt		Alle

Abkürzungen: BSC: best supportive care, RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Zur Dokumentation des Ausschlusses von Literaturstellen für die Zweitselektion werden, abgeleitet von den definierten Einschlusskriterien, folgende Ausschlussgründe formuliert (siehe Tabelle 2):

**Tabelle 2: Ausschlusskriterien**

Kürzel	Ausschlussgrund	Erläuterung
A1	Duplikat	–
A2	Sprache	- Nicht Englisch - Nicht Deutsch
A3	Abstract/Poster ohne Volltext	–
A4	Volltext nicht beschaffbar	–
A5	Unpassendes Studiendesign	- Keine RCT - Kein Systematischer Review - Keine Meta-Analyse - Keine Leitlinie
A6	Unpassende Studienpopulation	- Tierstudie - In-vitro Studie - Kinder - Patienten mit mKRK und KRAS-Mutation
A7	Unpassende Indikation	- Kein mKRK
A8	Unpassende Fragestellung	–
A9	Mehrfachpublikation ohne Zusatzinformation	–
A10	Expertenausschluss	–

Abkürzungen: KRAS: Kirsten Rat Sarcoma, mKRK: metastasiertes kolorektales Karzinom, RCT: randomisierte kontrollierte Studie

### 3.1.3 Selektion der Literaturstellen

Die durch die Recherche erhaltenen Literaturstellen werden zunächst anhand der Titel und Abstracts auf Übereinstimmung mit den vorab definierten Einschlusskriterien (Tabelle 1) von zwei Reviewern unabhängig als relevant bzw. nicht relevant selektiert (Erstselektion). Die hierbei als relevant erachteten Literaturstellen werden im Volltext hinsichtlich der Übereinstimmung mit den Einschlusskriterien überprüft (Zweitselektion). Sollten in den jeweiligen Selektionsschritten Differenzen bezüglich des Einschlusses von Studien zwischen beiden Reviewern vorliegen, wird über den Einschluss dieser Studien diskutiert. Bei Dissens wird ein dritter Gutachter hinzugezogen.

## 3.2 Bewertung der identifizierten Literaturstellen

### 3.2.1 Datenextraktion

Die Daten der Studien aus den eingeschlossenen Publikationen werden tabellarisch dargestellt. Extrahiert werden Studiencharakteristika, Ergebnisse und die Schlussfolgerungen der Autoren als Originalzitat. Die Reihenfolge der Darstellung orientiert sich an den einzelnen Angiogenesehemmern und innerhalb dieser Klassifikation an der Zusammensetzung der Chemotherapie regime. Ergebnisse aus Supplements der Publikationen werden ergänzt und als solche markiert.




### 3.2.2 Bewertung der Evidenz

Das Verzerrungspotential der eingeschlossenen Studien wird mittels des „Risk of Bias Tools“ (RoB) der Cochrane Collaboration bewertet (1, 2). Die Bewertung umfasst sieben Items und erfolgt hinsichtlich eines geringen, hohen oder unklaren Risikos für Bias nachvollziehbar mit einem Zitat aus der Publikation oder einem Kommentar (siehe Tabelle 3).

**Tabelle 3: Bewertungskriterien zur Erfassung des Verzerrungspotentials (RoB)**








Item		Geringes Risiko für Bias	Hohes Risiko für Bias	Unklares Risiko für Bias	“Zitat”/Kommentar
1	Generierung der Randomisierungssequenz				
2	Verdeckte Gruppenzuteilung				
3	Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal				
4	Verblindung der Endpunkterhebung				
5	Unvollständige Daten zu Endpunkten				
6	Selektives Berichten zu Endpunkten				
7	Andere Ursachen für Bias				

Die Beurteilung der einzelnen Items resultiert in einem Farbschema: grün für ein geringes Risiko für Bias, gelb für ein unklares Risiko für Bias und rot für ein hohes Risiko für Bias (siehe Abbildung 1).

	Hohes Risiko
	Unklares Risiko
	Geringes Risiko

**Abbildung 1: Legende RoB**

Aus der Bewertung anhand der in Tabelle 3 angeführten Items ergibt sich beispielsweise folgendes Farbschema für eine Studie mit adäquaten Angaben zur Randomisierungssequenz, keiner Angabe zur verdeckten Gruppenzuteilung, fehlender Verblindung von Teilnehmern, Studienpersonal und der Endpunkterhebung, vollständiger Angabe von Daten zu Endpunkten und sonstigem Verzerrungspotential (siehe Abbildung 2):

1	2	3	4	5	6	7
						

**Abbildung 2: Beispiel zur Anwendung RoB**

Das jeweilige Farbschema ist in die Extraktionstabellen eingefügt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Literaturrecherche

Die Recherche erfolgte am 14.01.2016 in den Datenbanken EMBASE/MEDLINE via Elsevier und am 20.01.2016 in der Datenbank der Cochrane Library. Mit der systematischen Literaturrecherche wurden insgesamt 4.416 Treffer erzielt. Nach Ausschluss von 65 Duplikaten verblieben 4.351 Literaturstellen für die Erstselektion. Für die Zweitselektion im Volltext verblieben 192 Literaturstellen. Aus dieser resultierten 40 relevante Volltexte, die zur Bewertung eingeschlossen wurden. Eine Übersicht über die in der Zweitselektion ausgeschlossenen Publikationen ist mit Ausschlussgrund im Anhang (5.1.3) aufgeführt. Aus Empfehlungen der Leitliniengruppe ergaben sich drei weitere Literaturstellen, sodass insgesamt 43 Volltexte für die Bewertung vorlagen. Abbildung 3 enthält das Flussdiagramm zur systematischen Literaturrecherche.

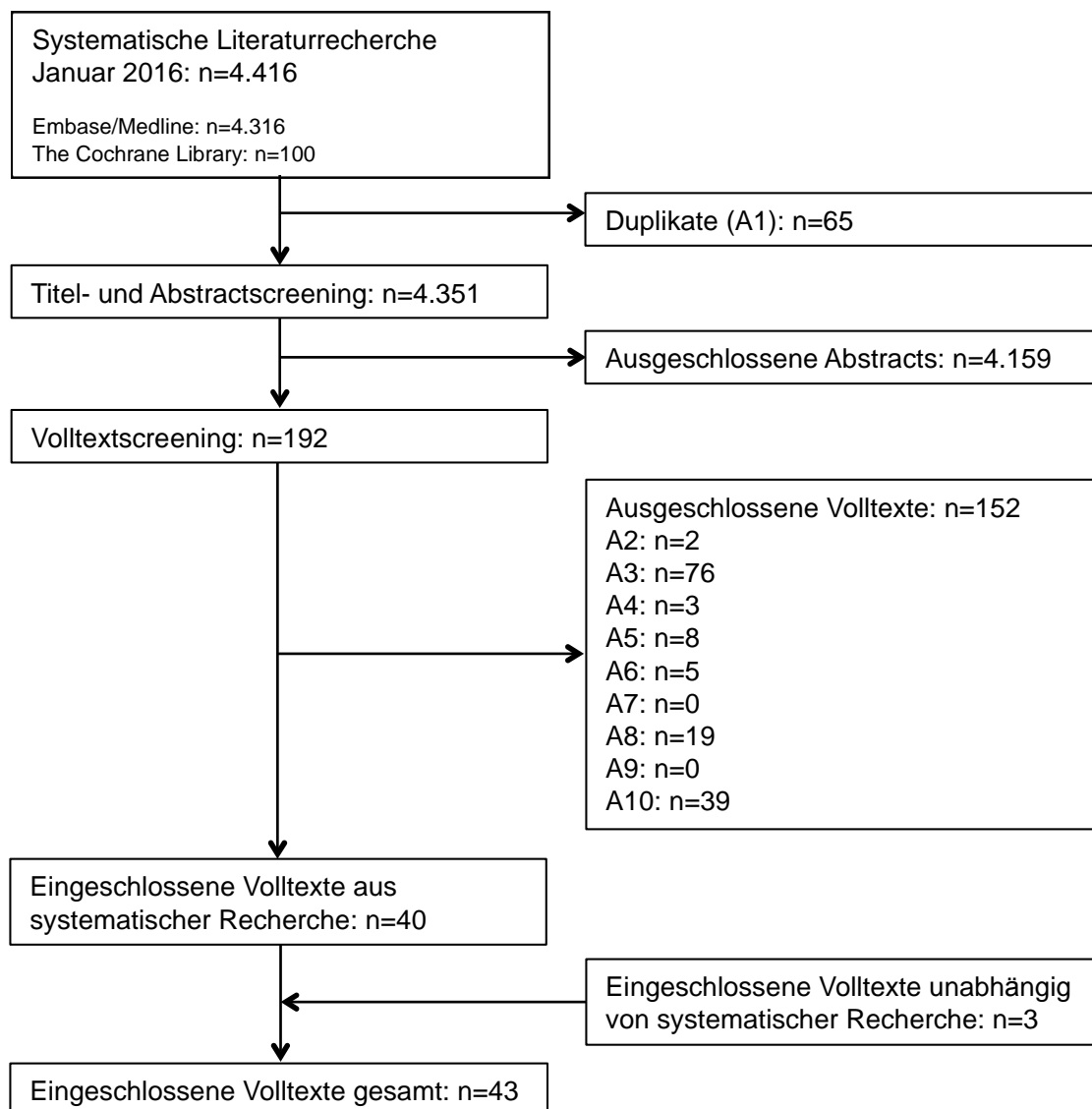
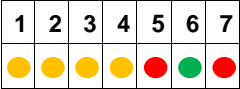


Abbildung 3: Flussdiagramm zur systematischen Literaturrecherche

## 4.2 Datenextraktion und Bewertung der Evidenz der eingeschlossenen Studien

### 4.2.1 Bevacizumab 1st-Line Therapie

Tabelle 4: Bevacizumab 1st-Line Therapie

Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren
<b>5-FU/LV basierte CTx</b>					
Kabbinar et al. 2003  	<p><b>IG1: n=35</b> LV 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. über 2 h, 5-FU 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. Bolus jede W bis W 6 + Bevacizumab 5 mg/kg i.v. über 90 min alle 2 W</p> <p><b>IG2: n=33</b> 5-FU/LV (s.o.) + Bevacizumab 10 mg/kg i.v. über 90 min alle 2 W</p> <p><b>KG: n=36</b> 5-FU/LV (s.o.)</p> <p><b>Follow-up:</b> k.A.</p>	<p><b>Ein:</b> ≥18 J, histol. gesichertes mKRK, Evidenz für zweidimensionale Metastasen ≥1 cm<sup>2</sup>, ECOG: 0-1, LE &gt;3 M, adäquate hämatologische, Leber- und Nierenfunktionen</p> <p><b>Aus:</b> ≤12 M vor Studienbeginn vorangegangene CTx außer adjuvante 5-FU + 5-FU/LV und/oder Levasimol, ≤28 T RTx oder Haupt-OP, schwere nicht heilende Wunden oder Ulkus oder Knochenbrüche oder klinisch relevante kardiovaskuläre Erkrankung oder periphere vaskuläre Erkrankung, Einnahme von Antikoagulantien oder ASS, Schwangere oder Stillende</p>	<p><b>Geschlecht (w):</b> IG1: 51%, IG2: 54%, KG: 25%</p> <p><b>Alter:</b> k.A.</p> <p><b>ECOG Performance Status:</b> 0: IG1: 60%, IG2: 54%, KG: 61% 1: IG1: 40%, IG2: 42%, KG: 39% 2: IG1: 0, IG2: 3%, KG: 0</p> <p><b>Anzahl Lokalisation Metastasen:</b> 1: IG1: 57%, IG2: 52%, KG: 64% 2: IG1: 26%, IG2: 30%, KG: 28% ≥3: IG1: 17%, IG2: 18%, KG: 8%</p> <p><b>Lokalisation Metastasen:</b> Leber: IG1: 83%, IG2: 82%, KG: 69% Lunge: IG1: 40%, IG2: 36%, KG: 22% Leber+Lunge: IG1: 26%, IG2: 24%, KG: 11%</p> <p><b>Vortherapie:</b> Adjuvante CTx: IG1: 14%, IG2: 21%, KG: 22% RTx: IG1: 14%, IG2: 15%, KG: 14% OP: IG1: 80%, IG2: 85%, KG: 97%</p>	<p><b>OS (Median (Spanne)):</b> IG1: 21,5 M (1,2-28,2) IG2: 16,1 M (0,9-27,1) KG: 13,8 M (0,6-27,5)</p> <p><b>Progression:</b> Ja: IG1: n=22, IG2: n=23, KG: n=26 Nein: IG1: 37%, IG2: 30%, KG: 28%</p> <p><b>TTP (Median):</b> IG1: 9,0 M IG2: 7,2 M IG1, IG2 gepoolt: 7,4 M KG: 5,2 M HR=0,46 (IG1 vs. KG) HR=0,66 (IG2 vs. KG) HR=0,54 (IG1/2 vs. KG)</p> <p><b>RR:</b> IG1: 40%, p=0,029 (vs. KG) IG2: 24% IG1, IG2 gepoolt: 32% KG: 17%</p> <p><b>UE (Grad3/4)*:</b> <b>IG1 n=35, IG2 n=32, KG n=35:</b> Gesamt: IG1: n=26, IG2: n=25, KG: n=19 Diarrhoe: IG1: n=10, IG2: n=10, KG: n=13 Leukopenie: IG1: n=2, IG2: n=1, KG: n=1 Fieber: IG1: n=0, IG2: n=1, KG: n=0 Kopfschmerz: IG1: n=0, IG2: n=1, KG: n=0 Schwindel: IG1: n=1; IG2: n=0, KG: n=0 Abdominale Schmerzen: IG1: n=3, IG2: n=4, KG: n=1 Gewichtsverlust: IG1: n=1, IG2: n=0, KG: n=0</p>	<p>“The encouraging results of this randomized trial support further study of bevacizumab 5 mg/kg plus chemotherapy as first-line therapy for metastatic colorectal cancer.”</p>

Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren														
				Gastrointestinale Blutungen: IG1: n=0, IG2: n=3, KG: n=0 Hypertonie: IG1: n=3, IG2: n=8, KG: n=0 Infektion: IG1: n=0, IG2: n=1, KG: n=0 Thrombosen: IG1: n=5, IG2: n=2, KG: n=1															
Kabbinar et al. 2005  <table border="1" data-bbox="76 459 315 547"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td> </tr> <tr> <td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td> </tr> </table>	1	2	3	4	5	6	7	●	●	●	●	●	●	●	<b>IG: n=104</b> LV 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. über 2 h, 5-FU 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. Bolus jede W bis W 6 + Bevacizumab 5 mg/kg i.v. alle 2 W  <b>KG: n=105</b> 5-FU/LV (s.o.) + Placebo  <b>Follow-up:</b> k.A.	<b>Ein:</b> ≥65 J, histol. gesichertes unbehandeltes mKRK, nicht geeignet für 1st-Line Irinotecan basierte CTx, ECOG: 1-2, Serum Albumin ≤3,5 g/dl, RTx an Abdomen oder Becken  <b>Aus:</b> Vorangegangene Haupt-OP oder offene Biopsie oder relevante traumatische Verletzungen bis ≤28 T vor Studieneintritt, erwartbare Haupt-OP während Studie, derzeitige oder vergangene Therapie mit Antikoagulantien, thrombolytische Therapie oder chronische tägliche Therapie mit ASS (>350 mg/T) oder nicht-steroidale anti-inflammatorische Medikation, schwere nicht heilende Wunden, Ulkus oder Knochenbrüche, vergangene oder derzeit bestehende ZNS-Metastasen, Schwangere oder Stillende, Proteinurie oder klinisch relevante Nierenfunktionsstörungen	<b>Geschlecht (w):</b> IG: 44%, KG:49%  <b>Alter (MW):</b> IG: 71,3 J, KG: 70,7 J  <b>ECOG Performance Status:</b> 0: IG: 29%, KG: 28% 1: IG: 64%, KG: 67% 2: IG: 8%, KG: 6%  <b>Lokalisation Primärtumor:</b> Kolon: IG: 82%, KG: 80% Rektum: IG: 18%, KG: 20%  <b>Anzahl Lokalisation Metastasen:</b> 1: IG: 39%, KG: 31% >1: IG: 62%, KG: 70%  <b>Vorthherapie:</b> Adjuvante CTx: IG: 19%, KG: 21% RTx: IG: 15%, KG:14%	<b>OS (Median):</b> IG: 16,6 M KG: 12,9 M HR=0,79, 95% KI [0,56; 1,10], p=0,160  <b>PFS (Median)</b> IG: 9,2 M KG: 5,5 M HR=0,50, 95% KI [0,34; 0,73], p=0,0002  <b>RR:</b> ORR (CR+PR): IG: 26,0%, KG: 15,2%, p=0,055 CR: IG: 0, KG: 0, PR: IG: 26,0%, KG: 15,2%  <b>Dauer des Ansprechens (Median):</b> IG: 9,2 M KG: 6,8 M HR=0,42, 95% KI [0,15; 1,17], p=0,088  <b>UE (Grad 3/4)*:</b> <b>IG: n=100, KG: n=104</b> Gesamt: IG: 87%, KG: 71% UE letal (Grad 5): IG: 4%, KG: 7% Gesamtmortalität bei 60 T (Grad k.A.): IG: 5%, KG: 14% UE, die zu Studienabbruch führten (Grad k.A.): IG: 10%, KG:12% Diarrhoe: IG: 39%, KG: 40% Leukopenie: IG: 5%, KG: 7% Hypertonie (Grad 3): IG: 16%, KG: 3% Blutungen: IG: 5%, KG: 3% Proteinurie (Grad 3): IG: 1%, KG: 0 Gastrointestinale Perforation (Grad k.A.): IG: 2%, KG: 0  <b>Therapiedauer (Median):</b> IG: 31 W, KG: 23 W	"Addition of bevacizumab to 5-FU/LV as first-line therapy in CRC patients who were not considered optimal candidates for first-line irinotecan treatment provided clinically significant patient benefit, including statistically significant improvement in progression-free survival."
1	2	3	4	5	6	7													
●	●	●	●	●	●	●													



Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren														
<b>Capecitabin basierte CTx</b>																			
<p>Cunningham et al. 2013</p> <table border="1" data-bbox="76 355 315 443"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td> </tr> <tr> <td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td> </tr> </table>	1	2	3	4	5	6	7	●	●	●	●	●	●	●	<p><b>IG: n=140</b> Capecitabin 1.000 mg/m<sup>2</sup> oral 2x pro T an T 1-14 + Bevacizumab 7,5 mg/kg i.v. an T 1 alle 3 W</p> <p><b>KG: n=140</b> CTx (s.o.)</p> <p><b>Follow-up (Median (IQR)):</b> IG: 24,8 M (15,1-37,7) KG: 21,6 M (12,8-31,9)</p>	<p><b>Ein:</b> ≥70 J, histol./zytol. gesichertes mKRK, Evidenz für Metastasen, messbare Erkrankung gemäß RECIST, Diagnose KRK ≤6 M, ≥1 Läsion, ECOG: 0-2, Kreatinin-Clearance ≥30 ml/min, LE ≥3 M, adjuvante CTx wenn ≥6 M vor Studienbeginn beendet, ungeeignet für CTx mit Irinocetan, Oxaliplatin oder Metastasenresektion</p> <p><b>Aus:</b> frühere CTx gegen mKRK, adjuvante Anti-VEGF-Therapie, klinisch relevante kardiovaskuläre Erkrankung, thromboembolisches Ereignis in vergangenen 6 M, Proteinurie, Hirnmetastasen, ZNS-Erkrankung, &gt;325 mg ASS ≤10 T vor erster Studienmedikation, nicht steroidale Entzündungshemmer, Antikoagulantien, Thrombolytika, Krebserkrankung in vergangenen 5 J</p>	<p><b>Geschlecht (w):</b> IG: 40%, KG: 40%</p> <p><b>Alter:</b> &lt;75 J: IG: 39%, KG: 33% ≥75 J: IG: 61%, KG: 67%</p> <p><b>ECOG Performance Status:</b> 0: IG: 50%, KG: 43% 1: IG: 41%, KG: 48% 2: IG: 7%, KG: 8% 3: IG: 0, KG: 1% Fehlende Daten: IG: 1%, KG: 1%</p> <p><b>Lokalisation Primärtumor:</b> Nur Kolon: IG: 58%, KG: 54% Nur Rektum: IG: 31%, KG: 25% Kolon+Rektum: IG: 11%, KG: 19% Unbekannt: IG: 0, KG: 1% Fehlende Daten: IG: 0, KG: 1%</p> <p><b>Lokalisation Metastasen:</b> Leber: IG: 63%, KG: 68% Lunge: IG: 36%, KG: 41% Andere: IG: 35%, KG: 23% Nur Leber: IG: 37%, KG: 39%</p> <p><b>Metastasierungszeitpunkt:</b> Synchron: IG: 14%, KG: 17%</p> <p><b>Vorthherapie:</b> Adjuvante CTx: IG: 32%, KG: 19% RTx: IG: 12%, KG: 6%</p> <p><b>Komorbiditäten:</b> Hypertonie: IG: 56%, KG: 49% MI: IG: 6%, KG: 6% Thromboembolie: IG: 7%, KG: 1% Neurologische Erkrankung: IG: 6%, KG: 6% Chron. Gastritis: IG: 3%, KG: 6% Schlaganfall: IG: 4%, KG: 1%</p> <p><b>Einnahme Medikamente:</b> Begleiterkrankung: IG: 92%, KG: 91%</p>	<p><b>OS (Median):</b> IG: 20,7 M KG: 16,8 M HR=0,79, 95% KI [0,57; 1,09], p=0,18</p> <p><b>OS:</b> 1 J: IG: 73,6%, KG: 60,0% 2 J: IG: 44,3%, KG: 35,1%</p> <p><b>PFS (Median)<sup>#</sup>:</b> IG: 9,1 M KG: 5,1 M HR=0,53, 95% KI [0,41; 0,69], p&lt;0,0001</p> <p><b>PFS</b> 6 M: IG: 66,7%, KG: 44,2% 12 M: IG: 34,8%, KG: 10,3% 18 M: IG: 16,2%, KG: 3,6%</p> <p><b>RR:</b> ORR (CR+PR): IG: 19%, KG: 10%, p=0,04 CR: IG: 2%, KG: 1% PR: IG: 17%, KG: 9% Stabile Erkrankung: IG: 55%, KG: 48% Progression: IG: 10%, KG: 21% Nicht auswertbar: IG: 16%, KG: 21%</p> <p><b>Dauer des Ansprechens (Median):</b> IG: 9,0 M KG: 9,4 M</p> <p><b>UE infolge CTx (Grad 3/Grad 4/ Grad 5)*:</b> <b>IG: n=134, KG: n=136</b> Gesamt: IG: 40%, KG: 22% SUE: IG: 14%, KG: 8% UE letal (Grad 5): IG: 4%, KG: 3% Hand-Fuß-Syndrom: IG: 16%/0/0, KG: 7%/0/0 Diarrhoe: IG: 6%/1%/0, KG: 5%/1%/0 Asthenie: IG: 4%/1%/0, KG: 3%/1%/0 Fatigue: IG: 3%/1%/0, KG: 1%/0/0 Übelkeit: IG: 1%/0/0, KG: 0/0/0 Erbrechen: IG: 2%/0/0, KG: 1%/0/0 Stomatitis: IG: 0/0/0, KG: 1%/0/0 Neutropenie: IG: 0/1%/0, KG: 1%/0/0</p>	<p>“In conclusion, our data suggest that bevacizumab plus capecitabine represents an additional therapeutic option in elderly patients with metastatic colorectal cancer, particularly in those who are unsuitable for upfront oxaliplatin-based or irinotecan-based combination regimens.”</p>
1	2	3	4	5	6	7													
●	●	●	●	●	●	●													

Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren														
				<p><b>UE infolge Bevacizumab (Grad 3/ Grad 4/Grad 5)*:</b>  <b>IG: n=134, KG: n=136</b>            Blutungen: IG: 0/0/0, KG: 0/0/1%            Hypertonie: IG: 2%/0/0, KG: 1%/0/0            Venöse Thromboembolien: IG: 2%/5%/1%, KG: 3%/1%/0            Proteinurie: IG: 1%/0/0, KG: 0/0/0            Arterielle Thromboembolien: IG: 1%/1%/1%, KG: 1%/0/0            Hämoptyse: IG: 0/0/0, KG: 1%/0/0            Herzinsuffizienz: IG: 0/0/0, KG: 0/0/1%  <b>Anzahl Therapiezyklen (Median (IQR)):</b>            IG: 9 (4-15), KG: 6 (3-10)</p>															
<p>Tebbutt et al. 2010</p> <table border="1" data-bbox="76 695 315 783"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td> </tr> <tr> <td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td> </tr> </table>	1	2	3	4	5	6	7	●	●	●	●	●	●	●	<p><b>IG1: n=157</b>            Capecitabin 1,25 mg/m<sup>2</sup> (ggfs. 1,00 mg/m<sup>2</sup> bei Risiko für Toxizität) 2x pro T an T 1-14 alle 3 W + Bevacizumab 7,5 mg/kg an T 1 alle 3 W  <b>IG2: n=158</b>            Capecitabin + Bevacizumab (s.o.) + Mitomycin 7 mg/m<sup>2</sup> an T 1 alle 6 W  <b>KG: n=156</b>            Capecitabin (s.o.)   <b>Follow-up:</b>            k.A.</p>	<p><b>Ein:</b>            ≥18 J, histol. gesichertes mKRK, messbare oder nicht-messbare inoperable Metastasen, geeignet für Capecitabin-Monotherapie, ECOG: ≤2. LE: ≥12 W, keine vorherige CTx außer adjuvante CTx ≥6 M vor Rückfall, adäquate Knochenmarks-, Nieren- und Leberfunktion  <b>Aus:</b>            Unkontrollierte klinisch relevante Herzerkrankung, Hypertonie, Arrhythmien, oder Angina Pectoris, akute MI oder Schlaganfall innerhalb 12 M, regelmäßige Einnahme von ASS (≥350 mg/T) oder nichtsteroidale anti-inflammatorische Medikation, ZNS-Metastasen, aktive Blutungsstörungen innerhalb 3 M, Haupt-OP innerhalb 28 T, schwere nicht heilende Wunden</p>	<p><b>Geschlecht (w)§:</b>            IG1: 35%, IG2: 40%, KG: 37%  <b>Alter (Median (Spanne)):</b>            IG1: 67 J (32-85), IG2: 67 J (33-84), KG: 69 J (37-86)  <b>ECOG Performance Status:</b>            0: IG1: 58%, IG2: 52%, KG: 58%            1: IG1: 34%, IG2: 41%, KG: 38%            2: IG1: 8%, IG2: 7%, KG: 4%  <b>Lokalisation Primärtumor:</b>            Zökum: IG1: 12%, IG2: 11%, KG: 8%            Kolon ascendens: IG1: 6%, IG2: 12%, KG: 12%            Querkolon: IG1: 7%, IG2: 6%, KG: 5%            Kolon descendens: IG1: 4%, IG2: 3%, KG: 3%            Sigma: IG1: 34%, IG2: 30%, KG: 25%            Rektosigmoid: IG1: 12%, IG2: 7%, KG: 15%            Rektum: IG1: 18%, IG2: 23%, KG: 26%            Andere: IG1: 5%, IG2: 8%, KG: 4%            Unsicher: IG1: 1%, IG2: 0, KG: 2%  <b>Primärtumor reseziert:</b>            IG1: 81%, IG2: 76%, KG: 79%  <b>Lokalisation Metastasen:</b></p>	<p><b>OS (Median):</b>            IG1: 18,9 M            IG2: 16,4 M            KG: 18,9 M            HR=0,875, 95% KI [0,675; 1,134], p=0,314 (KG vs. IG1)            HR=0,942, 95% KI [0,732; 1,213], p=0,642 (KG vs. IG2)  <b>PFS (Median):</b>            IG1: 8,5 M            IG2: 8,4 M            KG: 5,7M            HR=0,624, 95% KI [0,494; 0,787], p&lt;0,001 (KG vs. IG1)            HR=0,557, 95% KI [0,440; 0,705], p&lt;0,001 (KG vs. IG2)  <b>Keine Progression:</b>            IG1: n=5, IG2: n=9, KG: n=4  <b>RR:</b>            ORR (CR+PR): IG: 38,1%, IG2: 45,9%, KG: 30,3%            CR: IG: 2,0%, IG2: 2,1%, KG: 0,7%, IG2 vs. KG: p=0,006            PR: IG: 36,1%, IG2: 43,8%, KG: 29,6%            Stabile Erkrankung: IG: 54,4%, IG2: 47,9%, KG: 49,3%            Progression: IG: 2,7%, IG2: 3,4%, KG: 16,9%            Nicht auswertbar: IG: 4,8%, IG2: 2,7%,</p>	<p>“Adding bevacizumab to capecitabine, with or without mitomycin, significantly improves PFS without major additional toxicity or impairment of QOL”.</p>
1	2	3	4	5	6	7													
●	●	●	●	●	●	●													

Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren
		<p>oder Ulkus oder Knochenbruch, 24 h Urin-Protein &gt;2 g, Schwangere, Vorerkrankung: Malignome ohne Nachweis eines Rezidivs</p>	<p>Lokale Erkrankungen an Rektum/Kolon: IG1: 35%, IG2: 37%, KG: 36%            Leber: IG1: 75%, IG2: 78%, KG: 72%            Lymphknoten: IG1: 50%, IG2: 45%, KG: 44%            Lunge: IG1: 39%, IG2: 39%, KG: 39%            Knochen: IG1: 6%, IG2: 1%, KG: 4%            Peritoneal: IG1: 13%, IG2: 19%, KG: 21%            Andere: IG1: 10%, IG2: 10%, KG: 12%</p> <p><b>Metastasen reseziert:</b>            IG1: 8%, IG2: 8%, KG: 13%</p> <p><b>Vortherapie:</b>            CTx: IG1: 28%, IG2: 16%, KG: 22%            RTx: IG1: 15%, IG2: 10%, KG: 12%</p> <p><b>Dosierung Capecitabin (2x tägl.):</b>            1,00 mg/m<sup>2</sup>: IG1: 67%, IG2: 67%, KG: 66%            1,25 mg/m<sup>2</sup>: IG1: 33%, IG2: 33%, KG: 34%</p>	<p>KG: 3,5%</p> <p><b>UE bzgl. CTx (Grad 3/4/5)*:</b>            Gesamtmortalität bei T 60: IG1: 6%, IG2: 3%, KG: 4%            UE letal: IG1: n=7, IG2: n=3, KG: n=1            Diarrhoe: IG1: 17%, IG2: 16%, KG: 11%            Hand-Fuß-Syndrom: IG1: 26%, IG2: 28%, KG: 16%            Stomatitis: IG1: 1,3%, IG2: 3,8%, KG: 2,6%            Erbrechen: IG1: 5,1%, IG2: 4,4%, KG: 5,1%            Übelkeit: IG1: 5,1%, IG2: 5,7%, KG: 5,8%            Fatigue: IG1: 9,6%, IG2: 13%, KG: 9,6%            Febrile Neutropenie: IG1: 2,5%, IG2: 1,9%, KG: 1,9%            Infektion: IG1: 10%, IG2: 11%, KG: 8,3%            Neutropenie: IG1: 0, IG2: 1,9%, KG: 1,3%            Erhöhtes Bilirubin: IG1: 0,6%, IG2: 1,3%, KG: 2,6%</p> <p><b>UE infolge Bevacizumab (Grad 3/4/5)*:</b>            Proteinurie: IG1: 3,2%, IG2: 6,3%, KG: 0,6%            Hypertonie: IG1: 3,8%, IG2: 6,3%, KG: 0,6%            Venöse Thrombose/Embolie: IG1: 8,9%, IG2: 10%, KG: 7,1%            Arterielle Thrombose: IG1: 3,2%, IG2: 4,4%, KG: 0            Darmperforation: IG1: 1,9%, IG2: 0,6%, KG: 0,6%            Blutung: IG1: 1,3%, IG2: 5,1%, KG: 2,6%</p> <p><b>QoL (EQ-5D, QoL Questionnaire-Cancer, Chemotherapy Acceptability Questionnaire):</b>            Basiswert, W 3, W 6 und W 3 bis Progression):            IG1 vs. KG: p&gt;0,1, IG2 vs. KG: p&gt;0,1</p> <p><b>Therapiezyklen (Median (Spanne)):</b>            IG1: 10 (1-57), IG2: 9 (1-49), KG: 8 (1-36)</p>	

Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren														
<b>Irinotecan basierte CTx</b>																			
<p>Guan et al. 2011</p> <table border="1" data-bbox="76 328 315 416"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td> </tr> <tr> <td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td> </tr> </table>	1	2	3	4	5	6	7	●	●	●	●	●	●	●	<p><b>IG: n=139 (FAS)</b>            Bevacizumab 5 mg/kg i.v. an T 1 alle 2 W + mIFL (Irinotecan 125 mg/m<sup>2</sup> i.v. an T 1, gefolgt von LV 20 mg/m<sup>2</sup> i.v. + 5-FU 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. über 6-8 h einmal pro W über 4 W alle 6 W</p> <p><b>KG: n=64 (FAS)</b>            mIFL (s.o.)</p> <p><b>Follow-up:</b>            k.A.</p>	<p><b>Ein:</b>            Unresektierbares, histol. gesichertes mKRK, ≥18 J, ECOG: 0-1, keine Vortherapie des mKRK, LE &gt;3 M, Kreatinin-Clearance &gt;50 ml/min, Proteinurie ≤2+, adäquate hämatologische Funktionen</p> <p><b>Aus:</b>            Vortherapie mit Irinotecan oder VEGF-Inhibitor, unbehandelte Hirnmetastasen, ZNS-Erkrankung, klinisch relevante kardiovaskuläre Erkrankung, MI, instabile Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Arrhythmie oder unkontrollierte Hypertonie, Immunsuppressionstherapie bei Organtransplantat, Blutungsneigung oder Gerinnungsstörung, schwere offene nicht heilende Wunde, Ulkus, Knochenbruch, Vorerkrankungen: Abdominalfisteln, gastrointestinale Perforation oder intra-abdominaler Abszess ≤6 M vor Studienbeginn, regelmäßige Einnahme von ASS (&gt;325 mg/T) oder andere Magengeschwüre verursachende Medikamente</p>	<p><b>Geschlecht (w):</b>            IG: 49,6%, KG: 44,8%</p> <p><b>Alter (Median (Spanne)):</b>            IG: 53 J (23-77), KG: 50 J (22-72)</p> <p><b>ECOG Performance Status:</b>            0: IG: 47,5%, KG: 35,9%            1: IG: 52,5%, KG: 64,1%</p> <p><b>Lokalisation Primärtumor:</b>            Kolon: IG: 47,5%, KG: 48,4%            Rektum: IG: 47,5%, KG: 50,0%            Kolorektum: IG: 5,0%, KG: 1,6%</p> <p><b>Anzahl Lokalisation Metastasen:</b>            1: IG: 41,7%, KG: 35,9%            &gt;1: IG: 58,3%, KG: 64,1%</p> <p><b>Adjuvante Vortherapie:</b>            CTx: IG: 50,4%, KG: 39,1%            RTx: IG: 12,2%, KG: 18,8%</p>	<p><b>OS (Median):</b>            IG: 18,7 M            KG: 13,4 M            HR=0,62, 95% KI [0,41; 0,95], p=0,014</p> <p><b>PFS (Median):</b>            IG: 8,3 M            KG: 4,2 M            HR=0,44, 95% KI [0,31; 0,63], p&lt;0,001</p> <p><b>6 M:</b> IG: 62,6%, KG: 25,0%, p&lt;0,001</p> <p><b>RR:</b>            ORR (CR+PR): IG: 35,3%, KG: 17,2%, p=0,013            CR: IG: 2,9%, KG: 0            PR: IG: 32,4%, KG: 17,2%            Stabile Erkrankung: IG: 58,3%, KG: 51,6%            Progression: IG: 2,2%, KG: 20,3%            Nicht auswertbar: IG: 4,3%, KG: 10,9%</p> <p><b>Dauer des Ansprechens (Median):</b>            IG: 7,4 M, KG: 3,5 M</p> <p><b>UE (Grad 3/4):</b>  <b>IG: n=141, KG: n=70</b>            ≥1 UE: IG: 8%, KG: 3%            Diarrhoe: IG: 26%, KG: 21%            Neutropenie: IG: 33%, KG: 19%            Erbrechen: IG: 8%, KG: 9%            Übelkeit: IG: 5%, KG: 3%            Anämie: IG: 4%, KG: 1%            Thrombozytopenie: IG: 3%, KG: 4%            Febrile Neutropenie: IG: 2%, KG: 2%</p> <p><b>UE infolge Bevacizumab (Grad 3/4):</b>  <b>IG: n=141, KG: n=70</b>            Hypertonie: IG: 4%, KG: 0            Blutungen: IG: 1%, KG: 1%            Thromboembolisches arterielles Ereignis: IG: 1%, KG: 0            Proteinurie: IG: 1%, KG: 0            Gastrointestinale Perforation: IG: 1%, KG: 0</p> <p><b>Anzahl Therapiezyklen (MW±SD):</b>            IG: 4,7±3,0, KG: 2,2±1,2</p>	<p>“Our results suggested that bevacizumab plus mIFL is effective and well tolerated as first-line treatment for Chinese patients with mCRC. Clinical benefit and safety profiles were consistent with those observed in pivotal phase III trials with mainly Caucasian patients.”</p>
1	2	3	4	5	6	7													
●	●	●	●	●	●	●													

Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren														
<p>Hurwitz et al. 2004</p> <table border="1" data-bbox="76 288 315 379"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td> </tr> <tr> <td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td> </tr> </table>	1	2	3	4	5	6	7	●	●	●	●	●	●	●	<p><b>IG: n=402</b> IFL (Irinotecan 125 mg/m<sup>2</sup>, 5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, LV 20 mg/m<sup>2</sup> 1x pro W über 4 W (Zyklus alle 6 W wiederholt)) + Bevacizumab 5 mg/kg alle 2 W</p> <p><b>KG: n=411</b> IFL + Placebo (s.o.)</p> <p><b>Follow-up:</b> k.A.</p>	<p><b>Ein:</b> Diagnose mKRK, ≥18 J, ECOG: 0-1, LE ≥3 M, adäquate Blutgerinnung, Nieren- und Leberfunktion (inkl. Proteinurie ≤500 mg/T)</p> <p><b>Aus:</b> Vortherapie mit 5-FU mit/ohne LV oder Levamisol ≥12 M vor Studieneintritt, RTx ≤14 T vor Studienbeginn, OP ≤28 T vor Studienbeginn, klinisch relevante kardiovaskuläre Erkrankung, klinisch diagnostizierbare Aszites, Schwangere oder Stillende, regelmäßige Einnahme von ASS (&gt;325 mg/T) oder anderen nicht-steroidalen Entzündungshemmern, klinisch relevante Blutungsneigung oder Gerinnungsstörung oder Bedarf von Antikoagulantien, bekannte ZNS-Metastasen</p>	<p><b>Geschlecht (w):</b> IG: 41%, KG: 40%</p> <p><b>Alter (MW):</b> IG: 59,5 J, KG: 59,2 J</p> <p><b>ECOG Performance Status:</b> 0: IG: 58%, KG: 55% 1: IG: 41%, KG: 44% 2: IG: &lt;1%, KG: &lt;1%</p> <p><b>Lokalisation Primärtumor:</b> Kolon: IG: 77%, KG: 81% Rektum: IG: 23%, KG: 19%</p> <p><b>Anzahl Lokalisation Metastasen:</b> 1: IG: 37%, KG: 39% &gt;1: IG: 63%, KG: 61%</p> <p><b>Vortherapie:</b> Adjuvante CTx: IG: 24%, KG: 28% RTx: IG: 15%, KG: 14%</p> <p><b>Krankheitsdauer mKRK (Median):</b> IG: 4 M, KG: 4 M</p>	<p><b>OS (Median):</b> IG: 20,3 M KG: 15,6 M HR=0,66, p&lt;0,001</p> <p><b>1-Jahres-Überlebensrate:</b> IG: 74,3% KG: 63,4% p&lt;0,001</p> <p><b>PFS (Median):</b> IG: 10,6 M KG: 6,2 M HR=0,54, p&lt;0,001</p> <p><b>RR:</b> ORR (CR+PR): IG: 44,8%, KG: 34,8%, p=0,004 CR: IG: 3,7%, KG: 2,2% PR: IG: 41,0%, KG: 32,6%</p> <p><b>Dauer des Ansprechens (Median):</b> IG: 10,4 M KG: 7,1 M HR=0,62, p=0,001</p> <p>Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden. <b>≥1% (Grad 3/4)*:</b> <b>IG: n=393, KG: n=397</b> Gesamt: IG: 84,9%, KG: 74,0%, p&lt;0,01 Gesamtmortalität ≤60 T: IG: 3,0%, KG: 4,9% UE letal (Grad 5): IG: 2,6%, KG: 2,8% UE, die zu Krankenhausaufenthalt führten: IG: 44,9%, KG: 39,6% UE, die zu Studienabbruch führten: IG: 8,4%, KG: 7,1% Leukopenie: IG: 37,0%, KG: 31,1% Diarrhoe: IG: 32,4%, KG: 24,7% Hypertonie (Grad 3): IG: 11,0%, KG: 2,3%, p&lt;0,01 Thrombotisches Ereignis (Grad k.A.): IG: 19,4%, KG: 16,2% Tiefe Thrombophlebitis (Grad k.A.): IG: 8,9%, KG: 6,3% Pulmonaler Embolus (Grad k.A.): IG: 3,6%, KG: 5,1% Blutungen: IG: 3,1%, KG: 2,5%</p>	<p>“The addition of bevacizumab to fluorouracil-based combination chemotherapy results in statistically significant and clinically meaningful improvement in survival among patients with metastatic colorectal cancer.“</p>
1	2	3	4	5	6	7													
●	●	●	●	●	●	●													

Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren														
<p>Stathopoulos et al. 2010</p> <table border="1" data-bbox="76 440 315 528"> <tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td></tr> <tr><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr> </table>	1	2	3	4	5	6	7	●	●	●	●	●	●	●	<p><b>IG: n=114</b>  LV 200 mg/m<sup>2</sup>, 5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, Irinotecan 135 mg/m<sup>2</sup> an T 1 innerhalb 4 h + Bevacizumab 7,5 mg/kg alle 3 W an T 1 über 90 min (8 Zyklen geplant)</p> <p><b>KG: n=108</b>  Wie IG (s.o.) ohne Bevacizumab</p> <p>In beiden Armen Wechsel von Irinotecan auf Oxaliplatin 135 mg/m<sup>2</sup> bei Krankheitsprogression</p> <p><b>Follow-up (Median (Spanne)):</b>  36 M (12-72)</p>	<p><b>Ein:</b>  Histol. gesichertes KRK Stufe IV, ≥1 Metastasen, vorherige OP und Resektion des Primärtumors, zweidimensional messbare Krankheit, ECOG: 0-2, LE ≥12 W, adäquate Knochenmarkreserven, adäquate Nieren- und Leberfunktion, adäquate Serumtransaminase bei Lebermetastasen, ≥18 J</p> <p><b>Aus:</b>  Weiterer bösartiger Tumor</p>	<p><b>Geschlecht (w):</b>  IG: 36,0%, KG: 37,0%</p> <p><b>Alter (Median (Spanne)):</b>  IG: 67 J (45-82), KG: 62 J (30-87)</p> <p><b>ECOG Performance Status:</b>  0-1: IG: 74,6%, KG: 72,2%  2: IG: 25,4%, KG: 27,8%</p> <p><b>Histologie:</b>  Adenokarzinom: IG: n=114, KG: n=108  Mittelhoch differenziert: IG: 95,6%, KG: 97,2%</p> <p><b>Lokalisation Metastasen:</b>  Leber: IG: 46,5%, KG: 47,2%  Lunge: IG: 10,5%, KG: 7,4%  Abdominal: IG: 5,3%, KG: 3,7%  Mehrere: IG: 37,7%, KG: 41,7%</p>	<p>Gastrointestinale Perforation (Grad k.A.): IG: 1,5%, KG: 0</p> <p><b>Therapiedauer (Median):</b>  IG: 40,4 W, KG: 27,6 W</p> <p><b>OS (Median):</b>  IG: 22,0 M  KG: 25,0 M  p=0,1391</p> <p><b>RR:</b>  CR: IG: 0, KG: 0  PR: IG: 36,8%, KG: 35,2%  Stabile Erkrankung: IG: 43,9%, KG: 46,3%  Progression: IG: 19,3%, KG: 18,5%</p> <p><b>Dauer des Ansprechens (Median):</b>  n.s.</p> <p><b>UE ≥1 % (jeglicher Grad):</b>  Leukopenie: IG: 34,2%, KG: 36,1%  Anämie: IG: 31,6%, KG: 33,3%  Thrombocytopenie: IG: 3,5%, KG: 4,6%  Übelkeit/Erbrechen: IG: 35,1%, KG: 33,3%  Diarrhoe: IG: 15,0%, KG: 17,6%  Asthenie: IG: 25,4%, KG: 27,8%  Hypertonie: IG: 20,2%, KG: 0  Proteinurie: IG: 6,1%, KG: 0  Blutung: IG: 2,6%, KG: 0</p>	<p>“No statistically significant difference in median overall survival in patients with advanced colorectal cancer treated with bevacizumab plus a combination therapy (arm A) and those treated with the combination only, without bevacizumab (arm B), was observed.”</p>
1	2	3	4	5	6	7													
●	●	●	●	●	●	●													
<b>Irinotecan- oder Oxaliplatin basierte CTx</b>																			
<p>Passardi et al. 2015</p> <table border="1" data-bbox="76 1121 315 1209"> <tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td></tr> <tr><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr> </table>	1	2	3	4	5	6	7	●	●	●	●	●	●	●	<p><b>IG: n=176:</b>  FOLFOX4 oder FOLFIRI + Bevacizumab 5 mg/kg i.v. 30-90 min an T 1, jedes 2 W Zyklus</p> <p><b>KG: n=194:</b>  FOLFOX4 oder FOLFIRI</p> <p><b>Follow-up (Median):</b>  36 M</p>	<p><b>Ein:</b>  ≥18 J, histol. gesichertes mKRK, ≥1 eindimensionale messbare Läsion, ECOG ≤2 (≤1 wenn ≥70 J), LE ≥12 W, vorherige adjuvante CTx aufgrund KRK und adjuvante/neoadjuvante CTx aufgrund rektalem Karzinom wenn 6 W vor Rezidiv beendet, hämatologische, hepatische, renale Funktion</p>	<p><b>Geschlecht (w)<sup>§</sup>:</b>  IG: 38,6%, KG: 40,7%</p> <p><b>Alter (Median (Spanne)):</b>  IG: 66 J (34-83), KG: 66 J (33-82)</p> <p><b>ECOG Performance Status:</b>  0: IG: 81,8%, KG: 79,4%  1-2: IG: 18,2%, KG: 20,6%</p> <p><b>Lokalisation Primärtumor:</b>  Rektum: IG: 23,3%, KG: 26,3%  Kolon: IG: 76,7%, KG: 73,7%</p> <p><b>Vorthherapie:</b>  OP: IG: 76,1%, KG: 75,3%  RTx: IG: 9,7%, KG: 9,3%</p>	<p><b>KRAS-Wildtyp<sup>§</sup></b>  <b>IG: n=112<sup>§</sup>, KG: n=123<sup>§</sup></b></p> <p><b>OS (Median):</b>  IG: 16,7 M  KG: 21,0 M  HR=1,00</p> <p><b>PFS (Median):</b>  IG: 8,6 M  KG: 8,3 M  HR=1,00</p> <p><b>RR:</b>  ORR (CR+PR): IG: 25,6%, KG: 26,8%</p> <p><b>Nicht stratifiziert nach KRAS-Status:</b></p>	<p>“The addition of B to standard first-line CT for mCRC did not provide a benefit in terms of PFS, OS or ORR. Further research is warranted to better identify the target population.”</p>
1	2	3	4	5	6	7													
●	●	●	●	●	●	●													

Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren														
		<p>und D-Dimer-Test im Normbereich</p> <p><b>Aus:</b> Vorherige Anti-EGFR-, Anti-Angiogenese-, Chemo- oder Immuntherapie aufgrund von Metastasen oder vorangeschrittener Erkrankung, Schwangere oder Stillende, klinisch relevante kardiologische Erkrankung, unkontrollierte Hypertonie, Blutungsneigung oder Koagulopathie, Pulmonalembolie oder arterieller Thromboembolismus, tiefe Venenthrombose oder anderes thromboembolisches Ereignis, klinisch relevante periphere vaskuläre Erkrankung, regelmäßige Einnahme von ASS (&gt;325 mg/T), Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulantien, Proteinurie, ZNS-Metastasen</p>	<p>Adjuvante CTx: IG: 19,3%, KG: 13,4%</p> <p><b>KRAS-Status:</b> Wildtyp: IG: 58,7%, KG: 58,0% Mutation: IG: 41,3%, KG: 42,0% Unbekannt: IG: n=21, KG: n=25</p> <p><b>Komorbiditäten:</b> IG und KG: ca. 60% (kardiovaskuläre, gastrointestinale, endokrine Erkrankungen)</p>	<p><b>UE (≥Grad 3):</b> Gesamt: IG: 61,4%, KG: 60,3% SUE: IG: 14,8%, KG: 12,9% UE letal: IG: 2,3%, KG: 0 UE, die zu Studienabbruch führten: IG: 17,0%, KG: 12,9% Anämie: IG: 1,1%, KG: 2,6% Neutropenie: IG: 39,6%, KG: 42,3% Thrombozytopenie: IG: 2,3%, KG: 1,0% Febrile Neutropenie: IG: 0,6%, KG: 2,1% Übelkeit: IG: 2,3%, KG: 2,1% Erbrechen: IG: 2,9%, KG: 1,6% Diarrhoe: IG: 8,0%, KG: 5,7% Stomatitis: IG: 4,6%, KG: 1,6% Fatigue: IG: 10,3%, KG: 3,1%, p=0,031 ZNS: IG: 6,2%, KG: 5,2%</p> <p><b>UE infolge Bevacizumab (jeglicher Grad):</b> Hämorrhagie: IG: 17,0%, KG: 4,6%, p=0,0001 Hypertonie: IG: 27,8%, KG: 10,8%, p&lt;0,0001 Proteinurie: IG: 22,2%, KG: 13,4%, p=0,027 Thrombose: IG: 21,0%, KG: 12,9%, p=0,037</p> <p><b>Therapiedauer (Median):</b> IG: 6 M, KG: 6 M</p>															
<b>Oxaliplatin oder Oxaliplatin und Capecitabin basierte CTx</b>																			
<p>Saltz et al. 2008</p> <table border="1" data-bbox="78 1197 322 1284"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td> </tr> <tr> <td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td> </tr> </table>	1	2	3	4	5	6	7	●	●	●	●	●	●	●	<p><b>IG1: n=350</b> Bevacizumab 7,5 mg/kg i.v. an T 1 alle 3 W über 30-90 min + XELOX (Oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> i.v. an T 1 über 2 h, Capecitabin 1.000 mg/m<sup>2</sup> 2x pro T an T 1-14)</p> <p><b>IG2: n=349</b> Bevacizumab 7,5 mg/kg i.v. an T 1 alle 3 W über</p>	<p><b>Ein:</b> ≥18 J, histol. bestätigtes mKRK, ≥1 eindimensional messbare Läsion, ECOG: ≤1, LE &gt;3 M, keine Vortherapie mit Oxaliplatin oder Bevacizumab, RTx oder OP ≥4 W vor Studienbeginn, adäquate Blutgerinnung, Nieren- und Leberfunktion</p>	<p><b>Geschlecht (w):</b> IG1: 39%, IG2: 41% KG1: 41%, KG2: 47%</p> <p><b>Alter (Median (Spanne)):</b> IG1: 61 J (18-86), IG2: 60 J (19-82), KG1: 61 J (18-83), KG2: 60 J (26-83)</p> <p><b>ECOG Performance Status:</b> 0: IG1: 59%, IG2: 57%, KG1: 59%, KG2: 60% 1: IG1: 41%, IG2: 43%, KG1: 41%, KG2: 40%</p>	<p><b>OS (Median):</b> IG1/2: 21,3 M KG1/2: 19,9 M HR=0,89, 97,5% KI [0,76; 1,03] p=0,0769 IG1: 21,4 M KG1: 19,2 M HR=0,84, 97,5% KI [0,68; 1,04] IG2: 21,2 M KG2: 20,3 M HR=0,94, 97,5% KI [0,75; 1,16]</p>	<p>"The addition of bevacizumab to oxaliplatin-based chemotherapy significantly improved PFS in this first-line trial in patients with MCRC. Overall survival differences did not reach statistical</p>
1	2	3	4	5	6	7													
●	●	●	●	●	●	●													

Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren
	<p>30-90 min + FOLFOX4** (LV 200 mg/m<sup>2</sup> i.v., 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> Bolus und 600 mg/m<sup>2</sup> i.v. über 22 h an 2 aufeinanderfolgenden T alle 2 W allein oder mit Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> an T 1)</p> <p><b>KG1: n=350</b> XELOX + Placebo (s.o.)</p> <p><b>KG2: n=351</b> FOLFOX4 + Placebo (s.o.)</p> <p><b>Follow-up (Median):</b> 27,6 M</p>	<p><b>Aus:</b> Schwangere oder Stillende, klinisch relevante kardiovaskuläre Erkrankung, klinisch diagnostizierbare Aszites, Antikoagulantia oder Thrombolytika, ZNS-Metastasen, schwere nicht heilende Wunden, Ulkus oder Knochenbrüche, klinisch relevante Blutungsneigung oder Gerinnungsstörung, Proteinurie ≥500 mg/T</p>	<p>2: IG1: &lt;1%, IG2: 0, KG1: 0, KG2: 0</p> <p><b>Lokalisation Primärtumor:</b> Kolorektal: IG1: 9%, IG2: 8%, KG1: 9%, KG2: 7% Kolon: IG1: 67%, IG2: 64%, KG1: 67%, KG2: 66% Rektal: IG1: 23%, IG2: 28%, KG1: 25%, KG2: 27%</p> <p><b>Anzahl Lokalisation Metastasen:</b> 0: IG1: 0, IG2: &lt;1%, KG1: 0, KG2: &lt;1% 1: IG1: 38%, IG2: 43%, KG1: 44%, KG2: 41% 2: IG1: 35%, IG2: 38%, KG1: 32%, KG2: 35% 3: IG1: 18%, IG2: 13%, KG1: 17%, KG2: 19% ≥4: IG1: 9%, IG2: 6%, KG1: 7%, KG2: 6%</p> <p><b>Adjuvante Vortherapie:</b> IG1: 22%, IG2: 25%, KG1: 26%, KG2: 24%</p>	<p><b>PFS (Median):</b> IG1/2: 9,4 M KG1/2: 8,0 M HR=0,83, 97,5% KI [0,72; 0,95] p=0,0023</p> <p>IG1: 9,3 M KG1: 7,4 M HR=0,77, 97,5% KI [0,63; 0,94]</p> <p>IG2: 9,4 M KG2: 8,6 M HR=0,89, 97,5% KI [0,73; 1,08]</p> <p><b>PFS inkl. Ereignisse ≤28 T nach letzter Einnahme (Median):</b> IG1 vs. KG1: HR=0,61, 97,5% KI [0,48; 0,78] p&lt;0,0001</p> <p>IG2 vs. KG2: HR=0,65 97,5% KI [0,50; 0,84], p=0,0002</p> <p><b>RR:</b> IG1/2: 47%, KG1/2: 49% OR=0,90, 97,5% KI [0,71; 1,14], p=0,31</p> <p><b>Dauer des Ansprechens (Median):</b> IG1/2: 8,45 M KG1/2: 7,4 M HR=0,82, 97,5% KI [0,66; 1,01], p=0,307</p> <p><b>UE ≥1 % (Grad 3/4)*:</b> <b>IG1/2: n=694, KG1/2: n=675</b> Gesamt: IG1/2: 80%, KG1/2: 75% UE, die zu Studienabbruch führten: IG1/2: 21%, KG1/KG2: 15%, davon infolge Bevacizumab: IG1/2: 5%, KG1/KG2: 2%</p> <p><b>UE infolge Bevacizumab (Grad 3/4)*:</b> <b>IG1/2: n=694, KG1/2: n=675</b> Gesamt: IG1/2: 16%, KG1/2: 8% Venöse Thrombosen: IG1/2: 8%, KG1/2: 5% Hypertonie: IG1/2: 4%, KG1/2: 1% Blutungen: IG1/2: 2%, KG1/2: 1%, Arterielle Thrombosen: IG1/2: 2%, KG1/2: 1% Fisteln/Abszess: IG1/2: 1%, KG1/2: 0</p>	<p>significance, and response rate was not improved by the addition of bevacizumab. Treatment continuation until disease progression may be necessary in order to optimize the contribution of bevacizumab to therapy."</p>



Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren
<p>Angaben beziehen sich auf Intention-to-treat-Population, wenn nicht anders angegeben</p> <p>UE nach den „Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute“ kategorisiert wenn nicht anders angegeben (1=leichtes/geringes UE, 2=mäßiges/deutliches UE, 3=starkes/ausgeprägtes UE, 4=lebensbedrohliches UE, 5=Tod)</p> <p>* UE jeglicher Grad siehe Tabelle im Anhang</p> <p># Subgruppenanalyse PFS: Alter 70-74 J (IG: n=55, KG: n=46): HR=0,52, 95% KI [0,32; 0,83]; Alter 75-79 J (IG: n=57, KG: n=66): HR=0,60, 95% KI [0,40; 0,89]; Alter ≥70 J (IG: n=28, KG: n=28): HR=0,36, 95% KI [0,19; 0,71]</p> <p>§ Angabe nach eigener Berechnung</p> <p>\$ Angaben aus Supplement Tabelle S1/S2</p> <p>&amp; Angaben aus Supplement Tabelle S1 inkonsistent zu Tabelle 1</p> <p>** Beschreibung des Regimes aus Publikation de Gramont A, Figer A, Seymour M et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. Journal of Clinical Oncology 2000;18:2938-47</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil, ASS: Acetylsalicylsäure, CR: complete response (vollständiges Ansprechen), CTx: Chemotherapie, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, FAS: full analysis set, FOLFIRI: LV + 5-FU + Irinotecan, FOLFOX: LV + 5-FU + Oxaliplatin, h: Stunde(n), HR: hazard ratio, (m)IFL: (modifiziertes) Irinotecan + 5-FU Bolus + LV, IG: Interventionsgruppe, IQR: interquartile range (Interquartilsabstand), i.v.: intravenös, J: Jahr(e), k.A.: keine Angabe, KG: Kontrollgruppe, KI: Konfidenzintervall, LE: life expectancy (Lebenserwartung), LV: Leucovorin, M: Monat(e), MI: Myokardinfarkt, min: Minute(n), mKRK: metastasiertes kolorektales Karzinom, MW: Mittelwert, ORR: objective response rate (objektive Ansprechrage), n.s.: statistisch nicht signifikant, OR: odds ratio, OS: overall survival (Gesamtüberleben), PFS: progression-free survival (progressionsfreies Überleben), PR: partial response (partielleres Ansprechen), QoL: quality of life (Lebensqualität), RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RoB: Risk of bias tool der Cochrane Collaboration (2011), RR: response rate (Tumoransprechrage), RTx: Strahlentherapie, SD: standard deviation (Standardabweichung), SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, T: Tag(e), TTP: time to progression (Zeit bis Tumorprogression), UE: unerwünschtes Ereignis, VEGF: vascular endothelial growth factor (Endothelwachstumsfaktor), W: Woche(n), w: weiblich, XELOX: Capecitabin + Oxaliplatin, ZNS: Zentralnervensystem</p>					

#### 4.2.1.1 Evidenzbewertung mittels RoB: Bevacizumab 1st-Line Therapie

Tabelle 5: Evidenzbewertung Kabbavar et al. 2003

Item		Geringes Risiko für Bias	Hohes Risiko für Bias	Unklares Risiko für Bias	“Zitat”/Kommentar
1	Generierung der Randomisierungssequenz			X	<b>Kommentar:</b> Generierung der Randomisierungssequenz nicht beschrieben
2	Verdeckte Gruppenzuteilung			X	<b>Kommentar:</b> Keine Angabe
3	Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal			X	<b>Kommentar:</b> Keine Angabe
4	Verblindung der Endpunkterhebung			X	<b>Zitat:</b> The primary analyses of disease status were based on blinded assessments of an independent review facility.” <b>Zitat:</b> “Time to progression was based on blinded independent review facility tumor assessments; investigator tumor assessments were used if an independent review facility assessment was not available.“ <b>Kommentar:</b> Keine weiteren Angaben
5	Unvollständige Daten zu Endpunkten		X		<b>Kommentar:</b> Keine Angaben zum Umgang mit Daten zu Studienabbruchern
6	Selektives Berichten zu Endpunkten	X			<b>Kommentar:</b> Ergebnisse zu allen Endpunkten berichtet

7	Andere Ursachen für Bias		X		<p><b>Zitat:</b> “[...] this was a relatively small study, and the differences between treatment arms may be a result of chance.”</p> <p><b>Zitat:</b> “[...] it is possible that imbalances in randomization resulted in more patients with poor prognostic factors in the high-dose arm.”</p> <p><b>Kommentar:</b> Keine Angabe zum Alter der Patienten, keine Fallzahlplanung, keine Angaben zu Sponsoring, Kontrollgruppe ohne Placebo-Gabe</p>
---	--------------------------	--	---	--	---

**Tabelle 6: Evidenzbewertung Kabbavar et al. 2005**

Item		Geringes Risiko für Bias	Hohes Risiko für Bias	Unklares Risiko für Bias	“Zitat”/Kommentar
1	Generierung der Randomisierungssequenz	X			<b>Zitat:</b> “A dynamic randomization algorithm was utilized to achieve balance overall and within each of the following categories [...]”
2	Verdeckte Gruppenzuteilung	X			<b>Zitat:</b> “An interactive voice response system was used [...]”
3	Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal			X	<p><b>Zitat:</b> “At the time of disease progression, patients were unblinded to their treatment [...]”</p> <p><b>Kommentar:</b> Keine weiteren Angaben</p>
4	Verblindung der Endpunkterhebung			X	<p><b>Zitat:</b> “Interim analyses were conducted by an unblinded, independent data monitoring committee.”</p> <p><b>Zitat:</b> “Tumor response or progression was determined by both the investigator and an independent radiology facility (IRF) utilizing the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors. The IRF assessment was performed without knowledge of the treatment assignment or investigator assessment.”</p>
5	Unvollständige Daten zu Endpunkten		X		<b>Kommentar:</b> Keine Angaben zum Umgang mit Daten zu Studienabbrechern
6	Selektives Berichten zu Endpunkten	X			<b>Kommentar:</b> Ergebnisse zu allen Endpunkten berichtet
7	Andere Ursachen für Bias		X		<p><b>Zitat:</b> “The following authors or their immediate family members have indicated a financial interest. No conflict exists for drugs or devices used in a study if they are not being evaluated as part of the investigation. Employment: Robert Mass, Genentech; Brent Perrou, Genentech; Betty Nelson, Genentech; William F. Novotny, Genentech. Consultant/Advisory Role: Taral Patel, Amgen, Barlex, Genentech. Stock Ownership: Robert Mass, Genentech; Brent Perrou, Genentech; Betty Nelson, Genentech; William F. Novotny, Genentech. Honoraria: Fairouz F. Kabbavar, Genentech; Taral Patel, Amgen, Genentech; John T. Hamm, Genentech. Research Funding: John T. Hamm, Genentech.”</p> <p><b>Kommentar:</b> Keine Fallzahlplanung</p>

**Tabelle 7: Evidenzbewertung Cunningham et al. 2013**

Item		Geringes Risiko für Bias	Hohes Risiko für Bias	Unklares Risiko für Bias	“Zitat”/Kommentar
1	Generierung der Randomisierungssequenz			X	<b>Kommentar:</b> Generierung der Randomisierungssequenz nicht beschrieben
2	Verdeckte Gruppenzuteilung	X			<b>Zitat:</b> “Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio via an interactive voice-response system to each treatment group, with stratification by ECOG performance status (0-1 vs 2) and geographical region.”
3	Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal		X		<b>Zitat:</b> “The allocated study treatment was not masked from the patients or the investigators.” <b>Zitat:</b> “AVEX (AVastin in the Elderly with Xeloda) is a randomised, open-label, international, phase 3 trial [...]”
4	Verblindung der Endpunkterhebung		X		<b>Zitat:</b> “AVEX (AVastin in the Elderly with Xeloda) is a randomised, open-label, international, phase 3 trial [...]”
5	Unvollständige Daten zu Endpunkten	X			<b>Zitat:</b> “All efficacy analyses were based on the intention-to-treat population.”
6	Selektives Berichten zu Endpunkten	X			<b>Kommentar:</b> Ergebnisse zu allen Endpunkten berichtet
7	Andere Ursachen für Bias		X		<b>Zitat:</b> “Conflicts of interest DC has received research funding from F Hoffmann-La Roche, Merck KgaA, Novartis, Celgene, Amgen, and AstraZeneca. JO has received honoraria from Merck and F Hoffmann-La Roche. SO is an employee of F Hoffmann-La Roche, and NA and DW are employees of and hold stock in F Hoffmann-La Roche.” <b>Zitat:</b> “Funding F Hoffmann-La Roche” <b>Zitat:</b> “The study sponsor was involved in the study design and in the collection, analysis, and interpretation of data. The study sponsor also provided third-party writing support for the report.”

**Tabelle 8: Evidenzbewertung Tebutt et al. 2010**

Item		Geringes Risiko für Bias	Hohes Risiko für Bias	Unklares Risiko für Bias	“Zitat”/Kommentar
1	Generierung der Randomisierungssequenz			X	<b>Kommentar:</b> Generierung der Randomisierungssequenz nicht beschrieben
2	Verdeckte Gruppenzuteilung			X	<b>Kommentar:</b> Keine Angabe
3	Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal		X		<b>Zitat:</b> “The MAX (Mitomycin, Avastin, Xeloda) study was an investigator-initiated, open-label, multicenter, phase III, randomized study sponsored by the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group.”
4	Verblindung der Endpunkterhebung		X		<b>Zitat:</b> “The tumor response of each patient was centrally reviewed, and patients with data that required adjudication [...] were reviewed by an independent, blinded clinician.” <b>Kommentar:</b> Keine weiteren Angaben
5	Unvollständige Daten zu Endpunkten		X		<b>Kommentar:</b> Keine Angaben zum Umgang mit Daten zu Studienabbrechern
6	Selektives Berichten zu Endpunkten	X			<b>Kommentar:</b> Ergebnisse zu allen Endpunkten berichtet

7	Andere Ursachen für Bias		X		<b>Zitat:</b> “Consultant or Advisory Role: Niall C. Tebbutt, Roche; Guy A. van Hazel, Roche; Adam Broad, Roche; Stephen P. Ackland, Roche; David Cunningham, Roche; Martin R. Stockler, Roche International; John R. Zalcberg, Roche; Timothy J. Price, Roche Honoraria: Adam Broad, Roche; Stephen P. Ackland, Roche; Mark P. Saunders, Roche; Martin R. Stockler, Roche International; YuJo Chua, Roche; John R. Zalcberg, Roche Research Funding: Niall C. Tebbutt, Roche; David Cunningham, Roche; Martin R. Stockler, Roche; John R. Zalcberg, Roche; R. John Simes, Roche Expert Testimony: None Other Remuneration: Michelle M. Cummins, Roche; John R. Zalcberg, Roche“
---	--------------------------	--	---	--	--

**Tabelle 9: Evidenzbewertung Guan et al. 2011**

Item		Geringes Risiko für Bias	Hohes Risiko für Bias	Unklares Risiko für Bias	“Zitat”/Kommentar
1	Generierung der Randomisierungssequenz			X	<b>Kommentar:</b> Generierung der Randomisierungssequenz nicht beschrieben
2	Verdeckte Gruppenzuteilung	X			<b>Zitat:</b> “Patients were assigned by central dynamic randomization [...].”
3	Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal		X		<b>Zitat:</b> “This was a prospective, multicenter, randomized, open-labelled, phase III trial [...].”
4	Verblindung der Endpunkterhebung		X		<b>Zitat:</b> “This was a prospective, multicenter, randomized, open-labelled, phase III trial [...].”
5	Unvollständige Daten zu Endpunkten		X		<b>Kommentar:</b> Keine Angaben zum Umgang mit Daten zu Studienabbrechern
6	Selektives Berichten zu Endpunkten	X			<b>Kommentar:</b> Ergebnisse zu allen Endpunkten berichtet
7	Andere Ursachen für Bias		X		<b>Zitat:</b> “This study was sponsored by Shanghai Roche Pharmaceuticals Ltd. Support for third-party writing assistance for this manuscript, furnished by Miller Medical Communications, was provided by F. Hoffmann-La Roche.“ <b>Kommentar:</b> Keine Angaben zur Fallzahlplanung

**Tabelle 10: Evidenzbewertung Hurwitz et al. 2004**

Item		Geringes Risiko für Bias	Hohes Risiko für Bias	Unklares Risiko für Bias	“Zitat”/Kommentar
1	Generierung der Randomisierungssequenz	X			<b>Zitat:</b> “Eligible patients were assigned to treatment with the use of a dynamic randomization algorithm that was designed to achieve overall balance between groups; randomization was stratified according to study center, baseline ECOG performance status (0 vs. 1), site of primary disease (colon vs. rectum), and number of metastatic sites (one vs. more than one). Initially, patients were randomly assigned in a 1:1:1 ratio [...].”
2	Verdeckte Gruppenzuteilung			X	<b>Kommentar:</b> Keine Angabe
3	Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal			X	<b>Kommentar:</b> Keine Angabe
4	Verblindung der Endpunkterhebung			X	<b>Zitat:</b> “To monitor the safety of the regimen of IFL plus placebo and of IFL plus bevacizumab, the incidence of death, serious adverse events, diarrhea of grade 3 or 4, bleeding of grade 3 or 4 from any source, and thrombosis was monitored during the study in an unblinded fashion by the data-safety monitoring committee until the completion of

					recruitment or the time of the interim analysis of efficacy, whichever came first.“ <b>Kommentar:</b> Keine weiteren Angaben
5	Unvollständige Daten zu Endpunkten	X			<b>Zitat:</b> “Efficacy analyses were performed according to the intention-to-treat principle.”
6	Selektives Berichten zu Endpunkten	X			<b>Kommentar:</b> Ergebnisse zu allen Endpunkten berichtet
7	Andere Ursachen für Bias		X		<b>Zitat:</b> “Funded by Genentech. Dr. Hurwitz was supported in part by a Career Development Grant [...]“ <b>Zitat:</b> “Dr. Hurwitz reports having received consulting fees from Genentech, Pfizer, and Imclone; lecture fees from Genentech and Pfizer; and research support from AstraZeneca, Cephalon, Bristol-Myers Squibb, Genentech, GlaxoSmithKline, and Sanofi-Synthelabo Dr. Cartwright consulting fees from Genentech; Dr. Hainsworth lecture fees from Genentech and research support from Genentech, Sanofi-Synthelabo, and Novartis; Dr. Heim consulting fees from Genentech and having equity in Genentech; Dr. Berlin consulting fees from Genentech and Pfizer and lecture fees from Sanofi-Synthelabo; and Dr. Kabbinar lecture fees from Genentech. Ms. Griffing and Ms. Rogers and Drs. Ferrara, Novotny, Holmgren, and Fyfe are employees of Genentech and report having equity in Genentech. Dr. Ross was an employee of Genentech during the trial.“

**Tabelle 11: Evidenzbewertung Stathopoulos et al. 2010**

Item		Geringes Risiko für Bias	Hohes Risiko für Bias	Unklares Risiko für Bias	“Zitat”/Kommentar
1	Generierung der Randomisierungssequenz	X			<b>Zitat:</b> “The randomization of patients was performed according to the method of random permuted blocks within strata. Dynamic balancing was performed by the hospital.“
2	Verdeckte Gruppenzuteilung			X	<b>Kommentar:</b> Keine Angabe
3	Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal			X	<b>Kommentar:</b> Keine Angabe
4	Verblindung der Endpunkterhebung			X	<b>Kommentar:</b> Keine Angabe
5	Unvollständige Daten zu Endpunkten	X			<b>Zitat:</b> “All patients (114 in arm A and 108 in arm B) were evaluable for survival, response rate and toxicity.”
6	Selektives Berichten zu Endpunkten	X			<b>Kommentar:</b> Ergebnisse zu allen Endpunkten berichtet
7	Andere Ursachen für Bias			X	<b>Kommentar:</b> Keine Angaben zu Interessenkonflikten, Sponsoring/Funding

**Tabelle 12: Evidenzbewertung Passardi et al. 2015**

Item		Geringes Risiko für Bias	Hohes Risiko für Bias	Unklares Risiko für Bias	“Zitat”/Kommentar
1	Generierung der Randomisierungssequenz	X			<b>Zitat:</b> “Patients were randomized in a 1:1 allocation ratio. Separate randomization lists using a permuted block balanced procedure were generated for each participating center, stratified by the CT regimen and by KRAS status.”
2	Verdeckte Gruppenzuteilung			X	<b>Kommentar:</b> Keine Angabe

3	Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal		X		<b>Zitat:</b> "We designed an academic, multicenter, open-label randomized trial [...]."
4	Verblindung der Endpunkterhebung		X		<b>Zitat:</b> "An independent central review of patient scans was not carried out."
5	Unvollständige Daten zu Endpunkten	X			<b>Kommentar:</b> Intention-to-treat-Analyse
6	Selektives Berichten zu Endpunkten	X			<b>Kommentar:</b> Ergebnisse zu allen Endpunkten berichtet
7	Andere Ursachen für Bias			X	<b>Zitat:</b> "The discontinuation of B and/or fluoropyrimidines at the patient's request or at the decision of the investigator may have weakened the contribution of B, explaining in part its low impact on survival in our trial." <b>Zitat:</b> "We are fully aware that the main weakness of our study is its limited sample size and that attainment of the planned recruitment based on the original primary aim (OS) would have provided stronger evidence of the real role of B in the treatment strategy of mCRC."

**Tabelle 13: Evidenzbewertung Saltz et al. 2008**

Item		Geringes Risiko für Bias	Hohes Risiko für Bias	Unklares Risiko für Bias	"Zitat"/Kommentar
1	Generierung der Randomisierungssequenz			X	<b>Kommentar:</b> Generierung der Randomisierungssequenz nicht beschrieben
2	Verdeckte Gruppenzuteilung	X			<b>Zitat:</b> "Patients were randomly assigned to treatment using an interactive voice response system. Randomization was stratified by region [...]."
3	Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal			X	<b>Kommentar:</b> Keine Angabe
4	Verblindung der Endpunkterhebung			X	<b>Kommentar:</b> Keine Angabe
5	Unvollständige Daten zu Endpunkten	X			<b>Zitat:</b> "A total of 1,400 patients made up the ITT population for the test of superiority of bevacizumab versus placebo [...]."
6	Selektives Berichten zu Endpunkten	X			<b>Kommentar:</b> Ergebnisse zu allen Endpunkten berichtet
7	Andere Ursachen für Bias			X	<b>Zitat:</b> "Employment or Leadership Position: Florin Sirzen, Roche [...] Research Funding: Leonard B. Saltz, Roche, Genentech; Eduardo Diaz-Rubio, sanofi-aventis, Roche; Arie Figer, Roche; Fernando Rivera, Roche; Jim Cassidy, Roche; Honoraria: Stephen Clarke, Roche; Eduardo Diaz-Rubio, Roche, sanofi-aventis; Werner Scheithauer, Roche, sanofi-aventis; Arie Figer, Roche; Fernando Rivera, Roche; Felix Couture, Roche; Jim Cassidy, Roche Research Funding: Leonard B. Saltz, Roche, Genentech; Eduardo Di'az-Rubio, sanofi-aventis, Roche; Arie Figer, Roche; Fernando Rivera, Roche; Jim Cassidy, Roche [...]." <b>Zitat:</b> "The cutoff date for the main analysis was January 31, 2006 (median duration of follow-up of 15,6 months); however, in order to present more mature information for OS, results are presented for a cutoff date of January 31, 2007 (median duration of follow-up of 27,6 months)." <b>Kommentar:</b> Fokus auf Endpunkt PFS, allerdings wurde mit der Begründung für eine bessere Datenlage für den Endpunkt OS das cut-off Datum für die Analyse um ein Jahr verschoben. Eine Fallzahlschätzung ist nicht angegeben, deswegen könnte eine Erweiterung des Erhebungszeitraumes eine höhere Ereigniszahl ergeben haben.

## 4.2.2 Bevacizumab 2nd-Line Therapie

Tabelle 14: Bevacizumab 2nd-Line Therapie

Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren														
<p>Bennouna et al. 2013</p> <p>Primärpublikation</p> <table border="1" data-bbox="76 435 315 523"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td> </tr> <tr> <td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td> </tr> </table>	1	2	3	4	5	6	7	●	●	●	●	●	●	●	<p><b>IG: n=409</b>            5-FU i.v. oder Bolus oder Capecitabin oral, Irinotecan oder Oxaliplatin + Bevacizumab 5 mg/kg i.v. alle 2 W oder 7,5 mg/kg i.v. alle 3 W            CTx abhängig von vorheriger 1st-Line CTx gewählt (n=407):            sFOLFIRI: 16%            LV/5-FU2 CPT11: 7%            FOLFOX4: 9%            sFOLFOX4: 9%            FOLFOX6: 16%            FUFOX: 6%            XELIRI: 12%            XELOX: 14%            Anderes Regime: 12%</p> <p><b>KG: n=410</b>            Wie IG (s.o.) ohne Bevacizumab            CTx abhängig von vorheriger 1st-Line CTx gewählt (n=407):            sFOLFIRI: 14%            LV/5-FU2 CPT11: 7%            FOLFOX4: 9%            sFOLFOX4: 9%            FOLFOX6: 13%            FUFOX: 9%            XELIRI: 12%            XELOX: 11%            Anderes Regime: 16%</p> <p><b>Follow-up (Median (IQR)):</b>            IG: 11,1 M (6,4-15,6)</p>	<p><b>Ein:</b>            ≥18 J, histol. gesichertes mKRK, ECOG: 0-2, messbare Erkrankung gemäß RECIST, vorherige Behandlung mit Bevacizumab + Standard 1st-Line Therapie mit 5-FU und Oxaliplatin oder Irinotecan, keine Kandidaten für primäre Metastasektomie</p> <p><b>Aus:</b>            Diagnose progressiver Krankheit &gt;3 M nach letzter Gabe von Bevacizumab und 1st-Line PFS mit Bevacizumab &lt;3 M, &lt;3 aufeinanderfolgende M Therapie mit Bevacizumab</p>	<p><b>Geschlecht (w)*:</b>            IG: 35%, KG: 37%</p> <p><b>Alter (Median (Spanne))*:</b>            IG: 63 J (27-84), KG: 63 J (21-84)</p> <p><b>ECOG Performance Status*:</b>            0: IG: 44%, KG: 43%            1: IG: 51%, KG: 52%            2: IG: 5%, KG: 5%</p> <p><b>Anzahl Lokalisation Metastasen*:</b>            ≤1: IG: 36%, KG: 39%            &gt;1: IG: 64%, KG: 61%</p> <p><b>Nur Lebermetastasen*:</b>            IG: 27%, KG: 29%</p> <p><b>1st-Line PFS*:</b>            ≤9 M: IG: 54%, KG: 56%            &gt;9 M: IG: 46%, KG: 44%</p> <p><b>Zeit seit letzter Dosis Bevacizumab*:</b>            ≤42 T: IG: 77%, KG: 77%            &gt;42 T: IG: 23%, KG: 23%</p> <p><b>1st-Line CTx*:</b>            Irinotecan basiert: IG: 59%, KG: 58%            Oxaliplatin basiert: IG: 41%, KG: 42%</p>	<p><b>OS (Median):</b>            IG: 11,2 M            KG: 9,8 M            HR=0,81, 95% KI [0,69; 0,94], p=0,0062</p> <p><b>OS seit 1st-Line Therapie (Median):</b>            IG: 23,9 M            KG: 22,5 M            HR=0,90, 95% KI [0,77; 1,05], p=0,17</p> <p><b>OS KRAS-Status (n=616):</b>            KRAS-Wildtyp: HR=0,69, 95% KI [0,53; 0,90], p=0,005</p> <p><b>PFS (Median):</b>            IG: 5,7 M            KG: 4,1 M            HR=0,68, 95% KI [0,59; 0,78], p&lt;0,0001</p> <p><b>PFS KRAS-Status (n=616):</b>            KRAS-Wildtyp: HR=0,61, 95% KI [0,49; 0,77], p&lt;0,0001</p> <p><b>RR:</b>  <b>IG: n=404, KG: n=406</b>            CR: IG: &lt;1%, KG: &lt;1%            PR: IG: 5%, KG: 3%            Stabile Erkrankung: IG: 63%, KG: 50%            Progression: IG: 22%, KG: 35%            Nicht auswertbar: IG: 10%, KG: 11%</p> <p><b>UE Inzidenz ≥2% (Grad 3-5):</b>  <b>IG: n=401, KG: n=409</b>            Gesamt: 64%, KG: 57%            SUE: IG: 32%, KG: 33%            UE letal (Grad 5): IG: n=11, KG: n=11, davon behandlungsbezogen: IG: n=4, KG: n=3            UE, die zu Studienabbruch führten: IG: 16%, KG: 9%            Neutropenie: IG: 16%, KG: 13%            Leukopenie: IG: 4%, KG: 3%            Asthenie: IG: 6%, KG: 4%            Fatigue: IG: 3%, KG: 2%            Diarrhoe: IG: 10%, KG: 8%</p>	<p>“Maintenance of VEGF inhibition with bevacizumab plus standard second-line chemotherapy beyond disease progression has clinical benefits in patients with metastatic colorectal cancer. This approach is also being investigated in other tumour types, including metastatic breast and non-small cell lung cancers.”</p>
1	2	3	4	5	6	7													
●	●	●	●	●	●	●													

Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren
	KG: 9,6 M (5,4-13,9)			Erbrechen: IG: 3%, KG: 3% Übelkeit: IG: 3%, KG: 3% Appetitlosigkeit: IG: 1%, KG: 2% Schleimhautentzündung: IG: 3%, KG: 1% Abdominale Schmerzen: IG: 4%, KG: 3% Polyneuropathie: IG: 3%, KG: 1% Periphere Neuropathie: IG: 1%, KG: 2% Hypokaliämie: IG: 2%, KG: 2% Dyspnoe: IG: 1%, KG: 3% Pulmonale Embolie: IG: 2%, KG: 2% Hypertonie: IG: 2%, KG: 1% Blutungen: IG: 2%, KG: <1% Venöses thromboembolisches Ereignis: IG: 5%, KG: 3% Gastrointestinale Perforation: IG: 2%, KG: <1% Subileus: IG: 2%, KG: <1% <b>Behandlungsabbruch aufgrund Progression:</b> IG: 72%, KG: 77% <b>Therapiedauer (Median (IQR)):</b> Gesamt: IG: 4,2 M (2,0-7,2) KG: 3,2 (1,7-5,2) Bevacizumab: IG: 3,9 M (1,8-6,9)	
Kubicka et al. 2013  Post-hoc Analyse von Bennouna et al. 2013	<b>KRAS-Wildtyp:</b> <b>IG: n=151</b> CTx + Bevacizumab CTx während Studie: sFOLFIRI: 11% LV5FU2 CPT11: 6% FOLFOX4: 9% sFOLFOX4: 11% FOLFOX6: 19% FUFOX: 3% XELIRI: 15% XELOX: 17% Anderes Regime: 11% <b>KG: n=165</b> CTx CTx während Studie: sFOLFIRI: 14% LV5FU2 CPT11: 7%		<b>Geschlecht (w):</b> IG: 31%, KG: 34% <b>Alter (Median (Spanne)):</b> IG: 64 J (40-84), KG: 62 J (21-84) <b>ECOG Performance Status:</b> 0: IG: 50%, KG: 43% 1: IG: 46%, KG: 52% 2: IG: 4%, KG: 5% <b>Anzahl Lokalisation Metastasen:</b> ≤1: IG: 42%, KG: 46% >1: IG: 58%, KG: 54% <b>Nur Lebermetastasen:</b> IG: 33%, KG: 36% <b>1st-Line PFS:</b> ≤9 M: IG: 46%, KG: 50% >9 M: IG: 54%, KG: 50% <b>Zeit seit letzter Dosis Bevacizumab:</b>	<b>OS (Median):</b> IG: 15,4 M KG: 11,1 M HR=0,69, 95% KI [0,53; 0,90], p=0,0052 <b>PFS (Median):</b> IG: 6,4 M KG: 4,5 M HR=0,61, 95% KI [0,49; 0,77], p<0,0001 <b>RR:</b> ORR (CR+PR): IG: 7%, KG: 5% CR: IG: 0, KG: 1% PR: IG: 7%, KG: 5% Stabile Erkrankung: IG: 66%, KG: 56% Progression: IG: 18%, KG: 30% Nicht auswertbar: IG: 8%, KG: 9% <b>UE ≥1% (Grad3/4/5):</b> <b>IG: n=148, KG: n=166</b> Gesamt: IG: 60%, KG: 61% SUE: IG: 28%, KG: 34%	"Bevacizumab beyond first progression represents an option for patients with mCRC treated with bevacizumab plus standard first-line chemotherapy, independent of KRAS status."



Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren														
	FOLFOX4: 7% sFOLFOX4: 10% FOLFOX6: 15% FUFOX: 7% XELIRI: 13% XELOX: 10% Anderes Regime: 16%		≤42 T: IG: 73%, KG: 78% >42 T: IG: 27%, KG: 22%  <b>1st-Line CTx:</b> Irinotecan basiert: IG: 62%, KG: 58% Oxaliplatin basiert: IG: 38%, KG: 42%	Tod (jeglicher Grund): IG: 69%, KG: 77% Tod (nicht wegen Progression): IG: 4%, KG: 5% UE letal: IG: 3%, KG: 1% UE, die zu Abbruch jeglicher Behandlung führten: IG: 17%, KG: 9% UE, die zu Abbruch jeglicher CTx führten: IG: 15%, KG: 9%  <b>UE infolge Bevacizumab (Grad 3/4/5):</b> <b>IG: n=148, KG: n=166</b> Gesamt: IG: 11%, KG: 7% Hypertonie: IG: 1%, KG: 1% Proteinurie: IG: 1%, KG: 0% Blutungen: IG: 3%, KG: <1% Gastrointestinale Perforation: IG: 1%, KG: <1% Venöse Thrombose: IG: 4%, KG: 4% Arterielle Thrombose: IG: 1%, KG: <1%															
Cao et al. 2015  <table border="1" data-bbox="76 799 315 890"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td> </tr> <tr> <td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td> </tr> </table>	1	2	3	4	5	6	7	●	●	●	●	●	●	●	<b>IG: n=65</b> Bevacizumab 10 mg/kg i.v. über 60 min an T 1 + FOLFIRI (Irinotecan 150 mg/m <sup>2</sup> i.v. über 2 h, LV 200 mg/m <sup>2</sup> i.v. an T 1, 5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> i.v. und 2.400 mg/m <sup>2</sup> Dauerinfusion) <b>KG: n=77</b> FOLFIRI (s.o.)  <b>Follow-up:</b> k.A.	<b>Ein:</b> ≥18 J, ECOG: 0-2, Diagnose Adenokarzinom Kolon/Rektum, vorherige 1st-Line Therapie mit Oxaliplatin basierter CTx, radiologisch bestätigte Progression innerhalb 6 M, ≥1 eindimensionale messbare Läsion ≥20 mm gemäß RECIST  <b>Aus:</b> Vortherapie mit Bevacizumab, RTx ≤2 W vor Randomisierung, Immuntherapie, Hormontherapie oder systemische CTx ≤1 M vor Randomisierung	<b>Geschlecht (w):</b> IG: 38,5%, KG: 37,7% <b>Alter (Median (Spanne)):</b> IG: 62 J (30-79), KG: 61 J (24-81) <b>ECOG Performance Status:</b> 0-1: IG: 67,7%, KG: 68,8% 2: IG: 32,3%, KG: 31,2% <b>Lokalisation Primärtumor:</b> Kolon: IG: 75,4%, KG: 71,4% Rektum: IG: 24,6%, KG: 28,6% <b>Lokalisation Metastasen:</b> Nur Leber: IG: 33,8%, KG: 32,5% Nur Lymphknoten: IG: 7,7%, KG: 3,9% Leber+Lymphknoten: IG: 10,8%, KG: 10,4% Andere: IG: 47,7%, KG: 53,2% <b>1st-Line CTx:</b> FOLFOX: IG: 58,5%, KG: 55,8% XELOX: IG: 41,5%, KG: 44,2%	<b>OS (Median):</b> IG: 15,2 M KG: 11,3 M <b>PFS (Median):</b> IG: 8,5 M KG: 5,1 M <b>RR:</b> ORR (CR+PR): IG: 47,7%, KG: 28,5%, p<0,001 CR: IG: 9,2%, KG: 6,5% PR: IG: 38,4%, KG: 22,0%, p<0,001 Stabile Erkrankung: IG: 38,5%, KG: 37,7% Progression: IG: 12,3%, KG: 24,7%, p<0,001 <b>UE (Grad 3/4):</b> Gesamt <sup>#</sup> : IG: 63,1%, KG: 75,3% Leukopenie: IG: 16,9%, KG: 19,5% Neutropenie <sup>#</sup> : IG: 38,5%, KG: 45,5% Anämie: IG: 6,2%, KG: 2,6% Übelkeit: IG: 12,3%, KG: 13,0% Erbrechen: IG: 15,4%, KG: 10,4% Diarrhoe: IG: 36,9%, KG: 23,4% Fatigue: IG: 24,6%, KG: 16,9% Febrile Neutropenie: IG: 15,4%, KG: 10,4% <b>UE infolge Bevacizumab (Grad 3/4):</b>	“Chinese patients with mCRC treated with second-line chemotherapy of FOLFIRI-B had better survivals than those patients treated with FOLFIRI alone.“
1	2	3	4	5	6	7													
●	●	●	●	●	●	●													

Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren														
				Hypertonie: IG: 12,3%, KG: 5,2% Proteinurie: IG: 6,2%, KG: 0 Blutungen: IG: 7,7%, KG: 0															
<p>Giantonio et al. 2007</p> <table border="1" data-bbox="76 373 315 464"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td> </tr> <tr> <td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td> </tr> </table>	1	2	3	4	5	6	7	●	●	●	●	●	●	●	<p><b>IG: n=286</b> FOLFOX4 (Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> i.v. über 2 h an T 1, LV 200 mg/m<sup>2</sup> i.v. über 2 h an T 1 und 2, 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> Bolus und 600 mg/m<sup>2</sup> i.v. über 22 h an T 1 und 2) + Bevacizumab 10 mg/kg über 30-90 min an T 1 <b>KG1: n=291</b> FOLFOX4 (s.o.) <b>KG2: n=243<sup>s</sup></b> Bevacizumab (s.o.)</p> <p><b>Follow-up (Median):</b> 28 M</p>	<p><b>Ein:</b> Histol. gesichertes fortgeschrittenes KRK oder mKRK gemäß RECIST, vorherige CTx mit Irinotecan und 5-FU, keine vorherige Gabe von Oxaliplatin oder Bevacizumab, Hypertonie mit Blutdruck &lt;150/100 mmHg mit stabilem hypertensiven Regime, bei Urinalysis &lt;500 mg Protein innerhalb 24 h</p> <p><b>Aus:</b> Haupt-OP ≤28 T, RTx ≤14 T, Überempfindlichkeit gegenüber rekombinanten murinen monoklonalen Antikörpern, thrombotisches oder hämorrhagisches Ereignis ≤6 M vor Studieneintritt, Bedarf von therapeutischen Antikoagulation, Einnahme von ASS (≤325 mg/T)</p>	<p><b>Geschlecht (w):</b> IG: 39,5%, KG1: 39,2%, KG2: 40,7%</p> <p><b>Alter (Median (Spanne)):</b> IG: 62,0 J (21-85) KG1: 60,8 J (25-84) KG2: 59,6 J (23-82)</p> <p><b>ECOG Performance Status:</b> 0: IG: 48,9%, KG1: 51,2%, KG2: 48,6% 1: IG: 46,9%, KG1: 43,0%, KG2: 43,6% 2: IG: 4,2%, KG1: 5,8%, KG2: 7,8%</p> <p><b>Lokalisation Metastasen:</b> Leber: IG: 73,4%, KG1: 75,9%, KG2: 70,8% Lunge: IG: 55,5%, KG1: 51,2%, KG2: 59,7%</p> <p><b>Vorherige RTx:</b> IG: 25,9%, KG1: 24,7%, KG2: 25,9%</p>	<p><b>OS (Median):</b> IG: 12,9 M KG1: 10,8 M KG2: 10,2 M HR=0,75, p=0,0011 (IG vs. KG1)</p> <p><b>1-Jahres-Überlebensrate:</b> IG: 56%, KG1: 43%, KG2: 44%</p> <p><b>PFS (Median):</b> IG: 7,3 M KG1: 4,7 M KG2: 2,7 M HR=0,61, p&lt;0,0001 (IG vs. KG1)</p> <p><b>RR:</b> ORR (CR+PR): IG: 22,7%, KG1: 8,6%, KG2: 3,3% CR: IG: 1,7%, KG1: 0,7%, KG2: 0 PR: IG: 21,0%, KG1: 7,9%, KG2: 3,3% IG vs. KG1 immer p&lt;0,0001</p> <p><b>UE ≥1% (Grad 3/Grad 4):</b> <b>IG: n=287, KG1: 285, KG2: 234</b> Gesamt: IG: 49,5%/25,8%, KG1: 36,1%/24,9%, p=0,004, KG2: 27,8%/8,1% Gesamtmortalität ≤60 T (jeglicher Grund): IG: 5%, KG1: 4%, KG2: 6% UE, die zu Studienabbruch führten (Grad 3/4): IG: 23,4%, KG1: 23,9%, KG2: 12,0% Hypertonie: IG: 5,2%/1,0%, KG1: 1,4%/0,4%, p=0,008, KG2: 7,3%/0 Blutung: IG: 3,1%/0,3%, KG1: 0,4%/0, p=0,011, KG2: 2,1%/0 Erbrechen: IG: 8,7%/1,4%, KG1: 2,8%/0,4%, p=0,001, KG2: 4,7%/0 Neuropathie: IG: 16%/0,3%, KG1: 8,8%/0,4%, p=0,011, KG2: 0,4%/0,4% Thromboembolie: IG: 3,1%/0,3%, KG1: 1,1%/1,4%, KG2: 0/0,4%</p> <p><b>Anzahl Therapiezyklen (Median):</b></p>	<p>“The addition of bevacizumab to oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin improves survival duration for patients with previously treated metastatic colorectal cancer.”</p>
1	2	3	4	5	6	7													
●	●	●	●	●	●	●													

Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren														
<p>Masi et al. 2015</p> <table border="1" data-bbox="76 320 315 408"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td> </tr> <tr> <td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td> </tr> </table>	1	2	3	4	5	6	7	●	●	●	●	●	●	●	<p><b>IG: n=92</b> FOLFIRI oder mFOLFOX6 + Bevacizumab</p> <p><b>KG: n=92</b> FOLFIRI oder mFOLFOX6 FOLFIRI<sup>s</sup>. IG: 66%, KG: 34% mFOLFOX6: IG: 66%, KG: 34%</p> <p><b>Follow-up (Median):</b> 45,3 M</p>	<p><b>Ein:</b> Progression nach oder während 1st-Line Therapie mit 5-FU, FOLFIRI oder FOLFOX + Bevacizumab oder ≥3 M nach letzter Dosis von 1st-Line Therapie FOLFOXIRI + Bevacizumab, ≥18-≤75 J, histol. gesichertes Adenokarzinom, messbare oder nicht messbare inoperable Metastasen gemäß RECIST, ECOG: 0-2. LE &gt;3 M, Proteinurie &lt;2+, ≥6 W nach RTx und ≥4 W nach OP, adäquate Knochenmarks-, Nieren- und Leberfunktion</p> <p><b>Aus:</b> Schwangere oder Stillende, schwerwiegende Darm-Malabsorption, symptomatische periphere Neuropathie, aktuell oder in Vergangenheit: Hirnmetastasen oder andere Tumore, aktive unkontrollierte Infektionen, aktive disseminierte intravasale Gerinnung, klinisch relevante Herzerkrankung, unkontrollierte Hypertonie, aktive unkontrollierte Blutungsstörungen, Gerinnungsstörung, schwere nicht heilende Wunden, Einnahme von Antikoagulantien, thromboembolisches oder hämorrhagisches Ereignis in vergangenen 6 M</p>	<p><b>Geschlecht (w):</b> IG: 43%, KG: 25%</p> <p><b>Alter (Median (Spanne)):</b> IG: 62, J (38-75) KG: 66,5 J (38-75)</p> <p><b>ECOG Performance Status:</b> 0: IG: 82%, KG: 82% 1: IG: 16%, KG: 17% 2: IG: 2%, KG: 1%</p> <p><b>Krankheitslokalisation:</b> Alleinstehend: IG: 24%, KG: 24% Multipel: IG: 76%, KG: 76%</p> <p><b>Nur Lebermetastasen:</b> IG: 13%, KG: 15%</p> <p><b>KRAS-Status:</b> Wildtyp: IG: 32%, KG: 36% Mutiert: IG: 40%, KG: 32% Nicht feststellbar: IG: 28%, KG: 33%</p> <p><b>1st-Line CTx:</b> 5-FU: IG: 1%, KG: 4% FOLFIRI: IG: 59%, KG: 58% FOLFOX: IG: 24%, KG: 25% FOLFOXIRI: IG: 16%, KG: 13%</p> <p><b>1st-Line PFS (Median):</b> IG: 10,3 M, KG: 10,9 M</p> <p><b>CTx freies Intervall &gt;3 M:</b> IG: 66%, KG: 66%</p> <p><b>Bevacizumab freies Intervall &gt;3 M:</b> IG: 50%, KG: 43%</p>	<p>IG: 10, KG1: 7, KG2: 4</p> <p><b>PFS (Median):</b> IG: 6,8 M KG: 5,0 M HR=0,70<sup>§</sup>, 95% KI [0,52; 0,95], p=0,010</p> <p><b>OS (Median):</b> IG: 14,1 M KG: 15,5 M HR=0,77<sup>§</sup>, 95% KI [0,56; 1,06], p=0,043</p> <p><b>RR:</b> ORR (CR+PR): IG: 21%, KG: 17% CR: IG: 1%, KG: 2% PR: IG: 20%, KG: 15% Stabile Erkrankung: IG: 49%, KG: 41% Progression: IG: 29%, KG: 40% Nicht auswertbar: IG: 1%, KG: 2%</p> <p><b>Dauer des Ansprechens (Median):</b> IG: 9,2 M KG: 6,8 M HR=0,42, 95% KI [0,15;1,17], p=0,088</p> <p><b>UE:</b> Schwerwiegende UE: IG: 7%, KG: 7% UE, die zum Tod führten: IG: n=1, KG: n=0</p> <p><b>UE (Grad 3/4)**:</b> <b>IG: n=91, KG: n=92</b> Gesamt: IG: 44%, KG: 43% SUE: IG: 7%, KG: 7% UE letal: IG: n=1, KG: 0 Erbrechen: IG: 2%, KG: 2% Diarrhoe: IG: 7%, KG: 6% Stomatitis: IG: 3%, KG: 1% Neutropenie: IG: 26%, KG: 30% Febrile Neutropenie (jeglicher Grad): IG: 5%, KG: 3% Thrombozytopenie: IG: 1%, KG: 2% Neurotoxizität: IG: 9% KG: 6% Hypertonie: IG: 2%, KG: 1% Venöse Thrombose: IG: 1%, KG: 3% Arterielle Thrombose: IG: 1%, KG: 0 Proteinurie: IG: 5%, KG: 0 Hämaturie: IG: 1%, KG: 0</p> <p><b>Therapiezyklen (Median (Spanne)):</b></p>	<p>“This study demonstrates that the continuation or the reintroduction of bevacizumab with second-line chemotherapy beyond first progression improves the outcome and supports the use of this strategy in the treatment of mCRC“</p>
1	2	3	4	5	6	7													
●	●	●	●	●	●	●													

Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren
				IG: 9 (1-13), KG: 8 (1-19)	
<p>Angaben beziehen sich auf Intention-to-treat-Population, wenn nicht anders angegeben</p> <p>UE nach den „Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute“ kategorisiert wenn nicht anders angegeben (1=leichtes/geringes UE, 2=mäßiges/deutliches UE, 3=starkes/ausgeprägtes UE, 4=lebensbedrohliches UE, 5=Tod)</p> <p>* Angaben beziehen sich auf IG: n=409, KG: n=411 (nach Randomisierung schied ein Patient aufgrund fehlender Einverständniserklärung aus und ist in der KG (ITT) nicht mehr enthalten)</p> <p># Angaben stammen aus Tabelle 3 und sind nicht konsistent zu den Angaben im Text</p> <p>§ Der Arm nur mit Bevacizumab wurde nach Interimsanalyse geschlossen, da eine Unterlegenheit bzgl. des Überlebens gegenüber den Armen mit CTx nachgewiesen wurde</p> <p>§ Angaben aus Supplement Tabelle S1</p> <p>&amp; Adjustiert für ECOG Performance Status, CTx-freies Intervall und 2nd-Line Therapie</p> <p>** Angaben aus Supplement Tabelle S2 (bis auf gesamt, SUE und UE letal); UE jeglicher Grad siehe Tabelle im Anhang</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil, ASS: Acetylsalicylsäure, CR: complete response (vollständiges Ansprechen), CTx: Chemotherapie, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, FOLFIRI: LV + 5-FU + Irinotecan, FOLFOX: LV + 5-FU + Oxaliplatin, FUFOX: LV + 5-FU + Oxaliplatin, h: Stunde(n), HR: hazard ratio, IG: Interventionsgruppe, IQR: interquartile range (Interquartilsabstand), i.v.: intravenös, J: Jahr(e), KG: Kontrollgruppe, KI: Konfidenzintervall, KRAS: Kirsten Rat Sarcoma, LE: life expectancy (Lebenserwartung), LV: Leucovorin, M: Monat(e), MI: Myokardinfarkt, mKRK: metastasiertes kolorektales Karzinom, ORR: objective response rate (objektive Ansprechrage), OS: overall survival (Gesamtüberleben), PFS: progression-free survival (progressionsfreies Überleben), PR: partial response (partiellies Ansprechen), RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RoB: Risk of bias tool der Cochrane Collaboration (2011), RR: response rate (Tumoransprechrage), RTx: Strahlentherapie, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, T: Tag(e), TTP: time to progression (Zeit bis Tumorprogression), UE: unerwünschtes Ereignis, W: Woche(n), w: weiblich, XELIRI: Capecitabin + Irinotecan, XELOX: Capecitabin + Oxaliplatin, ZNS: Zentralnervensystem</p>					

#### 4.2.2.1 Evidenzbewertung mittels RoB: Bevacizumab 2nd-Line Therapie

Tabelle 15: Evidenzbewertung Bennouna et al. 2013

Item		Geringes Risiko für Bias	Hohes Risiko für Bias	Unklares Risiko für Bias	“Zitat”/Kommentar
1	Generierung der Randomisierungssequenz	X			<b>Zitat:</b> “A combination of a permuted block design and the Pocock and Simon minimisation algorithm was used for the randomisation.”
2	Verdeckte Gruppenzuteilung	X			<b>Zitat:</b> “Eligible patients in ML18147 were allocated to treatment groups (bevacizumab plus chemotherapy or chemotherapy alone) and assigned an identification number by an interactive voice response system (IVRS; provided by S-Clinica, Brussels, Belgium).”
3	Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal		X		<b>Zitat:</b> “The ML18147 trial was a prospective, intergroup, randomised, open-label, phase 3 study [...]”
4	Verblindung der Endpunkterhebung	X			<b>Zitat:</b> “The statistical and clinical study team at Roche was masked during the study and before the database lock. The data management and unmasked statistical study team (Chiltern International, Slough, UK) transferred unmasked data to an independent statistical programmer who ensured the masking of the data.”
5	Unvollständige Daten zu Endpunkten	X			<b>Zitat:</b> “The primary endpoint was overall survival, analysed by intention to treat.”
6	Selektives Berichten zu Endpunkten	X			<b>Kommentar:</b> Ergebnisse zu allen Endpunkten berichtet
7	Andere Ursachen für Bias		X		<b>Zitat:</b> “This study was sponsored by F Hoffmann-La Roche.” <b>Zitat:</b> “JB has received consulting fees or honoraria and travel grants from Roche and is

					<p>an advisory board member for Roche and Boehringer Ingelheim; he has received payment for lectures including service on speakers' bureaus from Roche, Sanofi -Aventis, and Merck. JS has received consulting fees or honoraria and research funding from Roche. DA has received consulting fees or honoraria from Roche, Merck, and Amgen and research funding from Roche. PO has received consulting fees, honoraria, travel grants, or lecturing fees from Roche, Amgen, and Merck, research funding from Roche, and is an advisory board member for Roche, Amgen, Bayer, Sanofi -Aventis, and Merck. EVC has received research funding from Roche. RvM has received consulting fees or honoraria from Roche and Novartis, research funding from Roche and Amgen, is an advisory board member for Roche, Amgen, Merck, and Novartis, and has provided expert testimony for Amgen. JMV has received research funding, payment for lectures including service on speakers' bureaus, and travel, accommodations, or meeting expenses from Roche. OB has received research funding and travel grants from Roche, payment for the development of educational presentations from Roche and Amgen, and is an advisory board member for Roche and Merck. CB has received travel grants from Roche. C-CS has received travel grants from Roche and is an advisory board member for Roche, Merck, and Amgen. IR-R is employed by Genentech and owns stock or stock options in Genentech. BB is employed by Roche and owns stock or stock options in Roche. TA has received consulting fees or honoraria and travel grants from Roche, payment for lectures or speakers' bureaus from Roche, Amgen, Merck, and Sanofi -Aventis, and is an advisory board member for Roche. SK has received consulting fees or honoraria, travel grants, and payment for lectures including service on speakers' bureaus from Roche."</p>
--	--	--	--	--	---

**Tabelle 16: Evidenzbewertung Cao et al. 2015**

Item		Geringes Risiko für Bias	Hohes Risiko für Bias	Unklares Risiko für Bias	"Zitat"/Kommentar
1	Generierung der Randomisierungssequenz			X	<b>Kommentar:</b> Generierung der Randomisierungssequenz nicht beschrieben
2	Verdeckte Gruppenzuteilung			X	<b>Kommentar:</b> Keine Angabe
3	Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal		X		<b>Zitat:</b> "The current study is an open-label, randomized multi-center phase II clinic study [...]." <b>Zitat:</b> "[...] the study was not a blinded one as toxic responses were expected from FOLFIRI-B."
4	Verblindung der Endpunkterhebung			X	<b>Zitat:</b> "Response rates were assessed every 8 weeks according to RECIST 1.1, by an independent central radiologist until disease progression." <b>Kommentar:</b> Keine weiteren Angaben
5	Unvollständige Daten zu Endpunkten		X		<b>Kommentar:</b> Keine Angaben zum Umgang mit Daten zu Studienabbrechern
6	Selektives Berichten zu Endpunkten	X			<b>Kommentar:</b> Ergebnisse zu allen Endpunkten berichtet
7	Andere Ursachen für Bias			X	<b>Kommentar:</b> Kleine Studienpopulation, keine Angaben zur Fallzahlplanung, keine Angaben zu Interessenkonflikten oder Sponsoring/Funding

**Tabelle 17: Evidenzbewertung Giantonio et al. 2007**

Item		Geringes Risiko für Bias	Hohes Risiko für Bias	Unklares Risiko für Bias	“Zitat”/Kommentar
1	Generierung der Randomisierungssequenz			X	<b>Kommentar:</b> Generierung der Randomisierungssequenz nicht beschrieben
2	Verdeckte Gruppenzuteilung			X	<b>Kommentar:</b> Keine Angabe
3	Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal		X		<b>Zitat:</b> “This multi-institutional, cooperative group, open-label, randomized phase III study [...].”
4	Verblindung der Endpunkterhebung		X		<b>Zitat:</b> “This multi-institutional, cooperative group, open-label, randomized phase III study [...].” <b>Zitat:</b> “The response assessments were reported by the investigators and not independently reviewed.”
5	Unvollständige Daten zu Endpunkten	X			<b>Zitat:</b> “The intent-to-treat analysis of the primary end point [...].”
6	Selektives Berichten zu Endpunkten	X			<b>Kommentar:</b> Ergebnisse zu allen Endpunkten berichtet
7	Andere Ursachen für Bias		X		<b>Zitat:</b> “Although all authors completed the disclosure declaration, the following authors or their immediate family members indicated a financial interest. [...] Consultant: Bruce J. Giantonio, Genentech Sanofi-Aventis; Neal J. Meropol, Pfizer Genentech Bristol Myers Squibb Amgen; Peter J. O’Dwyer, Genentech; Edith P. Mitchell, Genentech Sanofi-Aventis Pfizer; Steven R. Alberts, Sanofi-Aventis; Al B. Benson III, Genentech Pfizer Honoraria: Bruce J. Giantonio, Genentech Sanofi-Aventis; Peter J. O’Dwyer, Genentech; Edith P. Mitchell, Genentech Sanofi-Aventis Pfizer; Al B. Benson III, Genentech Pfizer Research Funds: Peter J. O’Dwyer, Genentech; Edith P. Mitchell, Sanofi-Aventis Pfizer; Al B. Benson III, Genentech Pfizer [...].”

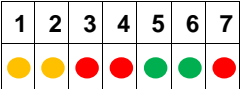
**Tabelle 18: Evidenzbewertung Masi et al. 2015**

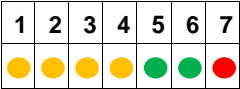
Item		Geringes Risiko für Bias	Hohes Risiko für Bias	Unklares Risiko für Bias	“Zitat”/Kommentar
1	Generierung der Randomisierungssequenz	X			<b>Zitat:</b> “Patients were randomized 1:1 [...] using a centralized web-based system and a minimization algorithm.”
2	Verdeckte Gruppenzuteilung	X			<b>Zitat:</b> “Patients were randomized 1:1 [...] using a centralized web-based system and a minimization algorithm.”
3	Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal		X		<b>Zitat:</b> “[...] a prospective, randomized, open-label, multicenter, phase III study [...].”
4	Verblindung der Endpunkterhebung		X		<b>Zitat:</b> “[...] a prospective, randomized, open-label, multicenter, phase III study [...].” <b>Zitat:</b> “Response and progression evaluation was based on investigator-reported measurements, subsequently confirmed by an independent, not blinded, central review.”
5	Unvollständige Daten zu Endpunkten	X			<b>Zitat:</b> “All efficacy analyses were carried out on an intention-to-treat basis.”
6	Selektives Berichten zu Endpunkten	X			<b>Kommentar:</b> Ergebnisse zu allen Endpunkten berichtet
7	Andere Ursachen für Bias		X		<b>Zitat:</b> “GM has received honoraria and expenses for travel, accommodations and meetings from Amgen, Merck, Bayer and Roche. FL reports serving on advisory board for

					<p>Amgen, and Sanofi-Aventis, receiving payment for the development of educational presentations from Roche, Amgen and receiving lecture fees from Sanofi-Aventis, Bayer, Roche and receiving grant support from Roche and Merck Serono. CC reports serving on advisory board for Roche and Bayer and receiving payment for the development of educational presentations from Bayer. CB has received honoraria and expenses for travel, accommodations and meetings from Sanofi, Roche, Bayer, Merck and Celgene. SC reports receiving payment for the development educational presentation from Amgen, Roche, Merck Serono. AF reports serving on advisory board for Amgen, Bayer, Merck Serono, Roche and Sanofi-Aventis, receiving payment for the development of educational presentations from Amgen, Bayer, Merck Serono, Roche and Sanofi-Aventis and receiving lecture fees from Amgen, Bayer, Merck Serono, Roche and Sanofi-Aventis and receiving grant support from Amgen, Merck Serono and Roche.“</p> <p><b>Zitat:</b> “The original study design required a total of 262 patients to detect a hazard ratio (HR) for PFS of 0.70 in favor of the bevacizumab-containing arm.”</p> <p><b>Kommentar:</b> Geringere Anzahl an Patienten eingeschlossen, als in Fallzahlplanung geschätzt (184 statt 262)</p>
--	--	--	--	--	--

### 4.2.3 Bevacizumab Maintenance

Tabelle 19: Bevacizumab Maintenance

Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren
Diaz-Rubio et al. 2015 	<p><b>IG1: n=241</b> Maintenance: Bevacizumab 7,5 mg/kg alle 3 W 1st-Line CTx: 6 Zyklen XELOX (Oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> an T 1, Capecitabin 1.000 mg/m<sup>2</sup> 2x pro T an T 1-14 alle 3 W) + Bevacizumab 7,5 mg/kg an T</p> <p><b>IG2: n=239</b> Maintenance: XELOX + Bevacizumab (s.o.) 1st-Line CTx: (s.o.)</p>	<p><b>Ein:</b> ≥18 J, histol. bestätigtes mKRK, ECOG ≤2, LE &gt;3 M, ≥1 messbare Läsion gemäß RECIST, adjuvante CTx &gt;6 M vor Studieneintritt beendet, adäquate hämatologische, hepatische und renale Funktionen</p> <p><b>Aus:</b> Schwangere oder Stillende, klinisch relevante Herzerkrankungen oder MI in den letzten 6 M, keine körperliche Unversehrtheit des oberen Magen-Darm-Trakts, periphere Neuropathie, frühere bösartige Tumore mit Ausnahme von geheilten</p>	<p><b>Geschlecht (w):</b> IG1: 36%, IG2: 36%</p> <p><b>Alter (Median (Spanne)):</b> IG1: 64 J (33-82), IG2: 63 J (30-80)</p> <p><b>ECOG Performance Status:</b> 0: IG1: 60%, IG2: 49% 1: IG1: 39%, IG2: 49% 2: IG1: 2%, IG2: 3% Fehlende Daten: IG1: &lt;1%, IG2: &lt;1%</p> <p><b>Lokalisation Primärtumor:</b> Kolon: IG1: 66%, IG2: 57% Rektum: IG1: 23%, IG2: 31% Kolon+Rektum: IG1: 10%, IG2: 12%</p> <p><b>Resektion des Primärtumors:</b> IG1: 75%, IG2: 69%</p> <p><b>Anzahl betroffener Organe (Median (Spanne)):</b></p>	<p><b>OS (Median):</b> IG1: 20,0 M IG2: 23,2 M HR=1,05, 95% KI [0,85; 1,30], p=0,65</p> <p><b>PFS (Median):</b> IG1: 9,7 M IG2: 10,4 M HR=1,10, 95% KI [0,89; 1,35], p=0,38</p> <p><b>RR:</b> ORR (CR+PR): IG1: 49%, IG2: 47% OR=0,95, 95% KI [0,66; 1,36] CR: IG1: 5%, IG2: 3% PR: IG1: 44%, IG2: 44% Stabile Erkrankung: IG1: 27%, IG2: 25% Progression: IG1: 6%, IG2: 8% Nicht auswertbar: IG1: 8%, IG2: 5%</p> <p><b>Dauer des Ansprechens (Median):</b> IG1: 8,3 M IG2: 11,0 M</p>	<p>“Although the noninferiority of bevacizumab versus XELOX plus bevacizumab cannot be confirmed, we can reliably exclude a median PFS detriment &gt;3 weeks. This study suggests that maintenance therapy with singleagent bevacizumab may be an appropriate option following induction XELOX plus bevacizumab in mCRC patients.”</p>

Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren
	<b>Follow-up (Median (Spanne)):</b> 29,0 M (0-53,2)	Basalzellkarzinomen oder in situ Zervixkarzinomen, ZNS-Metastasen	IG1: 2 (1-6), IG2: 2 (1-6) <b>Lokalisation Metastasen:</b> Leber: IG1: 80%, IG2: 83% Lokoregional: IG1: 17%, IG2: 16% Lunge: IG1: 38%, IG2: 41% <b>Adjuvante Vortherapie:</b> CTx: IG1: 17%, IG2: 13% RTx: IG1: 8%, IG2: 8%	HR=1,17, 95% KI [0,90; 1,54], p=0,25 <b>Zeit bis zum Ansprechen (Median):</b> IG1: 3,9 M IG2: 4,0 M HR=0,98; 95% KI [0,78; 1,23], p=0,86 <b>UE ≥1% (Grad 3/4):</b> <b>IG: n=238, KG: n=238</b> Gesamt: IG1: 47%, IG2: 55% SUE: IG1: 20%, IG2: 14% Gesamtmortalität ≤60 T: IG1: n=6, IG2: n=4 UE letal: IG1: 7%, IG2: 5% Sensorische Neuropathie: IG1: n=8%, IG2: 26%, p<0,0001 Diarrhoe: IG1: 13%, IG2: 11% Hand-Fuß-Syndrom: IG1: 7%, IG2: 13%, p=0,03 Fatigue: IG1: 4%, IG2: 10%, p=0,01 Hypertonie: IG1: 7%, IG2: 4% Proteinurie: IG1: 2%, IG2: <1% Thrombose: IG1: 1%, IG2: <1%	
Galal et al. 2009 	<b>IG: n=16</b> Bei 1st-Line Therapie mit FOLFIRI: FOLFOX6 (Oxaliplatin 100 mg/m <sup>2</sup> i.v. über 2 h an T 1, LV 400 mg/m <sup>2</sup> i.v. über 2 h an T 1, 5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> Bolus und 2.400 mg/m <sup>2</sup> Dauerinfusion über 46 h an T 1) + Bevacizumab 5 mg/kg i.v. über 1 h alle 2 W Bei 1st-Line Therapie mit FOLFIRI: FOLFIRI (Irinotecan 180 mg/m <sup>2</sup> i.v. über 1,5 h an T 1, LV 400 mg/m <sup>2</sup> i.v. über 2 h an T 1, 5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> Bolus und 2.400 mg/m <sup>2</sup> Dauerinfusion über 46 h an T 1) + Bevacizumab	<b>Ein:</b> Histol. bestätigtes mKRR, ≥2 M nach palliativer OP und erholt, ≥2 M nach vorheriger CTx mit 5-FU, LV, Oxaliplatin/Irinotecan basierter CTx mit/ohne Bevacizumab oder RTx, messbare Krankheit (≥1 eindimensional messbare Läsion gemäß RECIST ≥20 mm mit konventioneller Technik oder ≥10 mm mit Spiral-CT-Scan), 18-70 J, ECOG: 0-2, adäquate Knochenmarks, Nieren- und Leberfunktionen <b>Aus:</b> Kontraindikation für in CTx enthaltenes Medikament, anderer Tumor als Adenokarzinom, vorhandene oder in	<b>Geschlecht (w):</b> IG: 43,8%, KG1: 52,9%, KG2: 25% <b>Alter (Median):</b> IG: 57 J, KG1: 61,5 J, KG2: 61 J <b>ECOG Performance Status:</b> 0-1: IG: 56,2%, KG1: 47,1%, KG2: 0, p=0,02 2: IG: 43,8%, KG1: 52,9%, KG2: 100% <b>Pathologie:</b> Gut differenziert: IG: 43,8%, KG1: 47,1%, KG2: 37,5% Schlecht differenziert: IG: 50%, KG1: 35,3%, KG2: 50% Muzinöses Karzinom: IG: 6,3%, KG1: 17,6%, KG2: 12,5% <b>Anzahl Lokalisation Metastasen:</b> 1: IG: 31,3%, KG1: 47,1%, KG2: 25% >1: IG: 68,8%, KG1: 52,9%, KG2: 75% <b>1st-Line Therapie:</b>	<b>OS (Median):</b> IG: 6,7 M KG1: 4 M KG2: 4 M <b>OS bzgl. 1st-Line Therapie (Median):</b> IG: CTx: 9,1 M, CTx+Bevacizumab: 6,3 M KG1: CTx: 7,4 M, CTx+Bevacizumab: 3,5 M KG2: CTx: 5,1 M, CTx+Bevacizumab: 4 M <b>TTP (Median):</b> IG: 4,3 M KG1: 2,4 M KG2: 0,3 M <b>TTP bzgl. 1st-Line Therapie (Median):</b> IG: CTx: 4,9 M, CTx+Bevacizumab: 4,1 M KG1: CTx: 2,3 M, CTx+Bevacizumab: 1,9 M KG2: CTx: 1,9 M, CTx+Bevacizumab: 0,2 M <b>RR bzgl. 1st-Line Therapie:</b> PR: IG: CTx: 25%, CTx+Bevacizumab: 18,8%	"Second-line chemotherapy combined BVC had higher disease control rate (partial response and stable disease), median time to progression and median survival in BVC-naïve patients compared to patients with first-line BVC-based therapy. BVC should be maintained in the second- and third-line settings, as cases with BVC discontinuation had significantly lower median time to disease progression and median survival. Selection of patients for use of BVC was



Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren
	<p>(s.o.)</p> <p><b>KG1: n=17</b> Bei 1st-Line Therapie mit FOLFIRI (n=7): FOLFOX6</p> <p>Bei 1st-Line Therapie mit FOLFOX (n=10): FOLFIRI</p> <p><b>KG2: n=8</b> BSC für Patienten, die keine 2nd-Line-Therapie wollten</p> <p><b>Follow-up (Median (Spanne)):</b> 8,5 M (0,1-11,2)</p>	<p>Vergangenheit ZNS-Metastasen, Darmverschluss oder schwere gastrointestinale Blutung oder abdominale Fisteln in letzten 6 M, Proteinurie &gt; Grad 2, schweres thromboembolisches Ereignis in Vergangenheit, offene nicht heilende Wunde oder Ulkus oder Knochenbruch, periphere Neuropathie &gt; Grad 1, relevante neurologische oder psychische Störung in Vergangenheit, Schwangere oder Stillende, klinisch relevante Herzerkrankung oder MI in letzten 6 M, schwere pulmonale Erkrankung, schwere Stoffwechselerkrankung, schwere unkontrollierte wiederkehrende Infektion oder andere schwere unkontrollierte begleitende Erkrankung</p>	<p>CTx: IG: 56,3%, KG1: 47,1%, KG2: 62,5% CTx+Bevacizumab: IG: 43,8%, KG1: 52,9%, KG2: 37,5%</p>	<p>KG1: CTx: 11,8%, CTx+Bevacizumab: 5,9% KG2: CTx: 0, CTx+Bevacizumab: 0</p> <p>Stabile Erkrankung: IG: CTx: 18,8%, CTx+Bevacizumab: 18,8% KG1: CTx: 11,8%, CTx+Bevacizumab: 11,8% KG2: CTx: 37,5%, CTx+Bevacizumab: 12,5%</p> <p>Progression: IG: CTx: 12,2%, CTx+Bevacizumab: 6,3% KG1: CTx: 23,5%, CTx+Bevacizumab: 35,3% KG2: CTx: 25%, CTx+Bevacizumab: 25%</p> <p><b>UE (Grad 3/4):</b> <b>IG: n=16, KG1: n=17, davon FOLFOX6: n=10(a) und FOLFIRI: n=7(b)</b> Anämie: IG: 31,3%, KG1: 10%(a), 0(b) Neutropenie: IG: 31,3%, KG1: 40%(a), 14,3%(b) Thrombozytopenie: IG: 6,3%, KG1: 10%(a), 14,3%(b) Übelkeit/Erbrechen: IG: 18,8%, KG1: 20%(a), 28,6%(b) Mukositis: IG: 12,5%, KG1: 10%(a), 28,6%(b) Diarrhoe: IG: 18,8%, KG1: 10%(a), 28,6%(b) Fatigue: IG: 18,8%, KG1: 20%(a), 14,3%(b) Neuropathie: IG: 37,5%, KG1: 40%(a), 14,3%(b) Hand-Fuß-Syndrom: IG: 6,3%, KG1: 10%(a), 0(b) Allergische Reaktion: IG: 6,3%, KG1: 20%(a), 0(b) Alopezie: IG: 12,5%, KG1: 0(a), 42,9%(b) Vaskuläre Ischämie: IG: 6,3%, KG1: 0(a), 0(b) Hypertonie: IG: 12,5%, KG1: 0(a), 0(b) Blutungen: IG: 6,3%, KG1: 0(a), 0(b)</p>	<p>recommended with taking into consideration the cost-benefit value and that the discontinuation of BVC would increase tumor progression.“</p>

Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren														
<p>Hegewisch-Becker et al. 2015</p> <table border="1" data-bbox="76 320 315 405"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td> </tr> <tr> <td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td> </tr> </table>	1	2	3	4	5	6	7	●	●	●	●	●	●	●	<p><b>IG1: n=158</b> 5-FU + Bevacizumab</p> <p><b>IG2: n=156</b> Bevacizumab</p> <p><b>KG: n=158</b> Keine Behandlung</p> <p>Induktionstherapie für alle: 5-FU (aus Standardprotokoll durch Arzt ausgewählt), Oxaliplatin + Bevacizumab; Randomisierung auf einen der 3 Studienarme, wenn keine Progression oder Option zur Resektion nach 24 W</p> <p>Wiederinduktionstherapie für alle wenn erste Progression: IG: Zusatz von Oxaliplatin KG1: Zusatz von 5-FU + Oxaliplatin KG2: Zusatz von 5-FU, Oxaliplatin + Bevacizumab</p> <p><b>Follow-up ab Randomisierung (Median (IQR)):</b> 17,0 M (9,5-25,4)</p>	<p><b>Ein:</b> Histol. gesichertes Adenokarzinom Kolon/Rektum mit ≥1 messbare Läsion gemäß RECIST, ≥18 J, ECOG: 0-2, adäquate Nieren-, Leber- und hämatologische Funktionen, LE &gt;3 M, keine Vortherapie mit Bevacizumab, keine Vortherapie gegen mKRK außer neoadjuvante CTx ≥6 M vor Studienbeginn</p> <p><b>Aus:</b> Vorherige anti-angiogene Therapie, unzureichend kontrollierte Hypertonie, schwere offene nicht heilende Wunde oder aktiver Ulkus, Vorerkrankungen: nephrotisches Syndrom oder hypertensive Krise oder hypertensive Enzephalopathie oder Blutungsneigung oder klinisch relevante Koagulopathie oder venöse Thromboembolie Grad 3/4 Vorerkrankungen: MI oder instabile Angina oder klinisch relevante vaskuläre Erkrankung oder gastrointestinale Perforation oder abdominale Fisteln oder intra-abdominaler Abszess oder aktive gastrointestinale Blutung ≤6 M vor Studienbehandlung, Haupt-OP ≤28 T vor</p>	<p><b>Geschlecht (w):</b> IG1: 33%, IG2: 32%, KG: 37%</p> <p><b>Alter (Median (Spanne)):</b> IG1: 64 J (25-82) IG2: 65 J (32-82) KG: 66 J (32-82)</p> <p><b>ECOG Performance Status:</b> 0-1: IG1: 96%, IG2: 96%, KG: 96% 2: IG1: 4%, IG2: 4%, KG: 4%</p> <p><b>Lokalisation Primärtumor:</b> Kolon: IG1: 65%, IG2: 61%, KG: 63% Rektum: IG1: 35%, IG2: 39%, KG: 37%</p> <p><b>Resektion des Primärtumors:</b> IG1: 75%, IG2: 77%, KG: 70%</p> <p><b>Anzahl Lokalisation Metastasen:</b> 1: IG1: 45%*, IG2: 44%, KG: 38%* &gt;1: IG1: 54%*, IG2: 56%, KG: 61%*</p> <p><b>Metastasierungszeitpunkt:</b> Synchron: IG1: 80%, IG2: 83%, KG: 83% Metachron: IG1: 20%, IG2: 17%, KG: 17%</p> <p><b>Vorherige (neo)adjuvante CTx:</b> IG1: 12%, IG2: 12%, KG: 10%</p> <p><b>Beste RR auf Induktionstherapie:</b> Stabile Erkrankung: IG1: 41%, IG2: 40%, KG: 41% CR/PR: IG1: 59%, IG2: 60%, KG: 59%</p>	<p><b>OS ab Randomisierung (Median):</b> IG1: 20,2 M IG2: 21,9 M KG: 23,1 M</p> <p><b>PFS ab Randomisierung (Median):</b> IG1: 6,3 M IG2: 4,6 M KG: 3,5 M HR=1,34, 95% KI [0,06; 1,70], p=0,015 (IG2 vs. IG1) HR=2,09, 95% KI [1,64; 2,67], p&lt;0,0001 (KG vs. IG1) HR=1,45, 95% KI [1,15; 1,82], p=0,0018 (KG vs. IG2)</p> <p><b>PFS ab Studieneinschluss (Median):</b> IG1: 11,7 M IG2: 10,0 M KG: 9,0 M</p> <p><b>Zeit bis zum Fehlschlagen der Therapiestrategie ab Randomisierung (Median):</b> IG1: 6,9 M IG2: 6,1 M KG: 6,4 M HR=1,08, 95% KI [0,85; 1,37], p=0,53 (IG1 vs. IG2) HR=1,26, 95% KI [0,99; 1,60], p=0,056 (IG1 vs. KG)</p> <p><b>Zeit bis zum Fehlschlagen der Therapiestrategie ab Studieneinschluss (Median):</b> IG1: 12,4 M IG2: 11,4 M KG: 11,6 M</p> <p><b>UE infolge Maintenance (Grad 3/ Grad 4)*:</b> Sensorische Neuropathie: IG1: 13%/0, IG2: 14%/0, KG: 8%/0 Diarrhoe: IG1: 2%/0, IG2: 0/0, KG: 0/0 Hand-Fuß-Syndrom: IG1: 3%/0, IG2: 1%/0, KG: 1%/0 Hypertonie: IG1: 3%/0, IG2: 1%/1%, KG: 1%/0</p>	<p>"Although non-inferiority for bevacizumab alone was demonstrated for the primary endpoint, maintenance treatment with a fluoropyrimidine plus bevacizumab may be the preferable option for patients following an induction treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and bevacizumab, as it allows the planned discontinuation of the initial combination without compromising time with controlled disease. Only a few patients were exposed to re-induction treatment, thus deeming the primary endpoint time to failure of strategy non-informative and clinically irrelevant. Progression-free survival and overall survival should be considered primary endpoints in future trials exploring maintenance strategies."</p>
1	2	3	4	5	6	7													
●	●	●	●	●	●	●													

Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren														
		Studienbehandlung, Rückenmarkskompression oder Hirnmetastasen, periphere Neuropathie > Grad 1, Dihydropyrimidine-Dehydrogenase-Mangel, inadäquate Knochenmarks-, Leber- und Nierenfunktion oder Gerinnungsparameter		Fatigue: IG1: 3%/0, IG2: 1%/1%, KG: 0/0 Thrombose: IG1: 1%/1%, IG2: 1%/0, KG: 1%/0 Blutungen: IG1: 0/0, IG2: 0/0, KG: 1%/0 Gastrointestinale Perforation: IG1: 1%/0, IG2: 0/0, KG: 0/0 Neutropenie: IG1: 1%/1%, IG2: 2%/1%, KG: 1%/0 Jegliche Infektion: IG1: 1%/0, IG2: 2%/0, KG: 1%/0 Übelkeit: IG1: 1%/0, IG2: 1%/0, KG: 0/0 <b>Wiederinduktionstherapie nach Maintenance:</b> IG1: 19%, IG2: 43%, KG: 46% <b>QoL/GHS<sup>§</sup> (MW W 6, 12, 18, 24):</b> n.s.															
Koeberle et al. 2015  <table border="1" data-bbox="76 751 315 839"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td> </tr> <tr> <td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td> </tr> </table>	1	2	3	4	5	6	7	●	●	●	●	●	●	●	<b>IG: n=131</b> Bevacizumab 7,5 mg/kg i.v. alle 3 W <b>KG: n=131</b> Keine Anti-Tumor Therapie  <b>Follow-up (Median):</b> 36,7 M	<b>Ein:</b> ≥18 J, pathologisch gesichertes mKRK,, ECOG: 0-1, stabile Erkrankung, CR oder PR nach Ende der 1st-Line Therapie (Therapie mit 5-FU allein oder in Kombination mit Irinotecan oder Oxaliplatin + Bevacizumab für 16-24 W, Serum Kreatinin <177 µmol/l, Urin-Teststreifen für Proteinurie <2+, letzte Bevacizumab Gabe ≤4 W vor Randomisierung  <b>Aus:</b> Bevorstehende Haupt-OP, aktuelle Einnahme von Studienmedikamenten in Entwicklung, klinische Symptome oder vergangene ZNS-Metastasen, medizinisch schwerwiegende Erkrankungen	<b>Geschlecht (w):</b> IG: 29%, KG: 27% <b>Alter (Median (Spanne)):</b> IG: 63 J (40–83), KG: 65 J (23–85) <b>ECOG Performance Status:</b> 0: IG: 74%, KG: 69% 1: IG: 26%, KG: 31% <b>Anzahl Lokalisation Metastasen:</b> 1: IG: 37%, KG: 35% >1: IG: 63%, KG: 65% <b>Adjuvante CTx:</b> IG: 28%, KG: 28% <b>Klinisch relevante Komorbiditäten:</b> IG: 58%, KG: 50% <b>RR auf 1st-Line Therapie:</b> CR/PR: IG: 62%, KG: 59% Stabile Erkrankung: IG: 38%, KG: 41% <b>Dauer 1st-Line Therapie:</b> 16-20 W: IG: 64%, KG: 69% 21-24 W: IG: 36%, KG: 31% <b>1st-Line CTx:</b> Irinotecan+5-FU: IG: 31%, KG: 32%	<b>OS (Median):</b> IG: 25,4 M KG: 23,8 M HR=0,83, 95% KI [0,63; 1,1], p=0,19 <b>PFS seit 1st-Line Therapie (Median):</b> IG: 9,5 M KG: 8,5 M HR=0,75, 95% KI [0,59; 0,97], p=0,025 <b>TTP (Median):</b> IG: 4,1 M KG: 2,9 M HR=0,74, 95% KI [0,58; 0,96], p=0,44 <b>Progression:</b> Neue Läsionen: IG: 28%, KG: 27% Basierend auf bestehenden Läsionen: IG: 40%, KG: 37% <b>UE infolge Bevacizumab (Grad 3/4)<sup>#</sup>:</b> Gesamt: IG: 6%, KG: 1% Hypertonie: IG: 6%, KG: 1% Thrombose: IG: 2%; KG: 0 <b>Zeit zwischen Randomisierung und 2nd-Line Therapie:</b> IG: 5,9 M KG: 4,8 M HR=0,82, 95% KI [0,64; 1,06], p=0,14 <b>Therapiezyklen (Median (Spanne)):</b>	“Non-inferiority could not be demonstrated for treatment holidays versus continuing bevacizumab monotherapy, after 4–6 months of standard first-line chemotherapy plus bevacizumab. Based on no impact on overall survival and increased treatment costs, bevacizumab as a single agent is of no meaningful therapeutic value. More efficient treatment approaches are needed to maintain control of stabilized disease following induction therapy.”
1	2	3	4	5	6	7													
●	●	●	●	●	●	●													

Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren														
			Oxaliplatin+5-FU: IG: 62%, KG: 63% 5-FU: IG: 7%, KG: 5%	IG: 6 (1-49)															
<p>Simkens et al. 2015</p> <table border="1" data-bbox="76 373 315 461"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td> </tr> <tr> <td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td> </tr> </table>	1	2	3	4	5	6	7	●	●	●	●	●	●	●	<p><b>IG: n=278</b> Capecitabin 625 mg/m<sup>2</sup> oral 2x pro T kontinuierlich + Bevacizumab 7,5 mg/kg i.v. alle 3 W <b>KG: n=279</b> Beobachtung Induktionstherapie für alle: CAPOX-B (Capecitabin 1.000 mg/m<sup>2</sup> oral 2x pro T an T 1-14, Oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> i.v. an T 1 + Bevacizumab 7,5 mg/kg i.v. an T 1 für 6 Zyklen)</p> <p><b>Follow-up (Median (IQR)):</b> 48 M (36-57)</p>	<p><b>Ein:</b> ≥18 J, histol. gesichertes KRK mit Fernmetastasen, stabile Erkrankung, CR oder PR gemäß RECIST nach Induktionstherapie, ECOG: 0-1, adäquate Knochenmarks-, Nieren- und Leberfunktion</p> <p><b>Aus:</b> Toxische Effekte während Induktionstherapie vor Randomisierung, klinisch relevante kardiovaskuläre Erkrankung ≤1 J vor Randomisierung, geplante Resektion von Metastasen, Einnahme von Studienmedikamenten in Entwicklung, andere Tumorerkrankungen in den letzten 5 J mit Ausnahme von adäquat behandeltem Cervixkarzinom und Plattenepithel- oder Basalzellkarzinom</p>	<p><b>Geschlecht (w):</b> IG: 35%, KG: 36%</p> <p><b>Alter (Median (IQR)):</b> IG: 63 J (26-81), KG: 64 J (31-81)</p> <p><b>ECOG Performance Status:</b> 0: IG: 62%, KG: 62% 1: IG: 38%, KG: 38%</p> <p><b>Lokalisation Primärtumor:</b> Kolon: IG: 48%, KG: 52% Rektum: IG: 30%, KG: 27% Rektosigmoid: IG: 22%, KG: 21%</p> <p><b>Resektion des Primärtumors:</b> IG: 56%, KG: 62%</p> <p><b>Anzahl Lokalisation Metastasen:</b> 1: IG: 42%, KG: 40% &gt;1: IG: 54%, KG: 54% Unbekannt: IG: 4%, KG: 6%</p> <p><b>Vorherige adjuvante CTx:</b> IG: 33%, KG: 34%</p> <p><b>Beste RR auf Induktionstherapie:</b> Stabile Erkrankung: IG: 35%, KG: 34% CR/PR: IG: 65%, KG: 66%</p> <p><b>Metastasierungszeitpunkt :</b> Synchron: IG: 79%, KG: 68% Metachron: IG: 21%, KG: 32%</p>	<p><b>OS (Median):</b> IG: 21,6 M KG: 18,1 M HR=0,83<sup>s</sup>, 95% KI [0,68; 1,01], p=0,06</p> <p><b>PFS (zwischen Randomisierung und erster Progression):</b> IG: 8,5 M KG: 4,1 M HR=0,40<sup>s</sup>, 95% KI [0,33; 0,48], p&lt;0,0001</p> <p><b>PFS (zwischen Randomisierung und zweiter Progression nach Wiederaufnahme der CAPOX-B Behandlung oder erster Progression unter Beobachtung oder Erhaltungstherapie oder Todesfall oder Studienabbruch):</b> IG: 11,7, M KG: 8,5 M HR=0,63<sup>s</sup>, 95% KI [0,53; 0,77], p≤0,0001</p> <p><b>RR:</b> Gesamt: IG: 0, KG: 17% Stabile Erkrankung als beste RR: IG: 69%, KG: 62%</p> <p><b>Behandlungsrelevante UE ≥5% (Grad 3/Grad 4):</b> <b>IG: n=278, KG: n=279</b> Gesamt (Grad 3/4): IG: 60%, KG: 34%, p&lt;0,0001 Hypertonie: IG: 24%/0, KG: 18%/0 Hand-Fuß-Syndrom: IG: 23%/0, KG: 0/0, p&lt;0,0001 Sensible Neuropathie: IG: 10%/0, KG: 5%/&lt;1% Hyperbilirubinämie: IG: 5%/0, KG: 0/&lt;1%, p=0,0016</p> <p><b>Dauer zwischen Primärdiagnose und Randomisierung (Median (IQR)):</b> IG: 6,4 M (5,3-11,4), KG: 6,9 M (5,6-23,4)</p> <p><b>Dauer bis zur zweiten Progression</b></p>	<p>“Maintenance treatment with capecitabine plus bevacizumab after six cycles of CAPOX-B in patients with metastatic colorectal cancer is effective and does not compromise quality of life.”</p>
1	2	3	4	5	6	7													
●	●	●	●	●	●	●													

Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren
				<b>(Median):</b> IG: 13,5 M KG: 11,1 M HR=0,66 <sup>§</sup> , 95% KI [0,54; 0,79], p≤0,0001 <b>Global QoL (Differenz MW)<sup>§</sup>:</b> IG: 0,03, KG: 1,4 Gruppendifferenz: 4,2, 95% KI [1,5; 6,8] <b>Anzahl Therapiezyklen (Median (IQR)):</b> Capecitabin: IG: 9 (5-18) Bevacizumab: 10 (5-18)	

Angaben beziehen sich auf Intention-to-treat-Population, wenn nicht anders angegeben

UE nach den „Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute“ kategorisiert wenn nicht anders angegeben (1=leichtes/geringes UE, 2=mäßiges/deutliches UE, 3=starkes/ausgeprägtes UE, 4=lebensbedrohliches UE, 5=Tod)

\* Bei jeweils einem Patienten waren die vorhandenen Informationen unzureichend für eine valide Kategorisierung

# UE jeglicher Grad siehe Tabelle im Anhang

§ Erhoben mit European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire-C30 (Version 3), the colorectal cancer module EORTC CR29 und anderen Instrumenten

§ Adjustiert für Basiwerte und Stratifikationsfaktoren (vorangegangene adjuvante CTx (ja/nein), Ansprechen auf die Induktionstherapie (stabile Erkrankung/CR/PR), ECOG (0/1), Serum Laktat Dehydrogenase (normale/nicht normale Konzentration) und Behandlungszentrum)

& GHS/QoL aus dem QLQ-C30 Fragebogen der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)

5-FU: 5-Fluorouracil, BSC: best supportive care (unterstützende Therapiemaßnahmen), CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin, CR: complete response (vollständiges Ansprechen), CTx: Chemotherapie, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, FOLFIRI: LV + 5-FU + Irinotecan, FOLFOX: LV + 5-FU + Oxaliplatin, GHS: general health status, h: Stunde(n), HR: hazard ratio, IG: Interventionsgruppe, IQR: interquartile range (Interquartilsabstand), i.v.: intravenös, J: Jahr(e), KG: Kontrollgruppe, KI: Konfidenzintervall, LE: life expectancy (Lebenserwartung), LV: Leucovorin, M: Monat(e), MI: Myokardinfarkt, min: Minute(n), mKRK: metastasiertes kolorektales Karzinom, MW: Mittelwert, n.s.: statistisch nicht signifikant, ORR: objective response rate (objektive Ansprechrate), OR: odds ratio, OS: overall survival (Gesamtüberleben), PFS: progression-free survival (progressionsfreies Überleben), PR: partial response (partielles Ansprechen), QoL: quality of life (Lebensqualität), RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RoB: Risk of bias tool der Cochrane Collaboration (2011), RR: response rate (Tumoransprechrate), RTx: Strahlentherapie, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, T: Tag(e), TTP: time to progression (Zeit bis Tumorprogression), UE: unerwünschtes Ereignis, W: Woche(n), w: weiblich, XELOX: siehe CAPOX, ZNS: Zentralnervensystem

#### 4.2.3.1 Evidenzbewertung mittels RoB: Bevacizumab Maintenance

Tabelle 20: Evidenzbewertung Díaz-Rubio et al. 2012

Item		Geringes Risiko für Bias	Hohes Risiko für Bias	Unklares Risiko für Bias	“Zitat”/Kommentar
1	Generierung der Randomisierungssequenz			X	<b>Kommentar:</b> Generierung der Randomisierungssequenz nicht beschrieben
2	Verdeckte Gruppenzuteilung			X	<b>Kommentar:</b> Keine Angabe
3	Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal		X		<b>Zitat:</b> “This study was a multicenter, randomized, open-label, phase III trial [...]”
4	Verblindung der Endpunkterhebung		X		<b>Zitat:</b> “This study was a multicenter, randomized, open-label, phase III trial [...]”

5	Unvollständige Daten zu Endpunkten	X			<b>Zitat:</b> “The intent-to-treat population comprised [...].”
6	Selektives Berichten zu Endpunkten	X			<b>Kommentar:</b> Ergebnisse zu allen Endpunkten berichtet
7	Andere Ursachen für Bias		X		<b>Zitat:</b> “A potential criticism of the trial could be that it was not sufficiently powered to answer the question about noninferiority.” <b>Zitat:</b> “Sponsors: Roche: B. Bendahmane and G. Garcia; Sanofi-Aventis: O. Diez and X. Marfi.” <b>Zitat:</b> “Financial support for this research trial was provided by Roche and Sanofi-Aventis.”

**Tabelle 21: Evidenzbewertung Galal et al. 2009**

Item		Geringes Risiko für Bias	Hohes Risiko für Bias	Unklares Risiko für Bias	“Zitat”/Kommentar
1	Generierung der Randomisierungssequenz			X	<b>Kommentar:</b> Generierung der Randomisierungssequenz nicht beschrieben
2	Verdeckte Gruppenzuteilung			X	<b>Kommentar:</b> Keine Angabe
3	Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal			X	<b>Kommentar:</b> Keine Angabe
4	Verblindung der Endpunkterhebung			X	<b>Kommentar:</b> Keine Angabe
5	Unvollständige Daten zu Endpunkten	X			<b>Zitat:</b> “All patients were evaluable for response and toxicity.”
6	Selektives Berichten zu Endpunkten	X			<b>Kommentar:</b> Ergebnisse zu allen Endpunkten berichtet
7	Andere Ursachen für Bias			X	<b>Zitat:</b> “The sample size of current study was relatively small [...].” <b>Kommentar:</b> Keine Angaben zur Fallzahlplanung, keine Angaben zu Interessenkonflikten oder Sponsoring/Funding

**Tabelle 22: Evidenzbewertung Hegewisch-Becker et al. 2015**

Item		Geringes Risiko für Bias	Hohes Risiko für Bias	Unklares Risiko für Bias	“Zitat”/Kommentar
1	Generierung der Randomisierungssequenz	X			<b>Zitat:</b> “The treatment allocation was done with a standard minimisation algorithm implementing a random component.”
2	Verdeckte Gruppenzuteilung	X			<b>Zitat:</b> “The randomisation result was retrieved for every individual patient via an online system [...] which assured concealment.”
3	Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal		X		<b>Zitat:</b> “In this open-label, randomised, multicentre phase 3 trial [...].” <b>Zitat:</b> “Participants, investigators, the radiologists assessing the outcome, and the statistician were not masked to group assignment.”
4	Verblindung der Endpunkterhebung		X		<b>Zitat:</b> “In this open-label, randomised, multicentre phase 3 trial [...].” <b>Zitat:</b> “Participants, investigators, the radiologists assessing the outcome, and the statistician were not masked to group assignment.”
5	Unvollständige Daten zu Endpunkten	X			<b>Zitat:</b> “Analyses were done by intention to treat.”

6	Selektives Berichten zu Endpunkten	X			<b>Kommentar:</b> Ergebnisse zu allen Endpunkten berichtet
7	Andere Ursachen für Bias		X		<b>Zitat:</b> "Funding RochePharma AG and AIO Studien gGmbH." <b>Zitat:</b> "SH-B has received honoraria for participation in advisory boards from Roche, Merck, Amgen, and Lilly. UG has received honoraria for speaker activities and participation in advisory boards from Roche, Sanofi, Amgen, Bayer, Merck, Lilly, Hexal, Falk Foundation, Celgene, Mologen, GlaxoSmithKline, and MSD Sharp Dohme, and research support from Roche and AIO Studien gGmbH. C-CS has received honoraria for participation in advisory boards from Roche, GlaxoSmithKline, Sanofi-Aventis, and Lilly. SEA has received honoraria for participation in advisory boards and research support from Roche. JS has received research support from Roche. AR-S received honoraria for participation in advisory boards from Merck, Roche, Sanofi-Aventis, and Celgene, and honoraria for speaker activities or travel grants from Merck, Roche, Amgen, and Celgene Pfizer. JQ has received honoraria for speaker activities from Roche. TT has received honoraria and travel support from Merck, Sanofi-Aventis, Amgen, Lilly, and Novartis, has received research support from Roche, and is an employee of iOMEDICO. H-JS has received honoraria for participation in advisory boards from Roche. DA has received honoraria for speaker activities and participation in advisory boards from Roche, and honoraria from Sanofi-Aventis, Amgen, Merck, and Bayer."

**Tabelle 23: Evidenzbewertung Koeberle et al. 2015**

Item		Geringes Risiko für Bias	Hohes Risiko für Bias	Unklares Risiko für Bias	"Zitat"/Kommentar
1	Generierung der Randomisierungssequenz			X	<b>Kommentar:</b> Generierung der Randomisierungssequenz nicht beschrieben
2	Verdeckte Gruppenzuteilung			X	<b>Kommentar:</b> Keine Angabe
3	Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal		X		<b>Zitat:</b> "SAKK 41/06 was a prospective, randomized, open-label, phase III trial [...]."
4	Verblindung der Endpunkterhebung		X		<b>Zitat:</b> "SAKK 41/06 was a prospective, randomized, open-label, phase III trial [...]."
5	Unvollständige Daten zu Endpunkten	X			<b>Zitat:</b> "The intention-to-treat population comprised 262 patients [...]."
6	Selektives Berichten zu Endpunkten	X			<b>Kommentar:</b> Ergebnisse zu allen Endpunkten berichtet
7	Andere Ursachen für Bias		X		<b>Zitat:</b> "DK reports advisory board member of Merck, Lilly, and Sanofi Aventis; RM reports grants and personal fees from Roche, grants and personal fees from Amgen grants and personal fees from Merck, personal fees from Sanofi Aventis, personal fees from Pfizer; SA reports grants from Roche Pharma; PM reports personal fees from Amgen Advisory Board, personal fees from Celgene Advisory Board, non-financial support from Roche; AR reports personal fees from Roche Advisory Board; VH reports personal fees from Roche Pharma Schweiz, other from Roche, grants from Swiss National Science Foundation, outside the submitted work."

Tabelle 24: Evidenzbewertung Simkens et al. 2015

Item		Geringes Risiko für Bias	Hohes Risiko für Bias	Unklares Risiko für Bias	“Zitat”/Kommentar
1	Generierung der Randomisierungssequenz	X			<b>Zitat:</b> “[...] were randomly assigned (at a 1:1 ratio) [...]. Randomisation was done centrally by a minimisation technique with stratification [...].”
2	Verdeckte Gruppenzuteilung	X			<b>Zitat:</b> “Randomisation was done centrally by a minimisation technique with stratification [...].”
3	Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal		X		<b>Zitat:</b> “Both patients and investigators were aware of treatment assignment.”
4	Verblindung der Endpunkterhebung		X		<b>Zitat:</b> “In this open-label, phase 3, randomised controlled trial [...].” <b>Zitat:</b> “An independent radiologist reviewed masked CT scans of a random selection of patients.” <b>Kommentar:</b> Keine weiteren Angaben
5	Unvollständige Daten zu Endpunkten	X			<b>Zitat:</b> “We did all analyses according to the intention-to-treat principle.”
6	Selektives Berichten zu Endpunkten	X			<b>Kommentar:</b> Ergebnisse zu allen Endpunkten berichtet
7	Andere Ursachen für Bias		X		<b>Zitat:</b> “CJAP has acted in an advisory role for Roche, Amgen, Bayer, and Nordic Pharma. MK has acted in an advisory role for Amgen, Roche, and Bayer. AC has received grants from Roche, outside the submitted work.”

#### 4.2.4 Cetuximab 1st-Line Therapie

Tabelle 25: Cetuximab 1st-Line Therapie

Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren														
<b>Irinotecan basierte CTx</b>																			
Personeni et al. 2015  <table border="1"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td> </tr> <tr> <td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td> </tr> </table>	1	2	3	4	5	6	7	●	●	●	●	●	●	●	<b>KRAS-Wildtyp</b> <b>IG: n=53*</b> Cetuximab 500 mg/m <sup>2</sup> an T 1 + FOLFIRI (Irinotecan 180 mg/m <sup>2</sup> i.v. über 1 h an T 1, L-Folinate 100 mg/m <sup>2</sup> i.v. über 2 h an T 1 und 2, 5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> Bolus und 600 mg/m <sup>2</sup> i.v. über 22 h an T 1 und 2)  <b>KG: n=33*</b> FOLFIRI (s.o.)	<b>Ein:</b> Histol. gesichertes mKRK, KRAS-Wildtyp Status, messbare inoperable Metastasen <2, vorherige adjuvante CTx >6 M vor Rückfall, keine vorherige palliative CTx gegen mKRK, keine große OP ≤28 T vor Studienbeginn, adäquate Knochenmarks-, Nieren- und Leberfunktion, keine ZNS-Metastasen oder symptomatische	<b>Geschlecht (w):</b> IG: 43,4%, KG: 42,4%  <b>Alter (Median (IQR)):</b> IG: 67,6 J (61.5-73,2) KG: 62,9 J (60,7-70,2)  <b>ECOG Performance Status:</b> 0: IG: 62,3%, KG: 69,7% 1: IG: 37,7%, KG: 30,3%  <b>Lokalisation Primärtumor:</b> Kolon: IG: 71,2%, KG: 57,6% Rektum: IG: 28,8%, KG: 42,4% Unbekannt: IG: n=1, KG: n=0  <b>Primärtumor nicht reseziert:</b>	<b>OS (Median (IQR)):</b> IG: 23,3 M (8,9-NR) KG: 17,7 M (7,6-NR)  <b>PFS (Median (IQR)):</b> IG: 8,2 M (3,5-12,8) KG: 6,6 M (3,5-10,2)  <b>RR:</b> <b>IG: n=47, KG: n=28</b> ORR (CR+PR): IG: 48,9%, KG: 46,4%  <b>UE (Grad 3/4):</b> <b>IG: n=50, KG: n=31</b> Gesamt (nicht hämatologisch): IG: 50%, KG: 19,4%, p=0,0006	“Although prospective analysis of PTEN did not allow a validation of the prognostic value of this biomarker, an every second week cetuximab schedule, in addition to first-line FOLFIRI, was effective and well tolerated. The possible predictive value of MET
1	2	3	4	5	6	7													
●	●	●	●	●	●	●													



Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren														
	<p><b>Follow-up:</b> k.A.</p>	<p>Herzerkrankung oder MI oder Schlaganfall oder thromboembolisches/hämorrhagisches Ereignis ≤6 M, keine aktive Infektion oder entzündliche Darmerkrankung, keine Kontraindikation gegen CTx aufgrund anderer Medikationen, ≥1 messbare Läsion ≥20 mm</p> <p><b>Aus:</b> k.A.</p>	<p>IG: 18,9%, KG: 42,4%</p> <p><b>Anzahl Lokalisation Metastasen:</b> 1-2: IG: 66,0%, KG: 66,7% &gt;2: IG: 34,0%, KG: 33,3%</p> <p><b>Metastasierungszeitpunkt:</b> Synchron: IG: 69,8%, KG: 75,8% Metachron: IG: 30,2%, KG: 24,2%</p> <p><b>Adjuvante CTx:</b> IG: 22,6%, KG: 24,2%</p>	<p>Gesamt (hämatologisch): IG: 24,0%, KG: 32,3%</p> <p>UE letal (Grad5): IG: n=2 (febrile Neutropenie, ggf. Progression), KG: n=2 (Sepsis, ggf. Progression)</p> <p>Leukopenie: IG: 4,0%, KG: 3,2%</p> <p>Neutropenie: IG: 24,0%, KG: 32,3%</p> <p>Thrombozytopenie: IG: 2,0%, KG: 0</p> <p>Anämie: IG: 0, KG: 3,2%</p> <p>Diarrhoe: IG: 16,0%, KG: 12,9%</p> <p>Übelkeit: IG: 2,0%, KG: 0</p> <p>Erbrechen: IG: 2,0%, KG: 0</p> <p>Mukositis/Stomatitis: IG: 4,0%, KG: 3,2%</p> <p>Fieber/Infektion: IG: 4,0%, KG: 3,2%</p> <p>Asthenie: IG: 10,0%, KG: 0</p> <p>Renale Toxizität: IG: 2,0%, KG: 0</p> <p>kardiale Toxizität: IG: 0, KG: 3,2%</p> <p>Hautausschlag: IG: 16,0%, KG: 0</p> <p>Pulmonale Toxizität: IG: 0, KG: 3,2%</p> <p><b>Therapiezyklen (Median (Spanne)):</b> IG: 10 (4-27), KG: 11 (2-19)</p>	<p>expression levels warrants additional investigation.”</p>														
<p>Van Cutsem et al. 2011</p> <p>Primärpublikation</p> <table border="1" data-bbox="76 948 315 1034"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td> </tr> <tr> <td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td> </tr> </table>	1	2	3	4	5	6	7	●	●	●	●	●	●	●	<p><b>KRAS-Wildtyp</b> <b>IG: n=316</b> Cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. Initialdosis über 2 h an T 1 und 250 mg/m<sup>2</sup> i.v. über 1 h 1x pro W + FOLFIRI (Irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup> i.v über 30-90 min an T 1, LV 400 mg/m<sup>2</sup> racemisch oder 200 mg/m<sup>2</sup> L-Form i.v. über 2 h, 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> Bolus und 2.400 mg/m<sup>2</sup> i.v. über 46 h an T 1)</p> <p><b>KG: n=350</b> FOLFIRI (s.o.)</p> <p><b>Follow-up:</b> k.A.</p>	<p><b>Ein<sup>#</sup>:</b> Alter ≥18 J, histol. gesichertes Adenokarzinom Rektum/Kolon, erstes Auftreten inoperabler Metastasen, immunhistochemische Evidenz EGFR-Exprimierung, ECOG: ≤2, adäquate hämatologische, Nieren- und Leberfunktion</p> <p><b>Aus<sup>#</sup>:</b> Frühere Anti-EGFR-Therapie oder CTx auf Irinocetan-Basis, frühere CTx gegen mKRK, adjuvante CTx bis ≤6 M vor Studienbeginn, RTx, OP exklusive Biopsie, anderes Studienmedikament innerhalb 30 T vor Studienbeginn</p>	<p><b>Geschlecht (w):</b> IG: 38,0%, KG: 39,7%</p> <p><b>Alter (Median (Spanne)):</b> IG: 61 J (24-79), KG: 59 J (19-84)</p> <p><b>ECOG Performance Status:</b> 0: IG: 57,9%, KG: 57,1% 1: IG: 38,0%, KG: 38,9% 2: IG: 4,1%, KG: 4,0%</p> <p><b>Anzahl Lokalisation Metastasen</b> 1-2: IG: 87,7%, KG: 84,3% Nur Leber: IG: 21,5%, KG: 20,6%</p> <p><b>Frühere adjuvante CTx:</b> IG: 25,3%, KG: 20,9%</p>	<p><b>OS (Median):</b> IG: 23,5 M KG: 20,0 M HR=0,796, 95% KI [0,670; 0,946], p=0,0093</p> <p><b>PFS (Median):</b> IG: 9,9 M KG: 8,4 M HR=0,696, 95% KI [0,558; 0,867], p=0,0012</p> <p><b>RR:</b> ORR (CR+PR): IG: 57,3%, KG: 39,7%, OR=2,069, 95% KI [1,515; 2,826], p&lt;0,001 CR: IG: 0,9%, KG: 0 PR: IG: 56,3%, KG: 39,7%</p> <p>Stabile Erkrankung: IG: 31,6%, KG: 46,3% Progression: IG: 6,0%, KG: 8,9% Nicht auswertbar: IG: 5,1%, KG: 5,1%</p> <p><b>UE (Grad 3/4):</b> <b>IG: n=317, KG: n=350</b> Gesamt: IG: 81,1%, KG: 60,3% Neutropenie: IG: 30,6%, KG: 23,7%</p>	<p>“The addition of cetuximab to FOLFIRI as first-line therapy improves survival in patients with KRAS wild-type mCRC.”</p>
1	2	3	4	5	6	7													
●	●	●	●	●	●	●													

Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren
				<p>Leukopenie: IG: 7,9%, KG: 4,9%  Diarrhoe: IG: 16,4%, KG: 10,0%  Erbrechen: IG: 4,1%, KG: 4,6%  Fatigue: IG: 4,4%, KG: 5,7%  Hautausschlag: IG: 8,8%, KG: 0  Akneiforme Dermatitis: IG: 5,0%, KG: 0  Hautreaktionen gesamt: IG: 21,1%, KG: 0,3%  Akneähnlicher Ausschlag: IG: 16,4%, KG: 0  Infusionsbedingte Reaktionen: IG: 1,6%, KG: 0</p> <p><b>OP Metastasen:</b>  IG: 7,9%, KG: 4,6%  OR=1,823, 95% KI [0,957; 3,472], p=0,633</p> <p><b>R0 Resektion:</b>  IG: 5,1%, KG: 2,0%  OR=2,650, 95% KI [1,083; 6,490], p=0,265</p>	
<p>Van Cutsem et al. 2015</p> <p>Subgruppenanalyse von van Cutsem et al. 2011</p>	<p><b>KRAS Kodon 12/13 Status: RAS-Wildtyp</b></p> <p><b>IG: n=178</b></p> <p><b>KG: n=189</b></p>		<p><b>Geschlecht (w):</b>  IG: 38,8%, KG: 36,5%</p> <p><b>Alter (Median (Spanne)):</b>  IG: 60,0 J (24,0-79,0), KG: 59,0 J (19,0-82,0)</p> <p><b>ECOG Performance Status:</b>  0: IG: 54,5%, KG: 60,3%  1: IG: 42,7%, KG: 36,0%  2: IG: 2,8%, KG: 3,7%</p> <p><b>Lokalisation Primärtumor:</b>  Kolon: IG: 59,6%, KG: 61,9%  Rektum: IG: 38,2%, KG: 37,0%  Kolon+Rektum: IG: 2,2%, KG: 1,1%</p> <p><b>Anzahl Lokalisation Metastasen:</b>  ≤2: IG: 88,2%, KG: 85,2%  &gt;2: IG: 9,6%, KG: 13,2%  Fehlende Daten: IG: 2,2%, KG: 1,6%</p> <p><b>Nur Lebermetastasen:</b>  IG: 24,2%, KG: 24,3%</p> <p><b>Adjuvante Vortherapie:</b>  IG: 22,5%, KG: 22,2%</p>	<p><b>OS (Median):</b>  IG: 28,4 M  KG: 20,2 M  HR=0,69, 95% KI [0,54; 0,88], p=0,0024</p> <p><b>PFS (Median):</b>  IG: 11,4 M  KG: 8,4 M  HR=0,56, 95% KI [0,41; 0,76], p&lt;0,001</p> <p><b>RR:</b>  ORR (CR+PR): IG: 66,3%, KG: 38,6%  OR=3,11, 95% KI [2,03; 4,78], p&lt;0,001  CR: IG: 1,1%, KG: 0  PR: IG: 65,2%, KG: 38,6%  Stabile Erkrankung: IG: 27,0%, KG: 47,6%  Progression: IG: 3,9%, KG: 9,0%  Nicht auswertbar: IG: 2,8%, KG: 4,8%</p>	<p>“In the first-line treatment of mCRC, patients with RAS wild-type tumors derived a significant benefit from the addition of cetuximab to FOLFIRI; [...]”</p>

Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren														
<b>Irinotecan- oder Oxaliplatin basierte CTx</b>																			
<p>Ye et al. 2013</p> <table border="1" data-bbox="76 328 315 416"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td> </tr> <tr> <td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td> </tr> </table>	1	2	3	4	5	6	7	●	●	●	●	●	●	●	<p><b>KRAS-Wildtyp</b>  <b>IG: n=70</b>            Cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. Initialdosis an T 1 und 250 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1x pro W oder alle 2 W + mFOLFOX6 (Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup>, LV 400 mg/m<sup>2</sup>, 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> Bolus und 2.400 mg/m<sup>2</sup> i.v. über 46 h an T 1) oder FOLFIRI (Irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup>, LV, 5-FU (s.o.))</p> <p><b>KG: n=68</b>            mFOLFOX6 oder FOLFIRI            mFOLFOX6: IG: 51,4%, KG: 45,6%            FOLFIRI: IG: 31,4%, KG: 30,9%            Beide (nacheinander): IG: 17,1%, KG: 23,5%</p> <p><b>Follow-up (Median):</b>            25,0 M</p>	<p><b>Ein:</b>            Primärtumor reseziert, histol. bestätigtes kolorektales Adenokarzinom (KRAS-Wildtyp) mit inoperablen Lebermetastasen, 18-75 J, Evidenz EGFR-Exprimierung, messbarer Tumor, ECOG: 0-1, LE ≥3 M, adäquate hämatologische, hepatische und renale Funktion</p> <p><b>Aus:</b>            Vorherige Anti-EGFR Therapie, RTx oder Interventionstherapie gegen mKRK, Hirnmetastasen oder anderes Karzinom in letzten 5 J exklusive Plattenepithelkarzinom der Haut</p>	<p><b>Geschlecht (w):</b>            IG: 34,3%, KG: 38,2%</p> <p><b>Alter (Median (Spanne)):</b>            IG: 57,0 J (26-75)            KG: 59,0 J (35-75)            &gt;65 J: IG: 27,1%, KG: 27,9%</p> <p><b>ECOG Performance Status:</b>            0: IG: 82,9%, KG: 79,4%            1: IG: 17,1%, KG: 20,6%</p> <p><b>Lokalisation Primärtumor:</b>            Kolon: IG: 62,9%, KG: 55,9%            Rektum: IG: 37,1%, KG: 44,1%</p> <p><b>Anzahl Lebermetastasen:</b>            1: IG: 20,0%, KG: 14,7%            2-4: IG: 37,1%, KG: 41,2%            &gt;4: IG: 42,9%, KG: 44,1%</p>	<p><b>OS (Median):</b>            IG: 30,9 M            KG: 21,0 M            HR=0,54, 95% KI [0,33; 0,89], p=0,013            1 J: IG: 85%, KG: 80%            2 J: IG: 62%, KG: 40%            3 J: IG: 41%, KG: 18%</p> <p>mFOLFOX6 (IG: n=36, KG: n=31):            IG: 34,8 M, KG: 22,1 M, p=0,041</p> <p>FOLFIRI (IG: n=22, KG: n=21):            IG: 23,1 M, KG: 16,9 M, p=0,028</p> <p><b>PFS (Median):</b>            IG: 10,2 M            KG: 5,8 M            HR=0,60, 95% KI [0,41; 0,87], p=0,004</p> <p>mFOLFOX6 (IG: n=36, KG: n=31):            IG: 10,1 M, KG: 6,4 M, p=0,048</p> <p>FOLFIRI (IG: n=22, KG: n=21):            IG: 9,1 M, KG: 5,2 M</p> <p><b>RR:</b>            ORR (CR+PR): IG: 57,1%, KG: 29,4%, p=0,001            CR: IG: 1,4%, KG: 0            PR: IG: 55,7%, KG: 29,4%            Stabile Erkrankung: IG: 22,9%, KG: 33,8%            Progression: IG: 17,1%, KG: 30,9%            Nicht auswertbar: IG: 2,9%, KG: 5,9%</p> <p><b>UE (Grad 3/4):</b>            Hautausschlag: IG: 12,9%, KG: 2,9%, p=0,032            Diarrhoe: IG: 5,7%, KG: 4,4%            Leukopenie/Neutropenie: IG: 11,4%, KG: 8,8%            Übelkeit/Erbrechen: IG: 4,3%, KG: 4,4%            Periphere Neuropathie: IG: 4,3%, KG: 5,9%            Allergische Reaktion: IG: 2,9%, KG: 1,5%            Andere: IG: 5,7%, KG: 4,4%</p> <p><b>Resektion Lebermetastasen:</b>            Resektion: IG: 28,6%, KG: 13,2%, p=0,027</p>	<p>“For patients with initially unresectable KRAS wild-type CLMs, cetuximab combined with chemo- therapy improved the resectability of liver metastases and improved response rates and survival compared with chemotherapy alone.“</p>
1	2	3	4	5	6	7													
●	●	●	●	●	●	●													

Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren														
				R0 Resektion: IG: 25,7%, KG: 7,4%, p=0,004															
<b>Oxaliplatin basierte CTx</b>																			
<p>Bokemeyer et al. 2009</p> <p>Primärpublikation</p> <table border="1" data-bbox="76 421 315 507"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td> </tr> <tr> <td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td> </tr> </table>	1	2	3	4	5	6	7	●	●	●	●	●	●	●	<p><b>KRAS-Wildtyp</b></p> <p><b>IG: n=61</b>            Cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. über 2 h Initialdosis an T 1 und 250 mg/m<sup>2</sup> 1x pro W über 1 h + nach 1 h Pause FOLFOX4 (Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> i.v. über 2 h an T 1, LV 200 mg/m<sup>2</sup> i.v. über 2 h, 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> Bolus dann 600 mg/m<sup>2</sup> i.v. über 22 h an Tag 1 und 2)</p> <p><b>KG: n=73</b>            FOLFOX4 (s.o.)</p> <p><b>Follow-up:</b>            k.A.</p>	<p><b>Ein:</b>            ≥18 J, histol. gesichertes, erstmalig aufgetretenes, nicht resezierbares, EGFR-positives mKRK mit ≥1 radiologisch messbarer Läsion, LE ≥12 W, ECOG: ≤2, adäquate Leber-, Nieren-, Knochenmarksfunktion</p> <p><b>Aus:</b>            Schwangere, frühere Anti-EGFR-Therapie/CTx exklusive von adjuvanter CTx gegen mKRK, unkontrollierte schwere Organ- oder metabolische Dysfunktion</p>	<p><b>Geschlecht (w):</b>            IG: 51%, KG: 40%</p> <p><b>Alter (Median (Spanne)):</b>            IG: 59 J (24-74), KG: 59 J (36-82)            &lt;65 J: IG: 64%, KG: 63%            ≥65 J: IG: 36%, KG: 37%</p> <p><b>ECOG Performance Status:</b>            0: IG: 31%, KG: 37%            1: IG: 61%, KG: 51%            2: IG: 8%, KG: 12%</p> <p><b>Lokalisation Primärtumor:</b>            Kolon: IG: 51%, KG: 56%            Rektum: IG: 49%, KG: 44%</p> <p><b>Lokalisation Metastasen:</b>            Leber: IG: 89%, KG: 89%            Lunge: IG: 26%, KG: 37%            Knochen: IG: 2%, KG: 4%            Lymphknoten: IG: 25%, KG: 26%            Andere: IG: 15%, KG: 16%</p> <p><b>Vortherapie:</b>            OP: IG: 82%, KG: 92%            Adjuvante CTx: IG: 13%, KG: 16%            RTx: IG: 8%, KG: 12%</p> <p><b>Erkrankungsdauer (Median (IQR)):</b>            KRK: IG: 2,1 M (1,2-9,4), KG: 2,0 M (1,3-15,0)            mKRK: IG: 1,3 M (0,9-2,4), KG: 1,6 M (1,2-2,2)</p>	<p><b>PFS (Median):</b>            IG: 7,7 M            KG: 7,2            HR: 0,570, 95% KI [0,358; 0,907], p=0,0163</p> <p><b>RR (Median):</b>            ORR (CR+PR): IG: 61%, KG: 37%, OR=2,544, 95% KI [1,238; 5,227], p=0,011            CR: IG: 3%, KG: 1%            PR: IG: 57%, KG: 36%            Stabile Erkrankung: IG: 31%, KG: 41%            Progression: IG: 5%, KG: 16%            Nicht auswertbar: IG: 3%, KG: 5%</p> <p><b>UE ≥3% (Grad 3/4):</b>  <b>ITT-Population: IG: n=170, KG: n=168</b>            Gesamt: IG: 76%, KG: 70%            Neutropenie: IG: 30%, KG: 34%,            Hautausschlag: IG: 11%, KG: 0,6%            Diarrhoe: IG: 8%, KG: 7%            Leukopenie: IG: 7%, KG: 6%            Thrombozytopenie: IG: 4%, KG: 2%            Fatigue: IG: 4%, KG: 3%            Hand-Fuß-Syndrom: IG: 4%, KG: 0,6%            Periphere sensorische Neuropathie: IG: 4%, KG: 7%            Anämie: IG: 4%, KG: 2%            Hautreaktionen gesamt: IG: 18%, KG: 0,6%            Infusionsbedingte Reaktionen: IG: 5%, KG: 2%</p> <p><b>Therapiedauer Cetuximab (Median):</b>            IG: 24 W</p>	<p>“In conclusion, this study demonstrated that to a clinically meaningful extent, the addition of cetuximab to FOLFOX-4 as first-line treatment for mCRC increased the overall response rate and reduced the risk of disease progression in patients whose tumors were wild type for KRAS, compared with FOLFOX-4 alone. These data confirm that KRAS mutation status is a powerful predictive factor in relation to the efficacy of cetuximab treatment, and are a clear demonstration of the potential and increasing importance of tumor biomarker analysis as a component of treatment selection in the clinic.”</p>
1	2	3	4	5	6	7													
●	●	●	●	●	●	●													
<p>Bokemeyer et al. 2015</p> <p>Subgruppenanalyse von Bokemeyer et al. 2009</p>	<p><b>KRAS exon 2 Wildtyp: RAS-Wildtyp</b></p> <p><b>IG: n=38</b>  <b>KG: n=49</b></p>			<p><b>OS (Median)</b>            IG: 19,8 M            KG: 17,8            HR=0,94, 95% KI [0,56; 1,56], p=0,80</p> <p><b>PFS (Median):</b>            IG: 12,0 M            KG: 5,8</p>	<p>“Patients with RAS-mutant mCRC, as defined by mutations in KRAS and NRAS exons 2–4, derive no benefit and may be harmed by the addition of cetuximab</p>														

Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren														
				HR=0,53, 95% KI [0,27; 1,04], p=0,0615 <b>RR:</b> ORR: IG: 58%, KG: 29% OR=3,33, 95% KI [1,36; 8,17], p=0,0084 CR: IG: 5%, KG: 0 PR: IG: 53%, KG: 29% Stabile Erkrankung: IG: 26%, KG: 43% Progression: IG: 11%, KG: 16% Nicht auswertbar: IG: 5%, KG: 12%	to FOLFOX4. Restricting cetuximab administration to patients with RAS wild-type tumours will further tailor therapy to maximise benefit.“														
Maughan et al. 2011  <table border="1" data-bbox="76 549 315 635"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td> </tr> <tr> <td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td> </tr> </table>	1	2	3	4	5	6	7	●	●	●	●	●	●	●	<b>KRAS-Wildtyp</b> <b>IG: n=362</b> Oxaliplatin 130 mg/m <sup>2</sup> i.v. über 2 h an T 1, Capecitabin 1.000 mg/m <sup>2</sup> oral 2x pro T an T 1-14 + Cetuximab 400 mg/m <sup>2</sup> i.v. Initialdosis an T 1 und 250 mg/m <sup>2</sup> i.v. 1x pro W oder Oxaliplatin 85 mg/m <sup>2</sup> i.v. über 2 h, L-FA 175 mg oder D-FA 350 mg i.v. über 2 h, 5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> Bolus und 2.400 mg/m <sup>2</sup> i.v. über 46 h + Cetuximab (s.o.) <b>KG: n=367</b> CTx (s.o.)  <b>Follow-up (Median (IQR)):</b> IG: 23 M (17-29) KG: 21 M (18-29)	<b>Ein:</b> histol. gesichertes Adenokarzinom Rektum/Kolon, inoperable Metastasen/lokal fortgeschrittene Erkrankung, keine frühere CTx aufgrund von Metastasen, ECOG: 0-2, gute Organfunktion <b>Aus:</b> k.A.	<b>Geschlecht (w):</b> IG: 30%, KG: 33% <b>Alter (Median (Spanne)):</b> IG: 64 J (59-70), KG: 63 J (56-69) >75 J: IG: 8%, KG: 8% <b>ECOG Performance Status:</b> 0: IG: 47%, KG: 48% 1: IG: 47%, KG: 45% 2: IG: 6%, KG: 7% <b>Lokalisation Primärtumor:</b> Kolon: IG: 54%, KG: 57% Rektum: IG: 33%, KG: 28% Rektosigmoidaler Übergang: IG: 13%, KG: 15% <b>Primärtumor reseziert:</b> IG: 52%, KG: 59% <b>Metastasierungszeitpunkt :</b> Metachron: IG: 31%, KG: 34% Synchron: IG: 68%, KG: 64% Keine: IG: 1%, KG: 1% <b>Lokalisation Metastasen:</b> Nur Leber: IG: 24%, KG: 25% Leber+andere: IG: 52%, KG: 49% Nicht Leber: IG: 22%, KG: 25% <b>Anzahl Lokalisation Metastasen:</b> 1: IG: 36%, KG: 38% 2: IG: 38%, KG: 38% >2: IG: 24%, KG: 23% <b>Vorthherapie Metastasen:</b> RTx: IG: 2%, KG: 3% OP: IG: 16%, KG: 17%	<b>OS (Median (IQR)):</b> IG: 17,0 M (9,4-30,1) KG: 17,9 M (10,3-29,2) HR=1,04, 95% KI [0,87; 1,23], p=0,67 <b>PFS (Median (IQR)):</b> IG: 8,6 M (5,1-13,8) KG: 8,6 M (5,0-12,5) HR=0,96, 95% KI [0,82; 1,12], p=0,60 Basis Capecitabin <sup>§</sup> : IG: n=245, KG: n=240 IG: 8,4 M KG: 8,0 M HR=1,06, 95% KI [0,88; 1,28], p=0,56 Basis 5-FU <sup>§</sup> : IG: n=117, KG: n=127 IG: 9,0 M KG: 9,2 M HR=0,77, 95% KI [0,59; 1,01], p=0,056 <b>RR:</b> ORR (CR+PR): IG: 64%, KG: 57%, OR=1,35, 95% KI [1,00; 1,82], p=0,049 <b>UE ≥1% (Grad ≥3):</b> <b>IG: Basis 5-FU(a): n=281,</b> <b>Basis Capecitabin(b): n=534</b> <b>KG: Basis 5-FU(a): n=279,</b> <b>Basis Capecitabin(b): n=536</b> Übelkeit: (a): IG: 6%, KG: 5%, (b): IG: 9%, KG: 7% Erbrechen: (a): IG: 6%, KG: 4%, (b): IG: 7%, KG: 5% Diarrhoe: (a): IG: 20%, KG: 11%, p=0,0055, (b): IG: 26%, KG: 15%, p=0,0001 Hand-Fuß-Syndrom: (a): IG: 6%, KG: 3%, p=0,026, (b): IG: 13%, KG: 5%, p=0,0001	“This trial has not confirmed a benefit of addition of cetuximab to oxaliplatin-based chemotherapy in first-line treatment of patients with advanced colorectal cancer. Cetuximab increases response rate, with no evidence of benefit in progression-free or overall survival in KRAS wild-type patients or even in patients selected by additional mutational analysis of their tumours. The use of cetuximab in combination with oxaliplatin and capecitabine in firstline chemotherapy in patients with widespread metastases cannot be recommended.”
1	2	3	4	5	6	7													
●	●	●	●	●	●	●													

Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren														
				<p>Nagelveränderungen: (a): IG: 2%, KG: 0, p=0,014, (b): IG: 2%, KG: 0, p=0,00045  Hautausschlag: (a): IG: 20%, KG: 0, p=0,0001, (b): IG: 20%, KG: &lt;1%, p=0,0001  Periphere Neuropathie: (a): IG: 14%, KG: 23%, p=0,0053, (b): IG: 14%, KG: 16%  Hypomagnesiämie: (a): IG: 6%, KG: 0, p=0,0001, (b): IG: 3%, KG: 0, p=0,0001  Anorexie: (a): IG: 10%, KG: 4%, p=0,014, (b): IG: 8%, KG: 6%  Schmerzen: (a): IG: 12%, KG: 12%, (b): IG: 13%, KG: 14%  Stomatitis: (a): IG: 10%, KG: 5%, p=0,023, (b): IG: 3%, KG: 1%, p=0,0023  Lethargie: (a): IG: 29%, KG: 18%, p=0,0033, (b): IG: 24%, KG: 18%, p=0,023  Venenbeschwerden: (a): IG: 1%, KG: 1%</p>															
<p>Tveit et al. 2012</p> <table border="1" data-bbox="78 794 315 879"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td> </tr> <tr> <td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td> </tr> </table>	1	2	3	4	5	6	7	●	●	●	●	●	●	●	<p><b>KRAS-Wildtyp</b>  <b>IG1: n=97</b>  Cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> Initialdosis und 250 mg/m<sup>2</sup> 1x pro W + FLOX (Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> i.v. über 1 h an T 1, 5-FU 500 mg/m<sup>2</sup> Bolus, LV 60 mg/m<sup>2</sup> Bolus an T 1 und 2 alle 2 W)  <b>IG2: n=109</b>  Cetuximab (s.o.) kontinuierlich + FLOX (s.o.) intermittierend  <b>KG: n=97</b>  FLOX (s.o.)    <b>Follow-up:</b>  k.A.</p>	<p><b>Ein:</b>  18-75 J, unbehandeltes progredientes oder metastasiertes Adenokarzinom Kolon/Rektum, ≥1 messbare Läsion gemäß RECIST, ECOG: 0-2, adjuvante 5-FU basierte CTx &gt;6 M, keine Oxaliplatin basierte Vortherapie, keine Indikation zu kurativer Resektion, keine ZNS-Metastasen, adäquate hämatologische-, Nieren- und Leberfunktion    <b>Aus:</b>  k.A.</p>	<p><b>Geschlecht (w):</b>  IG1: 34%, IG2: 34%, KG: 49%    <b>Alter (Median (Spanne)):</b>  IG1: 60,0 J (24,1-74,4)  IG2: 63,9 J (36,3-74,9)  KG: 60,0 J (35,2-74,6)    <b>ECOG Performance Status:</b>  0: IG1: 68%, IG2: 64%, KG: 73%  1: IG1: 28%, IG2: 32%, KG: 22%  2: IG1: 4%, IG2: 4%, KG: 5%    <b>Lokalisation Primärtumor:</b>  Kolon: IG1: 57%, IG2: 68%, KG: 64%  Rektum: IG1: 43%, IG2: 32%, KG: 36%    <b>Primärtumor reseziert:</b>  IG1: 75%, IG2: 72%, KG: 74%    <b>Anzahl Lokalisation Metastasen:</b>  1: IG1: 34%, IG2: 25%, KG: 34%  &gt;1: IG1: 66%, IG2: 75%, KG: 66%  Nur Leber: IG1: 23%, IG2: 21%, KG: 27%    <b>Adjuvante CTx:</b>  IG1: 14%, IG2: 9%, KG: 10%</p>	<p><b>OS (Median):</b>  IG1: 20,1 M  IG2: 21,4 M  KG: 22,0 M  HR=1,14, 95% KI [0,80; 1,61], p=0,48 (IG1 vs. KG)  HR=1,08, 95% KI [0,77; 1,52], p=0,66 (IG2 vs. KG)    <b>PFS (Median):</b>  IG1: 7,9 M  IG2: 7,5 M  KG: 8,7 M,  HR=1,07, 95% KI [0,79; 1,45], p=0,66 (IG1 vs. KG)    <b>RR:</b>  ORR (CR+PR): IG1: 46%, IG2: 51%, KG: 47%  OR=0,69, 95% KI [0,55; 1,69], p=0,89 (IG1 vs. KG)    <b>UE (Grad 3/4)<sup>§</sup>:</b>  <b>ITT-Population: IG1: n=194, IG2: 187, KG: 185</b>  Anämie: IG1: 1%, IG2: 2%, KG: 1%  Leukozytopenie: IG1: 14%, IG2: 17%, KG: 21%</p>	<p>“Cetuximab did not add significant benefit to the Nordic FLOX regimen in first-line treatment of mCRC.“</p>
1	2	3	4	5	6	7													
●	●	●	●	●	●	●													

Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren														
				Neutropenie: IG1: 46%, IG2: 49%, KG: 47% Thrombozytopenie: IG1: 4%, IG2: 2%, KG: 3% Diarrhoe: IG1: 17%, IG2: 16%, KG: 10% Sensorische Neuropathie: IG1: 16%, IG2: 14%, KG: 22% Motorische Neuropathie: IG1: 7%, IG2: 5%, KG: 10% Nagelerkrankung: IG1: 3%, IG2: 6%, KG: 1% Hautausschlag: IG1: 22%, IG2: 29%, KG: 1%, IG1/IG2 vs. KG p<0,01 Allergische Reaktionen: IG1: 7%, IG2: 6%, KG: 3% Fatigue: IG1: 16%, IG2: 11%, KG: 10% Übelkeit: IG1: 4%, IG2: 5%, KG: 3% Erbrechen: IG1: 3%, IG2: 2%, KG: 0 Stomatitis: IG1: 2%, IG2: 2%, KG: 1% Fieber ohne Infektion: IG1: 2%, IG2: 3%, KG: 1% Febrile Neutropenie: IG1: 13%, IG2: 11%, KG: 9% Infektion ohne Neutropenie: IG1: 7%, IG2: 10%, KG: 5%															
<b>Oxaliplatin- und Capecitabin basierte CTx</b>																			
Borner et al. 2008  <table border="1" data-bbox="76 1023 315 1110"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td> </tr> <tr> <td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td> </tr> </table>	1	2	3	4	5	6	7	●	●	●	●	●	●	●	<b>IG: n=37</b> CAPOX (Oxaliplatin 130 mg/m <sup>2</sup> i.v. an T 1 über 2 h in 250 ml Dextrose 5% alle 3 W, Capecitabin 1.000 mg/m <sup>2</sup> oral 2x pro T an T 1-14) + Cetuximab 400 mg /m <sup>2</sup> i.v. Initialdosis und 250 mg/m <sup>2</sup> i.v. 1x pro W <b>KG: n=37</b> CAPOX (s.o.)  <b>Follow-up (Median (Spanne)):</b> 17,2 M (7,1-27,0)	<b>Ein:</b> Histol./zytol. gesichertes fortgeschrittenes KRK/mKRK ohne OP-Möglichkeit, Läsion ≥20 oder ≥10 mm bei CT Schichtdicke ≤5 mm, keine frühere CTx gegen mKRK, ≥18 J, ECOG: 0-1, adäquate Organfunktion, Evidenz EGFR-Exprimierung, Kreatinin-Clearance ≥50 ml/min  <b>Aus:</b> k.A.	<b>Geschlecht (w):</b> IG: 38%, KG: 43% <b>Alter (Median (Spanne)):</b> IG: 60 J (37-81), KG: 63 J (47-80) <b>ECOG Performance Status :</b> 0: IG: 59%, KG: 57% 1: IG: 41%, KG: 43% <b>Lokalisation Primärtumor:</b> Kolon: IG: 16%, KG: 27% Sigmoidum: IG: 49%, KG: 30% Querkolon: IG: 0, KG: 5% Rektum: IG: 41%, KG: 43% <b>Metastasierungszeitpunkt :</b> Metachron: IG: 16%, KG: 19% Synchron: IG: 84%, KG: 81% <b>Lebermetastasen:</b>	<b>OS (Median):</b> IG: 20,5 M KG: 16,5 M <b>RR</b> PR: IG: 41%, KG: 14% Stabile Erkrankung: IG: 35%, KG: 62% Progression (≤18 W): IG: 19%, KG: 16% Nicht auswertbar (Behandlungsabbruch <18 W/fehlende Bilder): IG: 0/5%, KG: 5%/3% PR nach 9 W: IG: 43,2%, KG: 27,0% PR nach 18 W: IG: 43,2%, KG: 21,6% <b>Zeit bis Behandlungsversagen (Median):</b> IG: 7,2 M, KG: 5,7 <b>Zeit bis Progression (Median):</b>	"Differences in response rates between the treatment arms indicate that cetuximab may improve outcome with XELOX. The correct place of the cetuximab, oxaliplatin and fluoropyrimidine combinations in first-line treatment of MCC has to be assessed in phase III trials."
1	2	3	4	5	6	7													
●	●	●	●	●	●	●													

Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren
			IG: 89%, KG: 86% <b>Vorherige adjuvante CTx:</b> IG: 11%, KG: 19%	IG: 7,2, KG: 5,8 <b>UE (Grad 3/4)<sup>§</sup>:</b> Übelkeit: IG: 5%, KG: 3% Erbrechen: IG: 5%, KG: 3% Mukositis/Stomatitis: IG: 8%, KG: 3% Diarrhoe: IG: 22%, KG: 16% Anorexie: IG: 5%, KG: 0 Fieber: IG: 0, KG: 3% Fatigue: IG: 14%, KG: 3% Hautausschlag: IG: 8%, KG: 0 Hand-Fuß-Syndrom: IG: 3%, KG: 5% Ausschlag: IG: 8%, KG: 0 Haut: IG: 16%, KG: 0 Allergische Reaktion: IG: 3%, KG: 0 Periphere Neuropathie: IG: 3%, KG: 3% Anämie: IG: 0, KG: 3% Leukopenie: IG: 0, KG: 3% Neutropenie: IG: 0, KG: 3% Thrombozytopenie: IG: 3%, KG: 11% <b>Anzahl Therapiezyklen (Median (Spanne)):</b> IG: 6 (2-6), KG: 6 (1-6)	

Angaben beziehen sich auf Intention-to-treat-Population, wenn nicht anders angegeben

UE nach den „Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute“ kategorisiert wenn nicht anders angegeben (1=leichtes/geringes UE, 2=mäßiges/deutliches UE, 3=starkes/ausgeprägtes UE, 4=lebensbedrohliches UE, 5=Tod)

\* Ursprünglich IG: n=33 und KG: n=35; nach Änderung im Studienprotokoll wurde Studienarm KG (nur FOLFIRI) eingestellt und weitere Patienten (n=21) wurden in Studienarm IG (FOLFIRI-C) aufgenommen, wovon n=1 ungeeignet war

# Angaben aus van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. The New England Journal of Medicine 2009;360:1408-17

§ Angaben aus Supplement Abbildung 7

\$ UE jeglicher Grad siehe Tabelle im Anhang

5-FU: 5-Fluorouracil, CAPOX: Capecitabin + Oxaliplatin, CR: complete response (vollständiges Ansprechen), CTx: Chemotherapie, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, EGFR: epidermal growth factor receptor, FLOX: 5-FU + LV + Oxaliplatin, FOLFIRI: LV + 5-FU + Irinotecan, FOLFOX: LV + 5-FU + Oxaliplatin, h: Stunde(n), HR: hazard ratio, IG: Interventionsgruppe, IQR: interquartile range (Interquartilsabstand), ITT: intention-to-treat, i.v.: intravenös, J: Jahr(e), k.A.: keine Angabe, KG: Kontrollgruppe, KI: Konfidenzintervall, KRAS: Kirsten Rat Sarcoma, LV: Leucovorin, M: Monat(e), min: Minute(n), mKRK: metastasiertes kolorektales Karzinom, ORR: objective response rate (objektive Ansprechrage), OR: odds ratio, OS: overall survival (Gesamtüberleben), PFS: progression-free survival (progressionsfreies Überleben), PR: partial response (partiellles Ansprechen), RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RoB: Risk of bias tool der Cochrane Collaboration (2011), RR: response rate (Tumoransprechrage), RTx: Strahlentherapie, T: Tag(e), UE: unerwünschtes Ereignis, W: Woche(n), w: weiblich, ZNS: Zentralnervensystem



#### 4.2.4.1 Evidenzbewertung mittels RoB: Cetuximab 1st-Line Therapie

Tabelle 26: Evidenzbewertung Personeni et al. 2015

Item		Geringes Risiko für Bias	Hohes Risiko für Bias	Unklares Risiko für Bias	“Zitat”/Kommentar
1	Generierung der Randomisierungssequenz			X	<b>Kommentar:</b> Generierung der Randomisierungssequenz nicht beschrieben
2	Verdeckte Gruppenzuteilung			X	<b>Kommentar:</b> Keine Angabe
3	Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal		X		<b>Zitat:</b> “The present study was originally designed as a randomized, open-label, phase III trial [...].”
4	Verblindung der Endpunkterhebung			X	<b>Zitat:</b> “All biomarker analyses were performed centrally at the Humanitas Clinical and Research Center by 2 pathologists, who were unaware of the outcome data.” <b>Kommentar:</b> Keine weiteren Angaben
5	Unvollständige Daten zu Endpunkten	X			<b>Zitat:</b> “The secondary end points included the ORR, OS, safety, and analyses of surrogate markers of activity in the intention-to-treat (ITT) population.”
6	Selektives Berichten zu Endpunkten	X			<b>Kommentar:</b> Ergebnisse zu allen Endpunkten berichtet
7	Andere Ursachen für Bias		X		<b>Zitat:</b> “[...] despite several lines of preclinical and clinical evidence, we were unable to demonstrate the anticipated prognostic value of PTEN status in patients with KRAS WT mCRC. In contrast, explorative analyses, albeit limited by the early closing of the FOLFIRI-alone arm and the small sample size, suggested the possible value of MET as a novel predictive marker of outcome for patients receiving FOLFIRI.” <b>Zitat:</b> “N. Personeni and L. Rimassa participated in advisory activities for Merck Serono.”

Tabelle 27: Evidenzbewertung van Cutsem et al. 2011

Item		Geringes Risiko für Bias	Hohes Risiko für Bias	Unklares Risiko für Bias	“Zitat”/Kommentar
1	Generierung der Randomisierungssequenz			X	<b>Kommentar:</b> Generierung der Randomisierungssequenz nicht beschrieben
2	Verdeckte Gruppenzuteilung			X	<b>Kommentar:</b> Keine Angabe
3	Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal		X		<b>Zitat:</b> “This was an open-label, randomized, multicenter, phase III study comparing [...].”
4	Verblindung der Endpunkterhebung			X	<b>Zitat:</b> “PFS, RR [...] assessed by an independent review committee for the primary confirmatory analysis.” <b>Kommentar:</b> Keine weiteren Angaben
5	Unvollständige Daten zu Endpunkten	X			<b>Zitat:</b> “The primary efficacy analysis of PFS was performed on the ITT population, which comprised all randomly assigned patients who received at least one dose of a study drug.”
6	Selektives Berichten zu Endpunkten	X			<b>Kommentar:</b> Ergebnisse zu allen Endpunkten berichtet
7	Andere Ursachen für Bias		X		<b>Zitat:</b> “EvC: Research Funding: Amgen (Inst), Bayer (Inst), Boehringer Ingelheim (Inst), Eli Lilly (Inst), Merck Serono (Inst), Novartis (Inst), Roche (Inst), msanofi-aventis (Inst), H-

					<p>JL: Honoraria: Merck KGaA, Bristol-Myers Squibb Consulting or Advisory Role: Merck KGaA, Bristol-Myers Squibb Research Funding: Merck KGaA, Bristol-Myers Squibb Travel, Accommodations, Expenses: Merck KGaA, Bristol-Myers Squibb, C-HK: Honoraria: Merck KGaA, Amgen, Bristol-Myers Squibb, Roche, Pfizer, Bayer Research Funding: Merck KGaA, Bayer, Novartis, Roche, VH: Honoraria: Merck KGaA, Roche, Amgen, sanofi-aventis Consulting or Advisory Role: Merck KGaA, Amgen, Roche, sanofi-aventis Speakers' Bureau: Merck KGaA, Amgen, Roche, sanofi-aventis Research Funding: Merck KGaA, Roche, Amgen, sanofi-aventis Expert Testimony: Merck KGaA, Roche, Amgen, sanofi-aventis Travel, Accommodations, Expenses: Merck KGaA, Roche, Amgen, sanofi-aventis, ST: Honoraria: Merck Serono, Sanofi Regeneron Consulting or Advisory Role: Merck Serono, Sanofi Regeneron Research Funding: Merck serono (Inst), Sanofi Regeneron (Inst) Travel, Accommodations, Expenses: Merck Serono, IM: Employment: Merck KGaA, FB: Employment: Merck KGaA Travel, Accommodations, Expenses: Merck KGaA, CS: Employment: Merck KGaA, PR: Honoraria: Eli Lilly, Novartis, sanofi-aventis, Ipsen Consulting or Advisory Role: sanofi-aventis, Lilly Research Funding: Kephren/Keocyt, Eli Lilly, Ipsen, Novartis, sanofi-aventis, Bayer Travel, Accommodations, Expenses: sanofi-aventis, JHvK: Honoraria: Merck KGaA, Amgen, GlaxoSmithKline Consulting or Advisory Role: Merck KGaA, Amgen, GlaxoSmithKline Research Funding: Merck KGaA, Amgen Travel, Accommodations, Expenses: Merck KGaA, Amgen, GlaxoSmithKline, FC: Honoraria: Merck KGaA, Roche, Bayer Consulting or Advisory Role: Merck KGaA, Roche, Bayer, Astellas Research Funding: Merck KGaA, AstraZeneca, Bayer.”</p> <p><b>Kommentar:</b> Fallzahlplanung nicht angegeben</p>
--	--	--	--	--	--

**Tabelle 28: Evidenzbewertung Ye et al. 2013**

Item		Geringes Risiko für Bias	Hohes Risiko für Bias	Unklares Risiko für Bias	“Zitat”/Kommentar
1	Generierung der Randomisierungssequenz			X	<b>Kommentar:</b> Generierung der Randomisierungssequenz nicht beschrieben
2	Verdeckte Gruppenzuteilung			X	<b>Kommentar:</b> Keine Angabe
3	Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal			X	<b>Kommentar:</b> Keine Angabe
4	Verblindung der Endpunkterhebung			X	<p><b>Zitat:</b> “To provide an objective assessment of changes in resectability, radiologic images were presented by a radiologist to three liver surgeons, who were blinded to the clinical data.”</p> <p><b>Kommentar:</b> Keine weiteren Angaben</p>
5	Unvollständige Daten zu Endpunkten	X			<b>Zitat:</b> “The intent-to-treat population comprised 138 patients [...]”
6	Selektives Berichten zu Endpunkten	X			<b>Kommentar:</b> Ergebnisse zu allen Endpunkten berichtet
7	Andere Ursachen für Bias		X		<p><b>Zitat:</b> “Our study indicated possibly improved MST and PFS after adding cetuximab to mFOLFOX6 (Table 2); however, these comparisons and conclusion should be interpreted with caution because of the small sample size.”</p> <p><b>Zitat:</b> “Our study has other limitations. First, the number of patients analyzed was limited, and follow-up time was short. Therefore, certain subgroup analyses are unconfirmed, and</p>

					<p>the 5-year OS rate has not yet been reached. Second, cetuximab is a high-cost treatment not approved for reimbursement in China. On one hand, patients treated with additional cetuximab mostly had better economic circumstances than those treated with chemotherapy alone; on the other hand, the financial burden led to treatment discontinuation [...] and discouraged patients who wanted to receive cetuximab, which might have resulted in minimal study bias.”</p> <p><b>Kommentar:</b> Fallzahlplanung nicht angegeben</p>
--	--	--	--	--	--

**Tabelle 29: Evidenzbewertung Bokemeyer et al. 2009**

Item		Geringes Risiko für Bias	Hohes Risiko für Bias	Unklares Risiko für Bias	“Zitat”/Kommentar
1	Generierung der Randomisierungssequenz			X	<b>Kommentar:</b> Generierung der Randomisierungssequenz nicht beschrieben
2	Verdeckte Gruppenzuteilung			X	<b>Kommentar:</b> Keine Angabe
3	Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal		X		<b>Zitat:</b> “This was an open-label [...] study [...].”
4	Verblindung der Endpunkterhebung			X	<b>Zitat:</b> “The independent review committee conducted a blinded review of images and clinical data using a common set of prespecified criteria.” <b>Kommentar:</b> Keine weiteren Angaben
5	Unvollständige Daten zu Endpunkten	X			<b>Zitat:</b> “The primary efficacy analysis was performed on the intention-to treat (ITT) population, defined as all randomly assigned patients who received at least one dose of study treatment.”
6	Selektives Berichten zu Endpunkten	X			<b>Kommentar:</b> Ergebnisse zu allen Endpunkten berichtet
7	Andere Ursachen für Bias		X		<b>Zitat:</b> “Employment or Leadership Position: Christopher Stroh, Merck Serono; Anja H. Loos, Merck Serono; Angela Zubel, Merck Serono Consultant or Advisory Role: Carsten Bokemeyer, Merck Serono Stock Ownership: None Honoraria: Carsten Bokemeyer, Merck Serono, Sanofi-aventis; Joerg T. Hartmann, Merck Serono Research Funding: Carsten Bokemeyer, Merck Serono; Gunter Schuch, Merck Serono; Christopher Stroh, Merck Serono Other Remuneration: Serban Donea, Merck Serono, Sanofi-aventis.”

**Tabelle 30: Evidenzbewertung Maughan et al. 2011**

Item		Geringes Risiko für Bias	Hohes Risiko für Bias	Unklares Risiko für Bias	“Zitat”/Kommentar
1	Generierung der Randomisierungssequenz	X			<b>Zitat:</b> “Patients were randomly assigned with minimisation by the MRC Clinical Trials Unit via telephone (1:1:1 ratio) to receive continuous chemotherapy (control, arm A) or one of two research interventions: continuous chemotherapy plus cetuximab (arm B) or intermittent chemotherapy.”
2	Verdeckte Gruppenzuteilung		X		<b>Zitat:</b> “Treatment allocation was not masked.”
3	Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal			X	<b>Kommentar:</b> Keine Angabe
4	Verblindung der Endpunkterhebung			X	<b>Zitat:</b> “The primary end point was PFS, as determined by an independent review

				committee performing a preplanned, blinded review (based on modified WHO criteria) of radiological assessments.” <b>Kommentar:</b> Keine weiteren Angaben
5	Unvollständige Daten zu Endpunkten	X		<b>Zitat:</b> “All patients randomly assigned to treatment group were included in the analyses, on the basis of the intention-to-treat principle.”
6	Selektives Berichten zu Endpunkten	X		<b>Kommentar:</b> Ergebnisse zu allen Endpunkten berichtet
7	Andere Ursachen für Bias		X	<b>Zitat:</b> “TSM and RAA have received travel, accommodation, and lecture fees from Roche and Merck Serono. AMM, DF, SLK, JKM, EK, and RK are employed by the UK MRC, which is also the trial sponsor. MTS has received travel expenses and an educational grant from Roche. JB has received an honorarium payment and travel expenses for attendance at educational meetings from Merck. BJ has received consultancy fees from Dako Ltd, Roche, and AstraZeneca. MJK has received travel expenses from Amgen.”

**Tabelle 31: Evidenzbewertung Tveit et al. 2012**

Item		Geringes Risiko für Bias	Hohes Risiko für Bias	Unklares Risiko für Bias	“Zitat”/Kommentar
1	Generierung der Randomisierungssequenz			X	<b>Kommentar:</b> Generierung der Randomisierungssequenz nicht beschrieben
2	Verdeckte Gruppenzuteilung			X	<b>Kommentar:</b> Keine Angabe
3	Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal		X		<b>Zitat:</b> “NORDIC-VII was an open-label, randomized, investigator-initiated, multicenter phase III trial.”
4	Verblindung der Endpunkterhebung			X	<b>Zitat:</b> “EGFR expression was determined on whole sections from primary tumors using the EGFR pharmDx kit (Dako, Glostrup, Denmark). Slide evaluations were performed by two independent pathologists.” <b>Kommentar:</b> Keine weiteren Angaben
5	Unvollständige Daten zu Endpunkten	X			<b>Zitat:</b> “Of the 571 patients randomly assigned, 566 were evaluable in intention-to-treat (ITT) analyses.”
6	Selektives Berichten zu Endpunkten			X	<b>Kommentar:</b> Ergebnisse zu Lebensqualität fehlen
7	Andere Ursachen für Bias		X		<b>Zitat:</b> “Research Funding: Kjell Magne Tveit, Merck Serono, sanofi-aventis; Bengt Glimelius, Merck Serono, Eli Lilly; Per Pfeiffer, Merck Serono, Roche; Halfdan Sorbye, Merck Serono; Seppo Pyrhonen, sanofi-aventis; Anders Johnsson, Roche.”

**Tabelle 32: Evidenzbewertung Borner et al. 2008**

Item		Geringes Risiko für Bias	Hohes Risiko für Bias	Unklares Risiko für Bias	“Zitat”/Kommentar
1	Generierung der Randomisierungssequenz			X	<b>Kommentar:</b> Generierung der Randomisierungssequenz nicht beschrieben
2	Verdeckte Gruppenzuteilung			X	<b>Kommentar:</b> Keine Angabe

3	Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal			X	<b>Kommentar:</b> Keine Angabe
4	Verblindung der Endpunkterhebung			X	<b>Zitat:</b> "An independent response review was conducted by two radiologists and one medical oncologist. [...] The reviewers were blinded to the treatment arm and to the investigator's initial assessment." <b>Kommentar:</b> Keine weiteren Angaben
5	Unvollständige Daten zu Endpunkten		X		<b>Zitat:</b> "All treated patients were included in the evaluation of the primary end point response rate." <b>Kommentar:</b> Drop-out-Raten von 36% und 32%, Angabe von drei Gründen ohne Nennung der Anzahl von Patienten und Interventionsgruppe bis auf Todesursachen
6	Selektives Berichten zu Endpunkten			X	<b>Kommentar:</b> Endpunkte nicht vor Ergebnisteil genannt
7	Andere Ursachen für Bias		X		<b>Zitat:</b> "Funding: Merck (Schweiz) AG and sanofi-aventis Suisse SA; [...]." <b>Kommentar:</b> Drop-out-Raten von 36% und 32%, Angabe von drei Gründen ohne Nennung der Anzahl von Patienten und Interventionsgruppe bis auf Todesursachen, Interessenskonflikte der Autoren nicht angegeben, primäres Zielkriterium nicht explizit angegeben, Fallzahlplanung ohne Angabe der Power

#### 4.2.5 Panitumumab 1st-Line Therapie

Tabelle 33: Panitumumab 1st-Line Therapie

Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren														
<b>Oxaliplatin basierte CTx</b>																			
Douillard et al. 2010  Primärpublikation <table border="1"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td> </tr> <tr> <td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td> </tr> </table>	1	2	3	4	5	6	7	●	●	●	●	●	●	●	<b>KRAS-Wildtyp</b> <b>IG: n=325</b> Panitumumab 6 mg/kg i.v. über 1 h an T 1 alle 2 W + FOLFOX4 (Oxaliplatin 85 mg/m <sup>2</sup> i.v. an T 1 + LV 200 mg/m <sup>2</sup> , 5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> Bolus und 600 mg/m <sup>2</sup> i.v. über 22 h an T 1 und 2 alle 2 W) <b>KG: n=331</b> FOLFOX4 (s.o.)  <b>Follow-up (Median (Spanne)):</b> IG: 13,2 M (0-25,2)	<b>Ein:</b> ≥18 J, nicht vorbehandeltes Adenokarzinom Kolon/Rektum, ECOG: 0-2, 5-FU basierte adjuvante CTx erlaubt falls Rezidiv ≥6 M nach Beendigung, ≥1 messbare Läsion (≥20 mm), vorhandenes Paraffin-konserviertes Tumorgewebe des Primärtumors oder von Metastasen  <b>Aus:</b> Vorherige Behandlung mit Oxaliplatin	<b>Geschlecht (w)*:</b> IG: 33%, KG: 38% <b>Alter (Median (Spanne)):</b> IG: 62 J (27-85), KG: 61 J (24-82) <b>ECOG Performance Status:</b> 0-1: IG: 94%, KG: 94% ≥2: IG: 6%, KG: 5% <b>Lokalisation Primärtumor:</b> Kolon: IG: 66%, KG: 65% Rektum: IG: 34%, KG: 35% <b>Lokalisation Metastasen:</b> Nur Leber: IG: 18% (19% <sup>#</sup> ), KG: 17% Leber+andere Organe: IG: 69% (68% <sup>#</sup> ), KG: 69% Andere Organe: IG: 12%, KG: 14% Fehlende Daten: IG: 1%, KG: <1%	<b>OS (Median):</b> IG: 23,9 M, KG: 19,7 M HR=0,83, 95% KI [0,67; 1,02], p=0,072 <b>PFS (Median):</b> IG: 9,6 M, KG: 8,0 M HR=0,80, 95% KI [0,66; 0,97], p=0,02 <b>RR:</b> ORR (CR+PR): IG: 55%, KG: 48%, OR=1,35 <sup>§</sup> , p=0,068 <b>RR:</b> <b>IG: n=317, KG: n=324</b> ORR (CR+PR): IG: 57%, KG: 48% OR=1,47, 95% KI [1,07; 2,04], p=0,02 CR: IG: <1%, KG: <1% PR: IG: 57%, KG: 47%	"This study demonstrated that panitumumab-FOLFOX4 was well tolerated and significantly improved PFS in patients with WT KRAS tumors and underscores the importance of KRAS testing for patients with mCRC."
1	2	3	4	5	6	7													
●	●	●	●	●	●	●													

Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren
	KG: 12,5 M (0-24,7)		(0 <sup>#</sup> ) <b>Anzahl Lokalisation Metastasen:</b> 1: IG: 21%, KG: 20% (21% <sup>#</sup> ) 2: IG: 34% (35% <sup>#</sup> ), KG: 35% (36% <sup>#</sup> ) ≥3: IG: 44% (43%), KG: 44% <b>Vorherige adjuvante CTx:</b> IG: 16%, KG: 17%	Stabile Erkrankung: IG: 29%, KG: 36% <b>UE ≥1% (Grad 3/4):</b> <b>IG: n=322, KG: n=327</b> Gesamt: IG: 84%, KG: 69% SUE: IG: 40%, KG: 36% Fatale UE: IG: 5%, KG: 6% Neutropenie: IG: 42% (43% <sup>#</sup> ), KG: 41% (42% <sup>#</sup> ) Hauttoxizität: IG: 36% (37% <sup>#</sup> ), KG: 2% Diarrhoe: IG: 18%, KG: 9% Neurologische Toxizität: IG: 16%, KG: 16% Hypokaliämie: IG: 10%, KG: 5% Fatigue: IG: 9% (10% <sup>#</sup> ), KG: 3% Mukositis (Grad 3): IG: 9%, KG: <1% Hypomagnesiämie: IG: 6% (7% <sup>#</sup> ), KG: <1% Paronychie (Grad 3) IG: 3%, KG: 0 Lungenembolie: IG: 3%, KG: 2% Febrile Neutropenie: IG: 2%, KG: 2% <b>Anzahl Therapiezyklen (Median):</b> Panitumumab: IG: 11, KG: 0 Oxaliplatin: IG: 11, KG: 11 5-FU Bolus/iv.: IG: 12/12, KG: 12/12	
Douillard et al. 2014	<b>Follow-up (Median (Spanne)):</b> IG: 89 W (0-199) KG: 74 W (0-201)			<b>OS (Median):</b> IG: 23,9 M KG: 19,7 M HR=0,88, 95% KI [0,73; 1,06], p=0,17 <b>PFS (Median):</b> IG: 10,0 M KG: 8,6 M HR=0,80, 95% KI [0,67; 0,95], p=0,01 <b>PFS späte Todesfälle &gt;28 T (Median):</b> IG: 10,1 M KG: 9,2 M HR=0,77, 95% KI [0,64; 0,93], p=0,008 <b>RR:</b> <b>IG: n=317, KG: n=324</b> ORR (CR+PR): IG: 57%, KG: 48% OR=1,47, 95% KI [1,07; 2,04], p=0,02 CR: IG: <1%, KG: <1% PR: IG: 57%, KG: 47% Stabile Erkrankung: IG: 29%, KG: 36% <b>QoL (EQ-5D; Differenz Basiswert -</b>	"In WT KRAS mCRC, PFS was improved, objective response was higher, and there was a trend toward improved OS with panitumumab–FOLFOX4, with significant improvement in OS observed in an updated analysis of survival in patients with WT KRAS mCRC treated with panitumumab + FOLFOX4 versus FOLFOX4 alone (P = 0.03). These data support a positive benefit-risk profile for panitumumab–

Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren
				<b>Progression)<sup>§</sup>:</b> Health State Index Score (LSM Differenz): IG vs. KG: -0,0021, 95% KI [-0,0319; 0,0276] Overall Health Rating (LSM Differenz): IG vs. KG: -1,0690, 95% KI [-3,6277; 1,4896]	FOLFOX4 for patients with previously untreated WT KRAS mCRC. KRAS testing is critical to select appropriate patients for treatment with panitumumab."

Angaben beziehen sich auf Intention-to-treat-Population, wenn nicht anders angegeben

UE nach den „Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute“ kategorisiert wenn nicht anders angegeben (1=leichtes/geringes UE, 2=mäßiges/deutliches UE, 3=starkes/ausgeprägtes UE, 4=lebensbedrohliches UE, 5=Tod)

\* Angabe nach eigener Berechnung

# Abweichende Daten aus Douillard et al. 2014

§ Stratifiziert nach zufälligen Zuteilungsfaktoren

\$ Angaben aus Supplement Tabelle S5

5-FU: 5-Fluorouracil, CR: complete response (vollständiges Ansprechen), CTx: Chemotherapie, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, FOLFOX: LV + 5-FU + Oxaliplatin, h: Stunde(n), HR: hazard ratio, IG: Interventionsgruppe, i.v.: intravenös, J: Jahr(e), KG: Kontrollgruppe, KI: Konfidenzintervall, KRAS: Kirsten Rat Sarcoma, LSM: least square adjusted mean, LV: Leucovorin, M: Monat(e), ORR: objective response rate (objektive Ansprechrte), OR: odds ratio, OS: overall survival (Gesamtüberleben), PFS: progression-free survival (progressionsfreies Überleben), PR: partial response (partiellies Ansprechen), QoL: quality of life (Lebensqualität), RoB: Risk of bias tool der Cochrane Collaboration (2011), RR: response rate (Tumoransprechrte), SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, T: Tag(e), UE: unerwünschtes Ereignis, W: Woche(n), w: weiblich

#### 4.2.5.1 Evidenzbewertung mittels RoB: Panitumumab 1st-Line Therapie

Tabelle 34: Evidenzbewertung Douillard et al. 2010

Item		Geringes Risiko für Bias	Hohes Risiko für Bias	Unklares Risiko für Bias	“Zitat”/Kommentar
1	Generierung der Randomisierungssequenz			X	<b>Kommentar:</b> Generierung der Randomisierungssequenz nicht beschrieben
2	Verdeckte Gruppenzuteilung			X	<b>Kommentar:</b> Keine Angabe
3	Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal		X		<b>Zitat:</b> “This is an open-label, multicenter, phase III trial [...]”
4	Verblindung der Endpunkterhebung			X	<b>Zitat:</b> “This is an open-label, multicenter, phase III trial [...]” <b>Zitat:</b> “Objective tumor response was evaluated by blinded central radiology review using modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) in all patients with baseline measurable disease per central review.” <b>Kommentar:</b> Keine weiteren Angaben
5	Unvollständige Daten zu Endpunkten		X		<b>Kommentar:</b> Keine Angabe zum Umgang mit Daten zu Studienabbruchern
6	Selektives Berichten zu Endpunkten	X			<b>Kommentar:</b> Ergebnisse zu allen Endpunkten berichtet
7	Andere Ursachen für Bias		X		<b>Zitat:</b> “This work was supported by Amgen, Inc. DC receives funding from the Biomedical

				<p>Research Centre at the Royal Marsden Hospital.“</p> <p><b>Zitat:</b> “Employment or Leadership Position: Kelly S. Oliner, Amgen (C); Michael Wolf, Amgen (C); Jennifer Gansert, Amgen (C) Consultant or Advisory Role: Jean-Yves Douillard, Amgen (C), sanofi-aventis, Merck Serono (C); Salvatore Siena, Amgen (C), AstraZeneca (C), Merck Serono (C), Roche (C), Celgene (C); James Cassidy, Roche (C), sanofi-aventis (C), Amgen (C), Merck Serono (C); Josep Taberero, Amgen (C), Merck Serono (C), ImClone Systems (C); Ronald Burkes, Amgen (C) Roche (C), sanofi-aventis (C), Eli Lilly (C); Mario Barugel, Amgen (C), Roche (C); Yves Humblet, Amgen (C), Merck Serono (C), Roche (C); György Bodoky, Amgen (C), Merck Serono (C); David Cunningham, Amgen (C); Paul Ruff, Amgen (C), Novartis (C); Fernando Rivera, Amgen (C); Jean-Luc Canon, Amgen (C); Mark Rother, Amgen (C) Stock Ownership: Kelly S. Oliner, Amgen; Michael Wolf, Amgen; Jennifer Gansert, Amgen Honoraria: Jean-Yves Douillard, Amgen, sanofi-aventis; James Cassidy, Amgen, Roche, sanofi-aventis; Ronald Burkes, Amgen, Roche, sanofi-aventis, Eli Lilly; Mario Barugel Roche; Yves Humblet, Amgen, Merck Serono; György Bodoky, Amgen, Roche; Fernando Rivera, Amgen; Paul Ruff, Amgen, Merck Serono, Pfizer; Jean-Luc Canon, Amgen; Mark Rother, Amgen Research Funding: James Cassidy, Roche, Amgen; Yves Humblet, Amgen, Merck Serono, Bayer Pharmaceuticals; David Cunningham, Amgen, Roche, Merck Serono; Fernando Rivera, Amgen; Paul Ruff, Amgen, Novartis, Roche, Merck Serono, Pfizer; Jean-Luc Canon, Amgen.”</p>
--	--	--	--	---

## 4.2.6 Panitumumab 2nd-Line Therapie

Tabelle 35: Panitumumab 2nd-Line Therapie

Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren														
<b>Irinotecan basierte CTx</b>																			
Peeters et al. 2010  Primärpublikation <table border="1"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td> </tr> <tr> <td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td> </tr> </table>	1	2	3	4	5	6	7	●	●	●	●	●	●	●	<b>KRAS-Wildtyp</b> <b>IG: n=303</b> Panitumumab 6,0 mg/kg i.v. über 1 h alle 2 W + FOLFIRI (Irinotecan 180 mg/m <sup>2</sup> i.v., LV 400 mg/m <sup>2</sup> i.v. racemisch oder I-LV 200 mg/m <sup>2</sup> i.v. an T 1, 5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> Bolus an T 1 und 2.400 mg/m <sup>2</sup> Dauerinfusion an T 1 und 2) <b>KG: n=294</b>	<b>Ein:</b> ≥18 J, Adenokarzinom Kolon/Rektum, ECOG: 0-2, nur eine 1st-Line 5-FU basierte CTx gegen mKRK, radiographisch bestätigte Progression nach ≤6 M der 1st-Line CTx, ≥1 eindimensional messbare Läsion (≥20 mm) gemäß RECIST, Verfügbarkeit von Paraffin-eingebettetem Tumorgewebe des Primärtumors oder Metastasen für EGFR-	<b>Geschlecht (w)*:</b> IG: 38%, KG: 35% <b>Alter (Median (Spanne)):</b> IG: 60 J (28-84), KG: 61 J (29-86) <b>ECOG Performance Status:</b> 0-1: IG: 95%, KG: 93% 2: IG: 5%, KG: 7% <b>Lokalisation Primärtumor:</b> Kolon: IG: 62%, KG: 64% Rektum: IG: 38%, KG: 36% <b>Lokalisation Metastasen:</b> Nur Leber: IG: 17%, KG: 20% Leber+andere Organe: IG: 68%, KG: 64%	<b>OS (Median)</b> IG: 14,5 M KG: 12,5 M HR=0,85, 95% KI [0,70; 1,04], p=0,12 <b>PFS (Median):</b> IG: 5,9 M KG: 3,9 M HR=0,73, 95% KI [0,59; 0,90], p=0,004 <b>RR:</b> ORR (CR+PR): 35%, KG: 10% CR: IG: 0, KG: 0 PR: IG: 35%, KG: 10% Stabile Erkrankung: IG: 39%, KG: 55% <b>UE ≥1% (Grad 3/4):</b>	"Panitumumab plus FOLFIRI significantly improved PFS and is well-tolerated as second-line treatment in patients with WT KRAS mCRC."
1	2	3	4	5	6	7													
●	●	●	●	●	●	●													



Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren
	FOLFIRI (s.o.)  <b>Follow-up (Median (Spanne)):</b> IG: 13,3 M (0,2-31,7), KG: 10,2 M (0,5-32,9)	Analyse u. Biomarker-Test <b>Aus:</b> Vorherige Behandlung mit Irinotecan, Anti-EGFR, systemische CTx, Hormontherapie, Immuntherapie, Behandlung mit zugelassenen Proteinen/Antikörpern, jegliche experimentelle Arzneimittel oder Therapien ≤30 T oder RTx ≤4 T vor randomisierter Zuteilung, größere OP ≤28 T vor randomisierter Zuteilung	Nur andere Organe: IG: 16%, KG: 15% Fehlende Daten: IG: 0, KG: <1% <b>Vorthherapie:</b> Oxaliplatin: IG: 67%, KG: 65% Bevacizumab: IG: 18%, KG: 20%	<b>IG: n=302, KG: n=294</b> Gesamt: IG: 73%, KG: 52% SUE: IG: 41%, KG: 31% UE fatal: IG: 4%, KG: 6%, davon behandlungsbezogen: IG: n=2, KG: n=4 Hauttoxizität: IG: 37%, KG: 2% Neutropenie: IG: 20%, KG: 23% Diarrhoe: IG: 14%, KG: 9% Mukositis: IG: 8%, KG: 3% Hypokaliämie: IG: 7%, KG: 1% Lungenembolie: IG: 5%, KG: 2% Dehydration: IG: 3%, KG: 2% Hypomagnesiämie: IG: 3%, KG: <1% Paronychie: IG: 3%, KG: <1% Febrile Neutropenie: IG: 2%, KG: 3%	
Peeters et al. 2014	Vorbehandelt mit Oxaliplatin <sup>#</sup> : IG: IG: n=204, KG: n=191  Vorbehandelt mit Bevacizumab und Oxaliplatin <sup>#</sup> : IG: IG: n=42, KG: n=45  <b>Follow-up (Median (Spanne)):</b> IG: 59,0 W (1-159) KG: 45,5 W (2-206)			<b>OS (Median):</b> IG: 14,5 M KG: 12,5 M HR=0,92, 95% KI [0,78; 1,10], p=0,37  Vorbehandelt mit Oxaliplatin: IG: 14,2 M KG: 11,3 M HR=0,87, 95% KI [0,70; 1,07], p=0,18  Vorbehandelt mit Bevacizumab: IG: 16,1 M KG: 12,1 M HR=0,69, 95% KI [0,45; 1,08], p=0,10  <b>PFS (Median):</b> IG: 6,7 M KG: 4,9 M HR=0,82, 95% KI [0,69; 0,97], p=0,023  Vorbehandelt mit Oxaliplatin: IG: 6,0 M KG: 3,7 M HR=0,58, 95% KI [0,37; 0,90], p=0,014  Vorbehandelt mit Bevacizumab: IG: 6,4 M KG: 3,7 M HR=0,72, 95% KI [0,58; 0,88], p=0,001  <b>PFS späte Todesfälle &gt;60 T nach letzter Tumorbewertung/Randomisierung;</b>	"These data confirm the primary efficacy and safety findings of this trial and support panitumumab–FOLFIRI as a second-line treatment of WT KRAS mCRC."

Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren
				<p><b>Median):</b>  IG: 6,7  KG: 4,4  HR=0,73, 95% KI [0,60; 0,88], p=0,001</p> <p><b>RR:</b>  ORR (CR+PR): IG: 36%, KG: 9,8%  OR=5,50<sup>§</sup>, 95% KI [3,32; 8,87], p&lt;0,0001  CR: IG: &lt;1%, KG: 0  PR: IG: 36%, KG: 10%  Stabile Erkrankung: IG: 38%, KG: 55%  Progression: IG: 18%, KG: 26%  Nicht auswertbar: IG: 8%, KG: 10%</p> <p>Vorbehandelt mit Oxaliplatin:  ORR (CR+PR): IG: 32%, KG: 7%  OR=6,75, 95% KI [3,42; 14,24], p&lt;0,0001</p> <p>Vorbehandelt mit Bevacizumab:  ORR (CR+PR): IG: 32%, KG: 2%  OR=19,74, 95% KI [2,60; 858,81],  p=0,0003</p> <p><b>QoL (EQ-5D):</b>  Compliance Rate Health State Index:  IG: 61%, KG: 57%  LSM Differenz: -0,02, 95% KI [-0,05; 0,01]  Compliance Rate Overall Health Rating:  IG: 60%, KG: 57%  LSM Differenz: -0,72, 95% KI [-2,66; 1,22]</p>	

Angaben beziehen sich auf Intention-to-treat-Population, wenn nicht anders angegeben

UE nach den „Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute“ kategorisiert wenn nicht anders angegeben (1=leichtes/geringes UE, 2=mäßiges/deutliches UE, 3=starkes/ausgeprägtes UE, 4=lebensbedrohliches UE, 5=Tod)

\* Angabe nach eigener Berechnung

# Angaben aus Supplement Tabelle S2

§ Adjustiert für ECOG Performance Status, vorangegangene Bevacizumab und Oxaliplatin Behandlung

5-FU: 5-Fluorouracil, CR: complete response (vollständiges Ansprechen), CTx: Chemotherapie, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, EGFR: epidermal growth factor receptor, FOLFIRI: LV + 5-FU + Irinotecan, h: Stunde(n), HR: hazard ratio, IG: Interventionsgruppe, i.v.: intravenös, J: Jahr(e), KG: Kontrollgruppe, KI: Konfidenzintervall, KRAS: Kirsten Rat Sarcoma, LSM: least square adjusted mean, LV: Leucovorin, M: Monat(e), mKRK: metastasiertes kolorektales Karzinom, MW: Mittelwert, ORR: objective response rate (objektive Ansprechrte), OR: odds ratio, OS: overall survival (Gesamtüberleben), PFS: progression-free survival (progressionsfreies Überleben), PR: partial response (partiellies Ansprechen), QoL: quality of life (Lebensqualität),

RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RoB: Risk of bias tool der Cochrane Collaboration (2011), RR: response rate (Tumoransprechrte), RTx: Strahlentherapie,

SD: standard deviation (Standardabweichung), SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, T: Tag(e), UE: unerwünschtes Ereignis, W: Woche(n), w: weiblich

#### 4.2.6.1 Evidenzbewertung mittels RoB: Panitumumab 2nd-Line Therapie

Tabelle 36: Evidenzbewertung Peeters et al. 2010

Item		Geringes Risiko für Bias	Hohes Risiko für Bias	Unklares Risiko für Bias	“Zitat”/Kommentar
1	Generierung der Randomisierungssequenz			X	<b>Kommentar:</b> Generierung der Randomisierungssequenz nicht beschrieben
2	Verdeckte Gruppenzuteilung			X	<b>Kommentar:</b> Keine Angabe
3	Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal		X		<b>Zitat:</b> “The study was not blinded because of the expected skin toxicity related to panitumumab administration.”
4	Verblindung der Endpunkterhebung			X	<b>Zitat:</b> “The study was not blinded because of the expected skin toxicity related to panitumumab administration.” <b>Zitat:</b> “Tumor response was assessed by the investigator and by an independent central radiology review blinded to treatment and outcomes using a modification of Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) every 8 weeks until disease progression.” <b>Kommentar:</b> Keine weiteren Angaben
5	Unvollständige Daten zu Endpunkten		X		<b>Kommentar:</b> Keine Angabe zum Umgang mit Daten zu Studienabbrechern
6	Selektives Berichten zu Endpunkten	X			<b>Kommentar:</b> Ergebnisse zu allen Endpunkten berichtet
7	Andere Ursachen für Bias			X	<b>Zitat:</b> “Employment or Leadership Position: Simon Collins, Amgen (C); Kelly S. Oliner, Amgen (C), Amgen (C); Alan Rong, Amgen (C); Jennifer Gansert, Amgen (C) Consultant or Advisory Role: Marc Peeters, Amgen (C); Timothy Jay Price, Amgen (U); Andre’s Cervantes, Amgen (C); Alberto F. Sobrero, Amgen (C), Merck Serono (C), Roche (C); Michel Ducreux, Amgen (C), Roche (C); Thierry Andre´, Amgen (C), Roche (C); Emily Chan, Amgen (C), Genentech (C), ImClone Systems (C), Bristol-Myers Squibb (C), Celgene (C) Stock Ownership: Simon Collins, Amgen; Kelly S. Oliner, Amgen; Alan Rong, Amgen; Jennifer Gansert, Amgen Honoraria: Marc Peeters, Amgen; Timothy Jay Price, Amgen; Andre’s Cervantes, Amgen; Alberto F. Sobrero, Amgen, Merck Serono, Roche; Michel Ducreux, Amgen Roche, Merck Serono; Thierry Andre´, Amgen, Roche; Emily Chan, Amgen; Florian Lordick, Amgen, Merck KGaA; Cornelis J.A. Punt, Amgen, Roche, Merck; Gregory Wilson, Merck KGaA Research Funding: Marc Peeters, Amgen; Michel Ducreux, Amgen, Roche; Emily Chan, Amgen, ImClone Systems, Pfizer, Roche, Plexxikon, Idera Pharmaceuticals, EMD Serono, Genentech, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly; Florian Lordick, Merck KGaA; Andrew H. Strickland, Amgen; Laslo Roman, Amgen; Eric Van Cutsem, Amgen; Valentina Tzekova, Amgen Expert Testimony: None Other Remuneration: Gregory Wilson, Amgen.“

## 4.2.7 Aflibercept 2nd-Line Therapie

Tabelle 37: Aflibercept 2nd-Line Therapie

Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren														
<b>Irinotecan basierte CTx</b>																			
<p>Van Cutsem et al. 2012</p> <p>Primärpublikation</p> <table border="1" data-bbox="76 491 315 579"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td> </tr> <tr> <td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td> </tr> </table>	1	2	3	4	5	6	7	●	●	●	●	●	●	●	<p><b>IG: n=612</b> Aflibercept 4 mg/kg i.v. über 1 h an T 1 alle 2 W + FOLFIRI (Irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup> i.v. über 90 min, Leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. über 2 h gefolgt von 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> Bolus und 2.400 mg/m<sup>2</sup> über 46 h)</p> <p><b>KG: n=614</b> Placebo + FOLFIRI (s.o.) Alle: Vortherapie mit Oxaliplatin</p> <p><b>Follow-up (Median):</b> 22,28 M</p>	<p><b>Ein:</b> ≥18 J, ECOG: 0-2, histol./zytol. gesichertes mKRK, Progression während oder nach Oxaliplatin basierter CTx (≤6 M), keine Vortherapie mit Irinotecan, Randomisierung ≥28 T nach RTx oder CTx oder ≥30 T nach Teilnahme an anderer Medikamentenstudie, kein weiteres Malignom (außer ≥5 J erkrankungsfrei) oder Hirnmetastasen, keine akute oder chronische schwere Erkrankung mit Auswirkung auf Studienteilnahme oder -ergebnisse, Grad der UE durch vorherige CTx vor Randomisierung ≤1, keine unkontrollierte Hypertonie ≤3 M, keine tiefe Venenthrombose ≤4 W, adäquate Organ- und hämatologische Funktionen</p> <p><b>Aus:</b> Große OP innerhalb 28 T vor Studienbeginn, Schwangere und Stillende</p>	<p><b>Geschlecht (w):</b> IG: 40,4%, KG: 42,5%</p> <p><b>Alter (Median (Spanne)):</b> IG: 61,0 J (21-82), KG: 61,0 J (19-86)</p> <p><b>ECOG Performance Status:</b> 0: IG: 57,0%, KG: 57,0% 1: IG: 40,8%, KG: 40,7% 2: IG: 2,1%, KG: 2,3%</p> <p><b>Lokalisation Primärtumor:</b> Kolon: IG: 47,2%, KG: 49,2% Rektosigmoid: IG: 20,1%, KG: 22,1% Rektum: IG: 32,2%, KG: 28,3% Andere: IG: 0,5%, KG: 0,3%</p> <p><b>Lokalisation Metastasen:</b> Jegliche: IG: 99,7%, KG: 99,0% Leber: IG: 75,0%, KG: 70,2% Lunge: IG: 44,3%, KG: 45,1% Lymphknoten: IG: 28,3%, KG: 29,5% Peritoneum: IG: 11,1%, KG: 14,3% Keine oder Leber- + andere: IG: 75,0%, KG: 76,2% Nur Leber: IG: 25,0%, KG: 23,8%</p> <p><b>Anzahl Lokalisation Metastasen:</b> 0: IG: 0,3%, KG: 1,0% 1: IG: 41,8%, KG: 44,1% &gt;1: IG: 57,8%, KG: 54,9%</p> <p><b>Vortherapie:</b> Nur adjuvant: IG: 9,8%, KG: 10,4% Adjuvant+antimetastatisch: IG: 16,7%, KG: 17,6% Antimetastatisch: IG: 73,5%, KG: 72,0%</p> <p><b>Vortherapie mit Bevacizumab:</b> IG: 30,4%, KG: 30,5%</p>	<p><b>OS (Median)*:</b> IG: 13,50 M KG: 12,06 M HR=0,817<sup>#</sup>, 95,34% KI [0,713; 0,937], p=0,0032</p> <p><b>PFS (Median)*:</b> IG: 6,90 M KG: 4,67 M HR=0,758<sup>#</sup>, 95,34% KI [0,661; 0,869], p&lt;0,0001</p> <p><b>RR:</b> ORR (CR+PR): IG: 19,8%, KG: 11,1%, p&lt;0,001 CR: IG: 0, KG: 0,4% PR: IG: 19,8%, KG: 10,8% Stabile Erkrankung: IG: 65,9%, KG: 64,9% Progression: IG: 10,4%, KG: 21,5% Nicht auswertbar: IG: 4,0%, KG: 2,5%</p> <p><b>UE ≥1% (Grad 3/Grad 4)<sup>§</sup>:</b> <b>IG: n=611, KG: n=605</b> Gesamt: IG: 62,0%/21,4%, KG: 45,1%/17,4% UE, die zu Studienabbruch führten: IG: 26,8%, KG: 12,1% Diarrhoe: IG: 19,0%/0,3%, KG: 7,6%/0,2% Asthenischer Zustand: IG: 16,0%/0,8%, KG: 10,4%/0,2% Stomatitis+Ulzeration: IG: 13,6%/0,2%, KG: 5,0%/0 Übelkeit: IG: 1,8%/0, KG: 3,0%/0 Infektionen+Infestationen: IG: 11,0%/1,3%, KG: 6,1%/0,8% Hypertonie: IG: 19,1%/0,2%, KG: 1,5%/0 Hämorrhagie: IG: 2,8%/0,2%, KG: 1,7%/0 Gastrointestinale+abdominale Schmerzen: IG: 5,1%/0,3%, KG: 3,1%/0,2% Erbrechen: IG: 2,6%/0,2%, KG: 3,5%/0 Appetitlosigkeit: IG: 3,4%/0,</p>	<p>“Aflibercept in combination with FOLFIRI conferred a statistically significant survival benefit over FOLFIRI combined with placebo in patients with mCRC previously treated with oxaliplatin.“</p>
1	2	3	4	5	6	7													
●	●	●	●	●	●	●													

Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren
			<b>Hypertonie:</b> IG: 43,5, KG: 43,6	KG: 1,7%/0,2% Gewichtsreduktion: IG: 2,6%/0, KG: 0,8%/0 Verstopfung: IG: 0,8%/0, KG: 1,0%/0 Kopfschmerzen: IG: 1,6%/0, KG: 0,3%/0 Hand-Fuß-Syndrom: IG: 2,8%/0, KG: 0,5%/0, Arterielle Thrombose: IG: 0,8%/1,0%, KG: 0,5%/0 Venöse Thrombose: IG: 3,1%/4,7%, KG: 2,6%/3,6% Anämie: IG: 3,3%/0,5%, KG: 3,5%/0,8% Neutropenie: IG: 23,1%/13,6%, KG: 19,1%/10,4% Neutropenische Komplikationen: IG: 4,4%/1,3%, KG: 1,7%/1,2% Thrombozytopenie: IG: 1,7%/1,7%, KG: 0,8%/0,8% Proteinurie: IG: 7,5%/0,3%, KG: 1,2%/0 Gestiegene ALT: IG: 2,5%/0,2%, KG: 2,2%/0 <b>Therapiezyklen (Median):</b> Gesamt: IG: 9, KG: 8 Aflibercept: IG: 7, KG: 8	
Van Cutsem et al. 2015  Subgruppenanalyse von van Cutsem et al. 2012	<b>ITT ohne ARR</b> (Patienten mit Oxaliplatin basierter CTx als 1st-Line Therapie; Ausschluss Patienten mit Oxaliplatin als adjuvanter Therapie) <b>IG1: n=552</b> <b>KG1: n=550</b> Davon vorbehandelt mit Bevacizumab: <b>IG2: n=177</b> <b>KG2: n=179</b> Davon nicht vorbehandelt mit Bevacizumab: <b>IG3: n=374</b> <b>KG3: n=371</b>			<b>OS (Median):</b> IG1: 13,80 M KG1: 11,93 M HR=0,78, 95% KI [0,68; 0,90], p=0,0008 IG2: 13,80 M KG2: 11,66 M HR=0,81, 95% KI [0,63; 1,04] IG3: 13,73 M KG3: 12,42 M HR=0,77, 95% KI [0,65; 0,91] <b>OS seit Beginn 1st-Line Therapie (Median):</b> IG1: 25,95 M KG1: 22,87 M HR=0,79, 95% KI [0,69; 0,91] IG2: 24,51 M KG2: 23,72 M HR=0,84, 95% KI [0,66; 1,08] IG3: 26,18 M	“The benefit associated with the addition of aflibercept to second-line FOLFIRI in patients with mCRC was observed whatever the timing of first-line disease progression. There were no unexpected safety concerns.“

Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren
				KG3: 22,64 M HR=0,77, 95% KI [0,65; 0,92] <b>OS abhängig von 1st-Line Progression (Median):</b> <3 M: IG1 (n=55): 11,86 M KG1 (n=64): 9,76 M HR=0,63, 95% KI [0,41; 0,95] ≥3-<6 M: IG1 (n=84): 9,92 M KG1 (n=99): 9,00 M HR=0,81, 95% KI [0,59; 1,12] ≥6-<9 M: IG1 (n=129): 12,48 M KG1 (n=128): 10,63 M HR=0,84, 95% KI [0,63; 1,11] ≥9 M: IG1 (n=283): 17,35 M KG1 (n=257): 15,15 M HR=0,84, 95% KI [0,68; 1,04] <b>PFS (Median):</b> IG1: 6,80 M KG1: 4,53 M HR=0,74, 95% KI [0,64; 0,85] IG2: 6,70 M KG2: 3,91 M HR=0,65, 95% KI [0,50; 0,84] IG3: 6,87 M KG3: 5,32 M HR=0,78, 95% KI [0,66; 0,92] <b>PFS abhängig von 1st-Line Progression (Median):</b> <3 M: IG1 (n=55): 6,97 M KG1 (n=64): 3,94 M HR=0,55, 95% KI [0,35; 0,85] ≥3-<6 M: IG1 (n=84): 4,63 M KG1 (n=99): 3,19 M HR=0,88, 95% KI [0,62; 1,24] ≥6-<9 M: IG1 (n=129): 6,64 M KG1 (n=128): 4,17 M HR=0,67, 95% KI [0,51; 0,90] ≥9 M: IG1 (n=283): 7,39 M KG1 (n=257): 5,42 M HR=0,80, 95% KI [0,65; 0,99] <b>RR:</b>	

Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren
				<p><b>IG1: n=478, KG1: n=478</b>  ORR (CR+PR): IG1: 19,9%, KG1: 9,8%  CR: IG1: 0, KG1: 0,2%  PR: IG1: 19,9%, KG1: 9,6%  Stabile Erkrankung: IG1: 65,7%, KG1: 65,9  Progression: IG1: 10,9%, KG1: 22,0%  Nicht auswertbar: IG1: 3,6%, KG1: 2,3%</p> <p><b>IG2: n=153, KG2: n=160</b>  ORR (CR+PR)<sup>§</sup>: IG2: 11,8%, KG2: 8,1%  CR: IG2: 11,8%, KG2: 8,1%%  PR: IG2: 71,9%, KG2: 61,3%  Stabile Erkrankung: IG2: 13,7%, KG2: 26,9%  Progression: IG2: 2,6%, KG2: 3,8%</p> <p><b>IG3: n=325, KG3: n=318</b>  ORR (CR+PR): IG3: 23,7%, KG3: 10,7%  CR: IG3: 0, KG3: 0,3%  PR: IG3: 23,7%, KG3: 10,4%  Stabile Erkrankung: IG3: 62,8%, KG3: 68,2%  Progression: IG3: 9,5%, KG3: 19,5%  Nicht auswertbar: IG3: 4,0%, KG3: 1,6%</p> <p><b>UE:</b>  Angabe Autoren: Keine bemerkenswerten Unterschiede zur Gesamtpopulation</p>	
<p>Chau et al. 2014</p> <p>Subgruppenanalyse von van Cutsem et al. 2012</p>	<p><b>Subgruppe „bessere Wirksamkeit“</b>  (kein schneller Rückfall ≤6 M nach adjuvanter CTx, ECOG: 0 und jegliche Anzahl Lokalisation Metastasen oder ECOG: 1 und Anzahl Lokalisation Metastasen &lt;2)<sup>&amp;</sup></p> <p><b>IG1: n=404</b>  <b>KG1: n=406</b></p> <p><b>Subgruppe „schlechtere Wirksamkeit“</b>  (schneller Rückfall ≤6 M nach adjuvanter CTx, ECOG: 1-2 und Anzahl</p>			<p><b>OS (Median):</b>  IG1: 16,2 M  KG1: 13,1 M  HR=0,73**, 95% KI [0,61; 0,86]</p> <p>IG2: 10,4 M  KG2: 9,6 M  HR=0,97**, 95% KI [0,78; 1,21]<sup>##</sup></p> <p><b>PFS (Median):</b>  IG1: 7,2 M  KG1: 4,8 M  HR=0,68**, 95% KI [0,57; 0,80]</p> <p>IG2 vs. KG2: n.s.</p> <p><b>RR:</b>  ORR (CR+PR): IG1: 23,7%, KG1: 11%  IG2 vs. KG2: n.s.</p> <p><b>UE (Grad 3/4):</b></p>	<p>“This analysis suggests that within VELOUR, patients in the better efficacy subgroup may derive enhanced benefit from treatment with FOLFIRI-aflibercept. These prognostic criteria may guide practitioners toward optimal use of targeted biologicals in appropriate second-line mCRC patients.“</p>

Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren
	Lokalisation Metastasen $\geq 2$ ) <sup>&amp;</sup> <b>IG2: n=208</b> <b>KG2: n=208</b>			Angabe Autoren: Unterschiede Subgruppen vs. Gesamtpopulation und zwischen Subgruppen nicht bemerkenswert	
Tabernero et al. 2014  Subgruppenanalyse von van Cutsem et al. 2012	<b>Subgruppe „Vorbehandelt mit Bevacizumab“<sup>§§</sup></b> <b>IG1: n=186</b> <b>KG1: n=187</b> <b>Subgruppe „Nicht vorbehandelt mit Bevacizumab“<sup>§§</sup></b> <b>IG2: n=426</b> <b>KG2: n=427</b>			<b>Subgruppe „Vorbehandelt mit Bevacizumab“</b> <b>OS (Median):</b> IG1: 12,5 M KG1: 11,7 M HR=0,862, 95,34% KI [0,673; 1,104] IG2: 13,9 M KG2: 12,4 M HR=0,788, 95,34% KI [0,669; 0,927] <b>PFS (Median):</b> IG1: 6,7 M KG1: 3,9 M HR=0,661, 95,34% KI [0,512; 0,852] IG2: 6,9 M KG2: 5,4 M HR=0,797, 95,34% KI [0,679; 0,936] <b>UE (Grad 3/4):</b> Angabe Autoren: Unterschiede zwischen Subgruppen nicht bemerkenswert	“The benefits of aflibercept in combination with FOLFIRI in patients with mCRC previously treated with oxaliplatin were maintained across the specified patient subgroups, including in patients with or without prior bevacizumab treatment.“
Ruff et al. 2015  Modellierung von van Cutsem et al. 2012	Modellierung OS (Cox-Modell)			<b>Wahrscheinlichkeit OS:</b> <b>18 M</b> IG: 38,5% KG: 30,9% Absoluter Anstieg IG vs. KG: 7,6% Relativer Anstieg IG vs. KG: 24,6% <b>24 M</b> IG: 28,0% KG: 18,7% Absoluter Anstieg IG vs. KG: 9,3% Relativer Anstieg IG vs. KG: 49,3% <b>30 M</b> IG: 22,3% KG: 12,0% Absoluter Anstieg IG vs. KG: 10,3% Relativer Anstieg IG vs. KG: 85,83% <b>UE:</b> Angabe Autoren: Die meisten UE (hoher Grad) traten in den ersten vier Zyklen der	“The addition of aflibercept to FOLFIRI showed a continued and persistent improvement in overall survival over time in patients with mCRC. Although grade 3–4 AEs were more frequent in the aflibercept arm, they occurred in early treatment cycles and decreased sharply following initial presentation.“



Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren
				Behandlung auf, in einem kleinen Anteil der Zyklen und waren meist reversibel; mit der CTx oder mit Aflibercept assoziierte UE traten selten, in einem kleinen Anteil der Zyklen und meist einmalig auf	
<p>Angaben beziehen sich auf Intention-to-treat-Population, wenn nicht anders angegeben</p> <p>UE nach den „Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute“ kategorisiert wenn nicht anders angegeben (1=leichtes/geringes UE, 2=mäßiges/deutliches UE, 3=starkes/ausgeprägtes UE, 4=lebensbedrohliches UE, 5=Tod)</p> <p>* Ergebnisse der Subgruppenanalysen „Nicht bzw. vorbehandelt mit Bevacizumab“ siehe Taberbero et al. 2014</p> <p># Stratifiziert nach ECOG Performance Status und vorangegangener Behandlung mit Bevacizumab</p> <p>§ UE jeglicher Grad siehe Tabelle im Anhang</p> <p>\$ PR von den Autoren hier nicht berücksichtigt</p> <p>&amp; Entscheidende prognostische Faktoren für OS mittels multivariater Analyse (Cox-Regression) ermittelt</p> <p>** Adjustiert für Basiswert ECOG, Vortherapie Bevacizumab, Alter, Hypertonie und Anzahl Lokalisation Metastasen</p> <p>## Ergebnisse in Text inkonsistent zu Angaben in Abstract und Abbildungen (Werte IG und KG vertauscht)</p> <p>§§ Zusätzliche Subgruppenanalysen zu demographischen Daten (Alter, Geschlecht, Ethnie, geographische Region) sowie Basisdaten (Lokalisation Metastasen, Lokalisation Primärtumor): keine signifikanten Interaktionen zwischen Behandlungsgruppen und demographischen/Basisdaten Subgruppen bzgl. OS und PFS außer bei Patienten mit „nur Leber-Metastasen“ gegenüber Patienten ohne Leber-Metastasen oder Patienten mit Leber- und anders lokalisierten Metastasen (OS: p=0,090, PFS: p=0,008).</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil, ALT: Alaninaminotransferase, CR: complete response (vollständiges Ansprechen), CTx: Chemotherapie, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, FOLFIRI: LV + 5-FU + Irinotecan, h: Stunde(n), HR: hazard ratio, IG: Interventionsgruppe, i.v.: intravenös, J: Jahr(e), KG: Kontrollgruppe, KI: Konfidenzintervall, LV: Leucovorin, M: Monat(e), min: Minute(n), mKRK: metastasiertes kolorektales Karzinom, ORR: objective response rate (objektive Ansprechrage), n.s.: statistisch nicht signifikant, OS: overall survival (Gesamtüberleben), PFS: progression-free survival (progressionsfreies Überleben), PR: partial response (partiellies Ansprechen), RoB: Risk of bias tool der Cochrane Collaboration (2011), RR: response rate (Tumoransprechrage), RTx: Strahlentherapie, T: Tag(e), UE: unerwünschtes Ereignis, W: Woche(n), w: weiblich</p>					

#### 4.2.7.1 Evidenzbewertung mittels RoB: Aflibercept 2nd-Line Therapie


Tabelle 38: Evidenzbewertung van Cutsem et al. 2012

Item		Geringes Risiko für Bias	Hohes Risiko für Bias	Unklares Risiko für Bias	“Zitat”/Kommentar
1	Generierung der Randomisierungssequenz	X			<b>Zitat:</b> “Eligible patients were randomly assigned, 1:1 [...] using a centralized interactive voice response system based on a permuted-block randomization, stratified according to [...].”
2	Verdeckte Gruppenzuteilung	X			<b>Zitat:</b> “Eligible patients were randomly assigned [...] using a centralized interactive voice response system [...].”
3	Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal	X			<b>Zitat:</b> “[...] randomized, double-blind, parallel-arm, phase III study [...].”
4	Verblindung der Endpunkterhebung			X	<b>Zitat:</b> “Response was assessed according to RECIST [...] by a third party (independent review committee), blinded to patient treatment.” <b>Kommentar:</b> Keine weiteren Angaben

5	Unvollständige Daten zu Endpunkten	X			<b>Zitat:</b> "At the cutoff date for survival analysis, the median follow-up time for the intent-to-treat population was 22.28 months."
6	Selektives Berichten zu Endpunkten	X			<b>Kommentar:</b> Ergebnisse zu allen Endpunkten berichtet
7	Andere Ursachen für Bias		X		<b>Zitat:</b> "Employment or Leadership Position: Alexia Tellier, Sanofi; Remi Castan, Sanofi Consultant or Advisory Role: Josep Tabernero, Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals; David Ferry, Sanofi; Joe McKendrick, Sanofi ; Carmen Allegra, Sanofi Stock Ownership: Alexia Tellier, Sanofi; Rémi Castan, Sanofi Honoraria: Josep Tabernero, Sanofi; Paul Ruff, Merck KGaA, Amgen, F. Hoffmann-La Roche; David Ferry, Sanofi Research Funding: Eric Van Cutsem, Sanofi; Radek Lakomy, Sanofi; Paul Ruff, Sanofi, Amgen Other Remuneration: Paul Ruff, F. Hoffmann-La Roche, Amgen."

## 4.2.8 Ramucirumab 2nd-Line Therapie

Tabelle 39: Ramucirumab 2nd-Line Therapie

Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren
<b>Irinotecan basierte CTx</b>					
Tabernero et al. 2015 	<b>IG: n=536</b> Ramucirumab 8 mg/kg i.v. über 1 h an T 1 alle 2 W + FOLFIRI (Irinotecan 180 mg/m <sup>2</sup> i.v. 90 min, LV 400 mg/m <sup>2</sup> i.v. über 2 h, 5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> i.v. Bolus und 2.400 mg/m <sup>2</sup> Dauerinfusion über 48 h) <b>KG: n=536</b> Placebo + FOLFIRI (s.o.)  <b>Follow-up (Median (IQR)):</b> 21,7 M (16,1-29,5)	<b>Ein:</b> ≥18 J, pathologisch bestätigtes KRK, KRAS Exon 2 Mutationsstatus (mutiert oder Wildtyp), ECOG: 0-1, Progression während oder ≤6 M nach letzter Dosis 1st-Line Kombinationstherapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und 5-FU, ≥1 Zyklus der Triplett-Therapie  <b>Aus:</b> Erhalt von Bevacizumab ≤28 T vor Randomisierung, Erhalt von CTx ≤21 T vor Randomisierung, Hirnmetastasen, schlecht kontrollierte Hypertonie, jegliches arteriell thrombotisches oder thromboembolisches Ereignis ≤12 M vor Randomisierung oder	<b>Geschlecht (w):</b> IG: 46%, KG: 39% <b>Alter:</b> IG: 62 J (21-83)*, KG: 62 J (33-87)* <65 J: IG: 60%, KG: 60% ≥65 J: IG: 40%, KG: 40% <b>ECOG Performance Status:</b> 0: IG: 49%, KG: 48% 1: IG: 50%, KG: 51% 2/3: IG: <1%, KG: <1% Fehlende Daten: IG: 1%, KG: <1% <b>Lokalisation Primärtumor:</b> Kolon: IG: 67%, KG: 67% Rektum: IG: 33%, KG: 32% Kolorektal: IG: 1%, KG: 1% <b>Anzahl Lokalisation Metastasen:</b> 1: IG: 32%, KG: 29% 2: IG: 38%, KG: 36% ≥3: IG: 29%, KG: 34% Fehlende Daten: IG: 1%, KG: 1% <b>TTP ab 1st-Line Therapie:</b> <6 M: IG: 23%, KG: 24% ≥6 M: IG: 77%, KG: 76%	<b>OS (Median):</b> IG: 13,3 M KG: 11,7 M HR=0,844, 95% KI [0,730; 0,976], p=0,0219 <b>PFS (Median):</b> IG: 5,7 M KG: 4,5 M HR=0,793, 95% KI [0,697; 0,903], p=0,0005 <b>RR:</b> ORR (CR+PR): IG: 13,4%, KG: 12,5% <b>UE ≥1% (Grad 3/Grad 4/Grad 5)*:</b> Diarrhoe: IG: 10%/1%/0, KG: 8%/1%/0 Fatigue: IG: 12%/0/0, KG: 8%/0/0 Nausea: IG: 3%/0/0, KG: 3%/0/0 Verminderter Appetit: IG: 2%/<1%/0, KG: 2%/0/0 Stomatitis: IG: 4%/0/0, KG: 2%/<1%/0 Vomitus: IG: 3%/<1%/0, KG: 3%/0/0 Obstipation: IG: 1%/0/0, KG: 1%/<1%/0 Abdominale Schmerzen: IG: 3%/0/0, KG: 4%/0/0 Mukosale Entzündung: IG: 3%/<1%/0,	"Ramucirumab plus FOLFIRI significantly improved overall survival compared with placebo plus FOLFIRI as second-line treatment for patients with metastatic colorectal carcinoma. No unexpected adverse events were identified and toxic effects were manageable."

Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren
		während 1st-Line Therapie, Hypertonie Grad 4, Proteinurie Grad 3, Blutungs-Vorfall Grad 3/4, oder Darmperforation während der 1st-Line Therapie, Blutung Grad 3/4 ≤3 M vor Randomisierung	<b>KRAS Exon 2 Status:</b> Mutiert: IG: 50%, KG: 49% Wildtyp: IG: 50%, KG: 51%	KG: 2%/0/0 Kopfschmerzen: IG: 1%/0/0, KG: 0/0/0 Hand-Fuß-Syndrom: IG: 1%/0/0, KG: <1%/0/0 Neuropathie: IG: 1%/0/0, KG: <1%/0/0 Ausschlag: IG: 0/0/0, KG: 1%/0/0 Dyspnoe: IG: 1%/<1%/0, KG: 1%/0/0 Neutropenie: IG: 28%/10%/0, KG: 15%/9%/0 Thrombozytopenie: IG: 3%/<1%/0, KG: <1%/<1%/0 Anämie: IG: 2%/0/0, KG: 4%/0/0 Leukopenie: IG: 3%/<1%/0, KG: 3%/<1%/0 Febrile Neutropenie: IG: 2%/1%/0, KG: 2%/<1%/0 Blutungen: IG: 2%/<1%/0,6%, KG: 1%/1%/<1% Gastrointestinale Blutung: IG: 1%/<1%/0,6%, KG: 1%/<1%/<1% Hypertonie: IG: 11%/<1%/0, KG: 3%/0/0 Proteinurie: IG: 3%/<1%/0, KG: <1%/0/0 Leberbeeinträchtigung oder -versagen: IG: 4%/1%/0,2%, KG: 3%/1%/<1% Venöse Thromboembolie: IG: 3%/1%/0, KG: 2%/0/0 Infusionsbezogene Reaktion: IG: 1%/0/0, KG: <1%/0/0 Nierenversagen: IG: 1%/<1%/0, KG: 1%/0/0 Gastrointestinale Perforation: IG: <1%/1%/1%, KG: <1%/<1%/0 Kongestives Herzversagen: IG: 1%/0/<1%, KG: <1%/0/<1% <b>Behandlungsdauer (Median (IQR)):</b> IG: 19,0 M (8,0-34,3) KG: 18,0 M (8,0-29,9) <b>Anzahl Infusionen (Median (IQR)):</b> Ramucirumab: 8 (3-15) Placebo: 8 (4-13)	

Angaben beziehen sich auf Intention-to-treat-Population, wenn nicht anders angegeben

UE nach den „Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute“ kategorisiert wenn nicht anders angegeben (1=leichtes/geringes UE, 2=mäßiges/deutliches UE, 3=starkes/ausgeprägtes UE, 4=lebensbedrohliches UE, 5=Tod)

\* Lage- und Streuungsmaß unklar

Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren
# UE jeglicher Grad siehe Tabelle im Anhang					
5-FU: 5-Fluorouracil, CR: complete response (vollständiges Ansprechen), CTx: Chemotherapie, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, FOLFIRI: LV + 5-FU + Irinotecan, h: Stunde(n), HR: hazard ratio, IG: Interventionsgruppe, IQR: interquartile range (Interquartilsabstand), i.v.: intravenös, J: Jahr(e), KG: Kontrollgruppe, KI: Konfidenzintervall, KRAS: Kirsten Rat Sarcoma, LV: Leucovorin, M: Monat(e), min: Minute(n), mKRR: metastasiertes kolorektales Karzinom, ORR: objective response rate (objektive Ansprechrage), OS: overall survival (Gesamtüberleben), PFS: progression-free survival (progressionsfreies Überleben), PR: partial response (partiellies Ansprechen), RoB: Risk of bias tool der Cochrane Collaboration (2011), RR: response rate (Tumoransprechrage), T: Tag(e), TTP: time to progression (Zeit bis Tumorprogression), UE: unerwünschtes Ereignis, W: Woche(n), w: weiblich					

#### 4.2.8.1 Evidenzbewertung mittels RoB: Ramucirumab 2nd-Line Therapie

Tabelle 40: Evidenzbewertung Taberero et al. 2015

Item		Geringes Risiko für Bias	Hohes Risiko für Bias	Unklares Risiko für Bias	“Zitat”/Kommentar
1	Generierung der Randomisierungssequenz	X			<b>Zitat:</b> “[...] Patients were assigned unique study identification numbers and allocated to treatment groups in a 1:1 ratio in blocks of four.”
2	Verdeckte Gruppenzuteilung	X			<b>Zitat:</b> “[...] patients were randomly assigned [...] via a computerised voice-response system that was telephoned by study-site staff and was accessible 24 h per day.”
3	Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal	X			<b>Zitat:</b> “[...] we enrolled patients into the multicentre, randomised, doubleblind, phase 3 RAISE trial.” <b>Zitat:</b> “All patients, investigational site staff, and the sponsor were unaware of treatment assignment.”
4	Verblindung der Endpunkterhebung			X	<b>Zitat:</b> “An independent data monitoring committee reviewed unmasked safety data during planned interim analyses, done roughly every 6 months, to keep exposure of patients to any unexpected risks to a minimum. Two of the interim analyses also unmasked efficacy data to assess futility.” <b>Kommentar:</b> Keine weiteren Angaben
5	Unvollständige Daten zu Endpunkten	X			<b>Zitat:</b> “The primary endpoint was overall survival in the intention-to-treat population.”
6	Selektives Berichten zu Endpunkten	X			<b>Kommentar:</b> Ergebnisse zu allen Endpunkten berichtet
7	Andere Ursachen für Bias			X	<b>Zitat:</b> “Role of the funding source: The funder of the study was involved in the study design, data collection, data analysis, data interpretation, and writing of the report. The corresponding author had full access to all the study data and had final responsibility for the decision to submit for publication.” <b>Zitat:</b> “JT acts as an adviser for Amgen, Celgene, Chugai, Eli Lilly, Merck KGaA, Millennium, Novartis, Roche, Sanofi, and Taiho. TY has received grants from Bayer Yakuhin, Chugai Pharmaceutical, Daiichi Sankyo, Dainippon Sumitomo Pharma, Eli Lilly Japan KK, Pfizer Japan, and Taiho Pharmaceutical, Yakult Honsha, and personal fees from Chugai Pharmaceutical, Merck Serono, and Takeda Pharmaceutical. TE-C has received personal fees from Amgen Astellas, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Novartis, Pfizer, Roche, Sandoz, and Vifor Pharma. EVC has received

research grants from Eli Lilly. AG has received grants from Bayer, Eli Lilly, Genentech, and Sanofi. [...] TWK has received research funding from Bayer, Roche, Sanofi-Aventis, and Taiho, and served as a consultant and advisory board member for AbbVie and Eli Lilly. LS, S-CC, and FN are employees of Eli Lilly.”

**Zitat:** “The study was funded by Eli Lilly.”

## 4.2.9 Regorafenib vs. BSC

Tabelle 41: Regorafenib vs. BSC

Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren														
<p>Grothey et al. 2013</p> <table border="1" data-bbox="78 643 315 730"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td> </tr> <tr> <td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td> </tr> </table>	1	2	3	4	5	6	7	●	●	●	●	●	●	●	<p><b>IG: n=505</b> Regorafenib 160 mg oral 1x pro T an T 1-21 + BSC</p> <p><b>KG: n=255</b> Placebo (s.o.) + BSC</p> <p><b>Follow-up:</b> k.A.</p>	<p><b>Ein:</b> ≥18 J, ECOG: 0-1, LE ≥3 M, adäquate Knochenmarks-, Leber- und Nierenfunktion</p> <p><b>Aus:</b> Vorherige Behandlung mit Regorafenib, unkontrollierte Erkrankungen</p>	<p><b>Geschlecht (w):</b> IG: 38%, KG: 40%</p> <p><b>Alter (Median (Spanne)):</b> IG: 61 J (54,0-67,0) KG: 61 J (54,0-68,0)</p> <p><b>ECOG Performance Status:</b> 0: IG: 52%, KG: 57% 1: IG: 48%, KG: 43%</p> <p><b>Lokalisation Primärtumor:</b> Kolon: IG: 64%, KG: 68% Rektum: IG: 30%, KG: 27% Kolon+Rektum: IG: 6%, KG: 5%</p> <p><b>Zeit seit Diagnose Metastasen (Median (IQR)):</b> IG: 31 M (20,6-43,3) KG: 29,9 M (20,2-46,4) &lt;18 M: IG: 18%, KG: 19% ≥18 M: IG: 82%, KG: 81%</p> <p><b>Anzahl systemische Vortherapien:</b> 1-2: IG: 27%, KG: 25% 3: IG: 25%, KG: 28% ≥4: IG: 49%, KG: 47%</p> <p><b>Vortherapie mit Bevacizumab:</b> IG: 100%, KG: 100%</p> <p><b>Abbruch vorheriger Behandlung infolge Progression:</b> 5-FU: IG: 83%, KG: 87% Bevacizumab: IG: 80%, KG: 84%</p>	<p><b>OS (Median (IQR)):</b> IG: 6,4 M (3,6-11,8) KG: 5,0 M (2,8-10,4) HR=0,77, 95% KI [0,64; 0,94], p=0,0052</p> <p><b>Gesamtüberlebensrate:</b> 3 M: IG: 80,3%, KG: 72,7% 6 M: IG: 52,5%, KG: 43,5% 9 M: IG: 38,2%, KG: 30,8% 12 M: IG: 24,3%, KG: 24,0%</p> <p><b>PFS (Median (IQR)):</b> IG: 1,9 M (1,6-3,9) KG: 1,7 M (1,4-1,9) HR=0,49, 95% KI [0,42; 0,58], p&lt;0,0001</p> <p><b>RR:</b> ORR (CR+PR): IG: 1,0%, KG: 0,4% CR: IG: 0, KG: 0</p> <p><b>UE ≥1% (Grad 3/Grad 4)*:</b> <b>IG: n=500, KG: n=253</b> Gesamt: IG: 51%/3%, KG: 12%/2% Fatigue: IG: 9%/&lt;1%, KG: 5%/&lt;1% Hand-Fuß-Syndrom: IG: 17%/0, KG: &lt;1%/0 Diarrhoe: IG: 7%/&lt;1%, KG: 1%/0 Anorexie: IG: 3%/0, KG: 3%/0 Hypertonie: IG: 7%/0, KG: 1%/0 Orale Mukositis: IG: 3%/0, KG: 0/0 Ausschlag/Abschuppung: IG: 6%/0, KG: 0/0 Fieber: IG: 1%/0, KG: 0/0 Erbrechen : IG: 1%/0, KG: 0/0 Kopfschmerzen: IG: 1%/0, KG: 0/0</p>	<p>“Regorafenib is the first small-molecule multikinase inhibitor with survival benefits in metastatic colorectal cancer which has progressed after all standard therapies. The present study provides evidence for a continuing role of targeted treatment after disease progression, with regorafenib offering a potential new line of therapy in this treatment-refractory population.”</p>
1	2	3	4	5	6	7													
●	●	●	●	●	●	●													

Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren														
			Irinotecan: IG: 80%, KG: 90% Oxaliplatin: IG: 55%, KG: 63% Panitumumab und/oder Cetuximab: IG: 43%, KG: 42% <b>KRAS-Mutation:</b> Nein: IG: 41%, KG: 37% Ja: IG: 54%, KG: 62% Unbekannt: IG: 5%, KG: 2%	Thrombozytopenie: IG: 3%/<1%, KG: <1%/0 Hyperbilirubinämie: IG: 2%/0, KG: 1%/0 Proteinurie: IG: 1%/0, KG: <1%/0 Anämie: IG: 2%/<1%, KG: 0/0 Hypophosphatämie: IG: 4%/0, KG: <1%/0 <b>QoL: EORTC QLQ-C30 Score<sup>#</sup> (MW±SD):</b> Basiswert: IG: 62,6±21,7, KG: 64,7±22,4 Behandlungsende: IG: 48,9±21,6, KG: 51,9±23,9 <b>QoL: EQ-5D Index Score<sup>§</sup> (MW±SD):</b> Basiswert: IG: 0,73±0,25, KG: 0,74±0,27 Behandlungsende: IG: 0,59±0,31, KG: 0,59±0,34 <b>QoL: EQ-5D VAS Score<sup>§</sup> (MW±SD):</b> Basiswert: IG: 65,4±19,6, KG: 65,8±20,5 Behandlungsende: IG: 55,5±20,4, KG: 57,3±21,6 <b>Behandlungsdauer (MW±SD):</b> IG: 2,8±2,3 M, KG: 1,8±1,2 M															
Li et al. 2015  <table border="1" data-bbox="78 879 315 967"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td> </tr> <tr> <td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td> </tr> </table>	1	2	3	4	5	6	7	●	●	●	●	●	●	●	<b>IG: n=136</b> Regorafenib 160 mg oral 1x pro T an T 1-21 + BSC <b>KG: n=68</b> Placebo (s.o.) + BSC  <b>Follow-up (Median (IQR)):</b> Gesamt: 7,4 M (4,3-12,2)	<b>Ein:</b> ≥18 J, Ethnie asiatische, histol./zytol. bestätigtes Adenokarzinom Kolon/Rektum, messbare oder nicht messbare Erkrankung gemäß RECIST, mKRK (Stufe IV), ≥2 Vorbehandlungen (mit 5-FU, Oxaliplatin und Irinotecan), Progression während oder ≤3 M nach letzter Standardbehandlung (≤6 M nach Oxaliplatin), ECOG: 0-1, LE ≥3 M, adäquate Knochenmarks-, Leber- und Nierenfunktion <b>Aus:</b> k.A.	<b>Geschlecht (w):</b> IG: 38%, KG: 51% <b>Alter (Median (Spanne)):</b> IG: 57,5 J (50,0-66,0) KG: 55,5 J (48,5-62,0) <65 J: IG: 70%, KG: 85% ≥65 J: IG: 30%, KG: 15% <b>ECOG Performance Status:</b> 0: IG: 26%, KG: 22% 1: IG: 74%, KG: 78% <b>Lokalisation Primärtumor:</b> Kolon: IG: 58%, KG: 71% Rektum: IG: 39%, KG: 28% Kolon und Rektum: IG: 3%, KG: 1% <b>Anzahl Lokalisation Metastasen:</b> 1: IG: 21%, KG: 22% >1: IG: 79%, KG: 78% <b>Zeit seit Diagnose von Metastasen (Median (IQR)):</b> IG: 20,3 M (13,8-28,8) KG: 19,9 M (13,3-27,7)	<b>OS (Median):</b> IG: 8,8 M KG: 6,3 M HR=0,55, 95% KI [0,40; 0,77], p=0,00016 <b>OS nach Vortherapie:</b> Keine (n=82): HR=0,31, 95% KI [0,19; 0,53] Anti-VEGF nicht Anti-EGFR (n=45): HR=0,99, 95% KI [0,48; 2,03] Anti-EGFR nicht Anti-VEGF (n=41): HR=0,80, 95% KI [0,38; 1,68] Anti-VEGF und Anti-EGFR (n=36): HR=0,48, 95% KI [0,22; 1,08] jegliche (Anti-VEGF oder/und Anti-EGFR) (n=122): HR=0,78, 95% KI [0,51; 1,19] <b>PFS (Median)</b> IG: 3,2 M KG: 1,7 M HR=0,31, 95% KI [0,22; 0,44], p<0,0001 <b>RR:</b>	"This phase 3 trial is the second to show an overall survival benefit with regorafenib compared with placebo in patients with treatment-refractory metastatic colorectal cancer, substantiating the role of regorafenib as an important treatment option for patients whose disease has progressed after standard treatments. In this trial, preceding standard treatments did not necessarily include targeted."
1	2	3	4	5	6	7													
●	●	●	●	●	●	●													

Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren
			<p>&lt;18 M: IG: 39%, KG: 47%            ≥18 M: IG: 61%, KG: 53%</p> <p><b>Anzahl systemische Vortherapien:</b>            Jeglicher Behandlungsgrund:            2: IG: 23%, KG: 21%            3: IG: 24%, KG: 28%            ≥4: IG: 54%, KG: 51%            Behandlungsgrund Metastasen:            1-2: IG: 35%, KG: 35%            3: IG: 24%, KG: 25%            ≥4: IG: 38%, KG: 40%</p> <p><b>Vortherapie mit Antikörpern:</b>            keine: IG: 41%, KG: 38%            jegliche (Anti-VEGF oder/und Anti-EGFR): IG: 59%, KG: 62%            Anti-VEGF nicht Anti-EGFR: IG: 24%, KG: 19%            Anti-EGFR nicht Anti-VEGF: IG: 18%, KG: 25%            Anti-VEGF und Anti-EGFR: IG: 18%, KG: 18%</p> <p><b>KRAS Mutation:</b>            Nein: IG: 37%, KG: 43%            Ja: IG: 34%, KG: 26%            Unbekannt: IG: 29%, KG: 31%</p>	<p>ORR (CR+PR): IG: 4% (nur PR), KG: 0, p=0,045</p> <p><b>Dauer PR (Median (IQR)):</b>            IG: 4,8 M (3,8-14,4)</p> <p><b>UE (Grad 3/Grad 4/Grad 5)*:</b>  <b>IG: n=136, KG: n=68</b>            Gesamt: IG: 49%/4%/1%, KG: 13%/1%/0            SUE: IG: 32%, KG: 18%, davon im Zusammenhang mit Studienmedikation: IG: 9%, KG: 4%            UE, die zu Studienabbruch führten: IG: 14%, KG: 6%            Hand-Fuß-Syndrom: IG: 16%/k.A./k.A., KG: 0/k.A./k.A.            Hyperbilirubinämie: IG: 4%/2%/k.A., KG: 1%/0/k.A.            Erhöhte Alaninaminotransferase: IG: 7%/0/k.A., KG: 0/0/k.A.            Erhöhte Aspartataminotransferase: IG: 5%/1%/k.A., KG: 0/0/k.A.            Hypertonie: IG: 11%/0/0, KG: 3%/0/0            Heiserkeit: IG: 1%/k.A./k.A., KG: 0/k.A./k.A.            Diarrhoe: IG: 1%/0/0, KG: 1%/0/0            Fatigue: IG: 3%/k.A./k.A., KG: 1%/k.A./k.A.            Thrombozytopenie: IG: 2%/1%/k.A., KG: 0/0/k.A.            Hypophosphatämie: IG: 7%/0/0, KG: 0/0/0            Proteinurie: IG: 1%/k.A./k.A., KG: 1%/k.A./k.A.            Makulopapulöser Ausschlag: IG: 4%/k.A./k.A., KG: 0/k.A./k.A.            Leukopenie: IG: 2%/0/k.A., KG: 0/0/k.A.            Anorexie: IG: 1%/0/0, KG: 0/0/0            Erhöhte Lipase: IG: 4%/0/k.A., KG: 1%/0/k.A.            Neutropenie: IG: 2%/0/k.A., KG: 0/0/k.A.            Myalgie: IG: 1%/k.A./k.A., KG: 0/k.A./k.A.            Abdominaler Schmerz: IG: 1%/k.A./k.A., KG: 0/k.A./k.A.            Anämie: IG: 1%/1%/0, KG: 0/0/0            Andere Untersuchungsergebnisse: IG: 1%/0/0, KG: 0/0/0            Andere Haut- oder Bindegewebsstörungen: IG: 1%/0/0, KG: 0/0/0</p>	

Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren
				<p>Erhöhte alkalische Phosphatase: IG: 0/0/k.A., KG: 1%/0/k.A.  Hypoalbuminämie: IG: 1%/0/0, KG: 0/0/0  Hypokaliämie: IG: 1%/0/0, KG: 0/0/0  Viszerale arterielle Ischämie: IG: 1%/0/0, KG: 0/0/0  Erhöhte <math>\gamma</math> Glutamyltransferase: IG: 1%/0/k.A., KG: 0/0/k.A.  Pharyngitis: IG: 1%/0/0, KG: 0/0/0  Vorhofflimmern: IG: 0/0/0, KG: 0/1%/0  Herzstillstand: IG: k.A./0/1%, KG: k.A./0/0  Hämorrhagie durch Bruch der Ösophagen  Varizen: IG: 1%/0/0, KG: 0/0/0  Tod, nicht spezifiziert: IG: k.A./k.A./1%, KG: k.A./k.A./0  Erhöhte Serumamylase: IG: 0/0/k.A., KG: 1%/0/k.A.  Wundinfektion: IG: 1%/0/0, KG: 0/0/0  Lendenschmerzen: IG: 1%/k.A./k.A., KG: 0/k.A./k.A.  Vaginalfisteln: IG: 1%/0/0, KG: 0/0/0  Erregungsleitungsstörung: IG: 0/0/0, KG: 1%/0/0  Herzversagen: IG: 0/0/0, KG: 0/1%/0  Akute Nierenverletzung: IG: 0/0/0, KG: 0/1%/0  Andere Gefäßerkrankungen: IG: 0/0/0, KG: 1%/0/0</p> <p><b>QoL: EORTC QLQ-C30 Score<sup>#</sup>:</b>  Basiswert: IG: 66,7±18,4, KG: 58,0±23,0  Behandlungsende: IG: 51,1±22,3, KG: 52,2±25,9  LSM Differenz: -0,40, 95% KI [3,5; 2,7]</p> <p><b>QoL: EQ-5D Index Score<sup>§</sup>:</b>  Basiswert: IG: 0,84±0,19, KG: 0,75±0,23  Behandlungsende: IG: 0,57±0,40, KG: 0,57±0,39  LSM Differenz: -0,0, 95% KI [-0,1; 0,0]</p> <p><b>QoL: EQ-5D VAS Score<sup>§</sup>:</b>  Basiswert: IG: 73,4±17,3, KG: 71,4±17,4  Behandlungsende: IG: 61,5±21,4, KG: 62,6±22,3  LSM Differenz: -1,2, 95% KI [-4,0; 1,7]</p>	



Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren
				<b>Behandlungsdauer (Median):</b> IG: 2,4 M, KG: 1,6 M	
<p>Angaben beziehen sich auf Intention-to-treat-Population, wenn nicht anders angegeben</p> <p>UE nach den „Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute“ kategorisiert wenn nicht anders angegeben (1=leichtes/geringes UE, 2=mäßiges/deutliches UE, 3=starkes/ausgeprägtes UE, 4=lebensbedrohliches UE, 5=Tod)</p> <p>* UE jeglicher Grad siehe Tabelle im Anhang</p> <p># Score Range von 0 bis 100, wobei höhere Werte ein höheres Level der Funktionsfähigkeit und der Lebensqualität widerspiegeln. Eine Änderung auf der EORTC QLO-C30 Skala von mindestens 10 Punkten wird als klinisch relevant betrachtet.</p> <p>§ Höhere Werte repräsentieren einen guten gesundheitlichen Zustand. Änderungen von 0,06 bis 0,12 Punkte werden als klinisch relevant betrachtet.</p> <p>§ Höhere Werte repräsentieren einen guten gesundheitlichen Zustand. Änderungen von 7 Punkten werden als klinisch relevant betrachtet.</p> <p>BSC: best supportive care (unterstützende Therapiemaßnahmen), 5-FU: 5-Fluorouracil, CR: complete response (vollständiges Ansprechen), CTx: Chemotherapie, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, EGFR: epidermal growth factor receptor, HR: hazard ratio, IG: Interventionsgruppe, IQR: interquartile range (Interquartilsabstand), J: Jahr(e), k.A.: keine Angabe, KG: Kontrollgruppe, KI: Konfidenzintervall, M: Monat(e), LSM: least squares mean, mKRK: metastasiertes kolorektales Karzinom, MW: Mittelwert, ORR: objective response rate (objektive Ansprechrage), OS: overall survival (Gesamtüberleben), PFS: progression-free survival (progressionsfreies Überleben), PR: partial response (partielles Ansprechen), QoL: quality of life (Lebensqualität), RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RoB: Risk of bias tool der Cochrane Collaboration (2011), RR: response rate (Tumoransprechrage), SD: standard deviation (Standardabweichung), SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, T: Tag(e), UE: unerwünschtes Ereignis, VAS: visuelle Analogskala, VEGF: vascular endothelial growth factor (Endothelwachstumsfaktor), W: Woche(n), w: weiblich</p>					

#### 4.2.9.1 Evidenzbewertung mittels RoB: Regorafenib vs. BSC

Tabelle 42: Evidenzbewertung Grothey et al. 2013

Item		Geringes Risiko für Bias	Hohes Risiko für Bias	Unklares Risiko für Bias	“Zitat”/Kommentar
1	Generierung der Randomisierungssequenz	X			<b>Zitat:</b> “Patients were randomly assigned in a 2:1 ratio to regorafenib or placebo with a computer-generated randomisation list prepared by the study sponsor. Randomisation was on the basis of preallocated block sizes (block size six) and was stratified by previous treatment with VEGF-targeting drugs (yes or no; on the assumption that not all countries would have access to such agents), time from diagnosis of metastatic disease (≥18 months or <18 months), and geographical region (North America, western Europe, Israel, and Australia; Asia; and eastern Europe).“
2	Verdeckte Gruppenzuteilung	X			<b>Zitat:</b> “Randomisation was concealed so that neither the patient, nor the investigator, nor the sponsor knew which agent was being administered. To maintain masking, study medication was labelled with a unique drug pack number preprinted on each bottle, which was assigned to the patient through the interactive voice response system. Unmasking for individual patients could occur via the voice response system for emergencies only; serious adverse events did not necessarily precipitate immediate unmasking.“
3	Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal	X			<b>Zitat:</b> “Randomisation was concealed so that neither the patient, nor the investigator, nor the sponsor knew which agent was being administered. To maintain masking, study medication was labelled with a unique drug pack number preprinted on each bottle, which

					was assigned to the patient through the interactive voice response system.”
4	Verblindung der Endpunkterhebung			X	<b>Kommentar:</b> Keine Angaben
5	Unvollständige Daten zu Endpunkten	X			<b>Zitat:</b> “Efficacy analyses were based on the intention-to-treat population. No imputation was made for missing assessments. ”
6	Selektives Berichten zu Endpunkten	X			<b>Kommentar:</b> Ergebnisse zu allen Endpunkten berichtet
7	Andere Ursachen für Bias		X		<p><b>Zitat:</b> “The Mayo Foundation has received research funding for clinical studies done by AG from Genentech, Sanofi, Bayer, Daiichi, and Imclone and has received honoraria for consulting activities of AG for Genentech, Roche, Onyx, Bayer, Imclone, Bristol-Myers Squibb, and Sanofi. EVC has received research funding from Bayer AS has been an advisory board member and has spoken at symposia for Roche, Merck, Bayer, Amgen, and Sanofi . SS has been an advisory board member for Amgen, AstraZeneca, Bayer, Genentech, Merck Serono, Roche, and Sanofi. AF has received honoraria from Amgen, Bayer, Merck Serono, Roche, and Sanofi for speaking, consultancy, and advisory board membership, and has received research support from Amgen, Bayer, Merck Serono, Roche, and Sanofi . MY has received honoraria from Bayer for advisory board membership. YH has received honoraria from Bayer to act as a consultant and has received research funding from Bayer. OB has received honoraria from Roche, Merck Serono, and Amgen. LM declares that he has no conflicts of interest. CB has received honoraria for lecturing and advisory board membership from Bayer, Merck, Roche, and Novartis, and has received honoraria for lecturing from GlaxoSmithKline and Amgen. AA has received honoraria from Bayer (conference and research funding). JT has been a consultant and advisory board member for Amgen, Bristol-Myers Squibb, Genentech, Merck KGaA, Millennium, Novartis, Onyx, Pfizer, Roche, Sanofi , and Bayer and has received honoraria from Amgen, Merck KGaA, Novartis, Roche, and Sanofi . TY has received consulting fees from Takeda, honoraria from Chugai, Takeda, Yakult, Bristol-Myers Squibb, and Merck Serono, and research funding from Daiichi Sankyo, Taiho, Bayer, and Imclone. H-JL has been an advisory board member for Bayer. RMG has received research support to Ohio State University from Sanofi , Bayer, Myriad, and Jennerex, has provided unpaid consultancy for Bayer and Sanofi , and has received payment from Lilly for participation in a data safety monitoring board. DJS has received consulting fees from the CORRECT steering committee (less than \$5000/year). FC, LC, AW, and DL are employees of Bayer. FC and DL have Bayer stock ownership.”</p> <p><b>Zitat:</b> “The study sponsor provided the study drug and collaborated with the investigators on protocol design, data collection and interpretation, and preparation of this report.”</p>

Tabelle 43: Evidenzbewertung Li et al. 2015

Item		Geringes Risiko für Bias	Hohes Risiko für Bias	Unklares Risiko für Bias	“Zitat”/Kommentar
1	Generierung der Randomisierungssequenz	X			<b>Zitat:</b> “We randomly assigned patients (2:1) to receive either regorafenib or placebo using a computer-generated randomisation list prepared by the trial funder, with a unicentric randomisation scheme. [...] We used a preallocated block design (block size of six) and stratified randomisation by [...]”

2	Verdeckte Gruppeneinteilung	X			<b>Zitat:</b> "Investigators received the randomisation number for each participant through an interactive voice response system (IVRS)." <b>Zitat:</b> "Patients, investigators, and the funder were masked to treatment allocation. To maintain masking, each bottle of study drug was labelled with a unique number and assigned to patients through the IVRS."
3	Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal	X			<b>Zitat:</b> "Patients, investigators, and the funder were masked to treatment allocation. To maintain masking, each bottle of study drug was labelled with a unique number and assigned to patients through the IVRS."
4	Verblindung der Endpunkterhebung			X	<b>Kommentar:</b> Keine Angaben
5	Unvollständige Daten zu Endpunkten	X			<b>Zitat:</b> "We based all efficacy analyses on the intention-to-treat population, which included all randomly allocated patients."
6	Selektives Berichten zu Endpunkten	X			<b>Kommentar:</b> Ergebnisse zu allen Endpunkten berichtet
7	Andere Ursachen für Bias		X		<b>Zitat:</b> "BM has received consulting fees or honoraria for advisory board participation from Bayer, Novartis, and Boehringer Ingelheim, and grants to her institution (Chinese University of Hong Kong) from Novartis and Boehringer Ingelheim. JL's institution (Fudan University) has received grants from Merck. CK and JK are employees of Bayer and have stocks in the company TWK has received funding from Lilly for board membership and payment for lectures from Bayer, and has received grants to his institution (University of Ulsan) from Bayer, Sanofi, Taiho, and Roche."

#### 4.2.10 Anti-EGFR vs. Anti-VEGF 1st-Line Therapie

Tabelle 44: Anti-EGFR vs. Anti-VEGF 1st-Line Therapie

Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren														
<b>Irinotecan basierte CTx</b>																			
Heinemann et al. 2014  <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td></tr> <tr><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td></tr> </table>	1	2	3	4	5	6	7	●	●	●	●	●	●	●	<b>KRAS-Wildtyp Exon 2</b> <b>IG1: n=297</b> Cetuximab 400 mg/m <sup>2</sup> i.v. Initialdosis über 120 min an T 1 und 250 mg/m <sup>2</sup> 1x pro W über 60 min + FOLFIRI (Irinotecan 180 mg/m <sup>2</sup> i.v. über 60-90 min, LV racemisch 400 mg/m <sup>2</sup> i.v. über 120 min, 5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> Bolus und 2.400 mg/m <sup>2</sup> Dauerinfusion über 46 h)	<b>Ein:</b> 18-75 J, histol./zytolog. gesichertes Adenokarzinom Rektum/Kolon Stadium IV, ECOG: 0-2, LE ≥3 M, adäquate Organfunktion, keine OP ≤4 W vor Studienbeginn, ≥1 messbare Referenz-Läsion gemäß RECIST <b>Aus:</b> Bekannte oder vermutete Hirnmetastasen, frühere	<b>Geschlecht (w):</b> IG1: 28%, IG2: 34% <b>Alter (Median (Spanne)):</b> IG1: 64,0 J (38,0-79,0) IG2: 65,0 J (27,0-76,0) ≤65 J: IG1: 53%, IG2: 54% >65 J: IG1: 47%, IG2: 46% ≥70 J: IG1: 30%, IG2: 23% <b>ECOG Performance Status:</b> 0: IG1: 52%, IG2: 54% 1: IG1: 46%, IG2: 45% 2: IG1: 2%, IG2: 1% <b>Lokalisation Primärtumor:</b>	<b>OS (Median):</b> IG1: 28,7 M IG2: 25,0 M HR=0,77, 95% KI [0,62; 0,96], p=0,017 <b>PFS (Median):</b> IG1: 10,0 M IG2: 10,3 M HR=1,06, 95% KI [0,88; 1,26], p=0,55 <b>RR:</b> ORR (CR+PR): IG1: 62%, IG2: 58%, OR=1,18, 95% KI [0,85; 1,64], p=0,18 CR: IG1: 4%, IG2: 1% PR: IG1: 58%, IG2: 57% Stabile Erkrankung: IG1: 18%, IG2: 29%	"Although the proportion of patients who achieved an objective response did not significantly differ between the FOLFIRI plus cetuximab and FOLFIRI plus bevacizumab groups, the association with longer overall survival suggests that FOLFIRI plus
1	2	3	4	5	6	7													
●	●	●	●	●	●	●													

Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren
	<p><b>IG2: n=295</b>  Bevacizumab 5 mg/kg i.v. Initialdosis über 90 min gefolgt von 5 mg/kg über 60 min 2 W später, gefolgt von 5 mg/kg über 30 min alle 2 W, allererste Gabe nach CTx, anschließend vor oder nach CTx FOLFIRI (s.o.)</p> <p><b>Follow-up (Median (IQR)):</b>  IG1: 33,0 M (19,0-55,4)  IG2: 39,0 M (22,5-56,9)</p>	<p>Anti-EGFR-Therapie oder Bevacizumab, frühere CTx gegen KRK exklusive von adjuvanter CTx ≥6 M vor Registrierung, andere Studienmedikation ≤30 T vor Registrierung, klinisch relevante KHK, MI ≤30 M, unkontrollierte Arrhythmie, akute oder subakute intestinale Obstruktion, chronisch entzündliche Erkrankung, chronische Diarrhoe, symptomatische peritoneale Karzinomatose, schwere nicht heilende Wunden, Ulkus, Knochenbrüche, unkontrollierte Hypertonie, ausgeprägte Proteinurie, arterielle Thromboembolie oder schwere Hämorrhagie ≤6 M vor Registrierung, hämorrhagische Diathese oder Thromboseneigung, Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Mangel, sekundäre Malignität innerhalb 5 J exklusive von Basaliom oder Zervixkarzinom in situ zur kurativen Behandlung, medikamentöse Antikoagulationstherapie</p>	<p>Kolon: IG1: 57%, IG2: 60%  Rektum: IG1: 39%, IG2: 36%  Kolon+Rektum: IG1: 3%, IG2: 4%  Unbekannt: IG1: 2%, IG2: 0</p> <p><b>Anzahl Lokalisation Metastasen:</b>  1: IG1: 40%, IG2: 42%  ≥2: IG1: 59%, IG2: 58  Unbekannt: IG1: 1%, IG2: &lt;1%</p> <p><b>Lokalisation Metastasen:</b>  Auch Leber: IG1: 81%, IG2: 81%  Nur Leber: IG1: 31%, IG2: 32%  Leber nicht betroffen: IG1: 18%, IG2: 18%</p> <p><b>Vorthherapie:</b>  OP: IG1: 84%, IG2: 85%  Adjuvante CTx: IG1: 22%, IG2: 19%  RTx: IG1: 13%, IG2: 14%</p>	<p>Progression: IG1: 7%, IG2: 5%  Nicht auswertbar: IG1: 13%, IG2: 8%</p> <p><b>UE ≥1% (Grad 3/Grad 4/Grad 5)*:</b>  Hämatotoxizität: IG1: 21%/4%/0, IG2: 16%/5%/&lt;1%  Hautreaktionen, alle: IG1: 24%/2%/0, IG2: 2%/0/0  Akneiformes Exanthem: IG1: 17%/0/0, IG2: 0/0/0  Lebertoxizität: IG1: 6%/1%/0, IG2: 6%/&lt;1%/0  Fatigue: IG1: &lt;1%/0/0, IG2: 1%/0/0  Diarrhoe: IG1: 10%/1%/0, IG2: 11%/2%/0  Übelkeit: IG1: 3%/0/0, IG2: 5%/0/0  Schmerzen: IG1: 5%/0/0, IG2: 7%/0/0  Stomatitis: IG1: 4%/0/0, IG2: 3%/&lt;1%/0  Infektion: IG1: 7%/2%/0, IG2: 7%/&lt;1%/&lt;1%  Hypokalzämie: IG1: 1%/&lt;1%/0, IG2: 2%/&lt;1%/0  Hypomagnesiämie: IG1: 3%/&lt;1%/0, IG2: &lt;1%/&lt;1%/0  Paronchie: IG1: 5%/1%/0, IG2: 0/0/0  Alopezie: IG1: 1%/0/0, IG2: 2%/0/0  Hypokaliämie: IG1: 7%/&lt;1%/0, IG2: 2%/&lt;1%/0  Desquamation: IG1: 6%/&lt;1%/0, IG2: &lt;1%/0/0  Obstipation: IG1: &lt;1%/&lt;1%/0, IG2: 1%/0/0  Hand-Fuß-Syndrom: IG1: 3%/&lt;1%/0, IG2: &lt;1%/0/0  Erbrechen: IG1: 2%/0/0, IG2: 3%/0/0  Ödeme: IG1: 1%/0/0, IG2: &lt;1%/0/0  Hypertonie: IG1: 6%/&lt;1%/0, IG2: 7%/0/0  Nephrotoxizität: IG1: 1%/0/0, IG2: 1%/&lt;1%/0  Verringerter Appetit: IG1: 1%/0/0, IG2: 1%/0/0  Jegliche Thrombose: IG1: 6%/0/0, IG2: 6%/&lt;1%/0  Thrombotisches Ereignis: IG1: 3%/2%/0, IG2: 2%/3%/&lt;1%  Infusionsbedingte allergische Reaktion: IG1: 3%/1%/0, IG2: 0/0/0</p>	<p>cetuximab could be the preferred first-line regimen for patients with KRAS exon 2 wild-type metastatic colorectal cancer."</p>

Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren														
				<p>Hyperglykämie: IG1: 2%/0/0, IG2: &lt;1%/0/0            Infektion mit Neutropenie: IG1: 1%/&lt;1%/0, IG2: 2%/&lt;1%/&lt;1%            Synkope: IG1: 1%/&lt;1%/0, IG2: &lt;1%/&lt;1%/0            Dyspnoe: IG1: 1%/&lt;1%/0, IG2: &lt;1%/&lt;1%/0            Fieber (mit Neutropenie Grad 3-4 ohne klinische Infektion): IG1: 1%/&lt;1%/0, IG2: &lt;1%/&lt;1%/0            Ileus: IG1: &lt;1%/1%/0, IG2: &lt;1%/0/0            Anaphylaktische Reaktion: IG1: &lt;1%/1%/0, IG2: 0/0/0            Allgemeine Verschlechterung des Gesundheitszustands: IG1: 1%/&lt;1%/0, IG2: 0/0/0            Hypotension: IG1: 1%/0/0, IG2: &lt;1%/0/0            Gamma-Glutamyltransferase-Wert erhöht: IG1: &lt;1%/&lt;1%/0, IG2: 1%/0/0            Dehydration: IG1: &lt;1%/0/0, IG2: 1%/&lt;1%/0            Hyponatriämie: IG1: &lt;1%/0/0, IG2: 1%/0/0            Arrhythmie: IG1: 0/&lt;1%/0, IG2: 1%/0/&lt;1%            Gewichtsanstieg: IG1: &lt;1%/0/0, IG2: 1%/0/0            Wundheilungsstörung: IG1: &lt;1%/0/0, IG2: 1%/0/0            Psychische Störungen: IG1: 0/0/0, IG2: 1%/0/0</p> <p><b>Behandlungsdauer (Median (IQR)):</b>            IG1: 4,8 M (2,6-7,7), IG2: 5,3 M (2,8-8,3)</p> <p><b>Therapiezyklen (Median (IQR)):</b>            IG1: 10 (6,0-17,0), IG2: 12 (6,0-17,0), p=0,014</p>															
<b>Oxaliplatin basierte CTx</b>																			
<p>Schwartzberg et al. 2014</p> <table border="1" data-bbox="78 1233 315 1321"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td> </tr> <tr> <td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td> </tr> </table>	1	2	3	4	5	6	7	●	●	●	●	●	●	●	<p><b>KRAS-Wildtyp Exon 2</b>  <b>IG1 n=142</b>            Panitumumab 6 mg/kg 1x alle 2 W + mFOLFOX6  <b>IG2: n=143</b>            Bevacizumab 5 mg/kg 1x alle 2 W + mFOLFOX6</p> <p><b>Subgruppe RAS-Wildtyp:</b></p>	<p><b>Ein:</b>            ≥18 J, ECOG: 0-1, histol./zytol. bestätigtes metastasiertes, nicht resezierbares Adenokarzinom Kolon/Rektum, vorab durchgeführter KRAS Test, Tumorstatus KRAS-Wildtyp exon 2 (Kodons 12 und 13), ≥1 messbare Läsion</p>	<p><b>Geschlecht (w)#:</b>            IG1: 39%, IG2: 33%, IG3: 34%, IG4: 32%</p> <p><b>Alter (Median (Spanne)):</b>            IG1: 63 J (23-82)            IG2: 61 J (28-82)            IG3: 62 J (23-82)            IG4: 60 J (39-82)            ≥65 J: IG1: 44%, IG2: 37%, IG3: 41%, IG4: 38%            ≥75 J: IG1: 11%, IG2: 8%,</p>	<p><b>OS (Median):</b>            IG1: 34,2 M            IG2: 24,3 M            HR=0,62, 95% KI [0,44; 0,89], p=0,009</p> <p>IG3: 41,3 M            IG4: 28,9 M            HR=0,63, 95% KI [0,39; 1,02], p=0,058</p> <p><b>PFS (Median):</b>            IG1: 10,9 M            IG2: 10,1 M            HR=0,87, 95% KI [0,65; 1,17], p=0,353</p>	<p>“PFS was similar and OS was improved with panitumumab relative to bevacizumab when combined with mFOLFOX6 in patients with WT KRAS exon 2 tumors. Patients with WT RAS tumors seemed to</p>
1	2	3	4	5	6	7													
●	●	●	●	●	●	●													

Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren
	<p><b>IG3: n=88</b> Siehe IG1</p> <p><b>IG4: n=82</b> Siehe IG2</p> <p><b>Follow-up:</b> k.A.</p>	<p>≥20 mm gemäß RECIST</p> <p><b>Aus:</b> Vortherapie des mKRK mit CTx, Anti-EGFR-Therapie oder Bevacizumab, RTx ≤14 T vor Randomisierung und adjuvante Therapie (inkl. Oxaliplatin) ≤52 W vor Randomisierung</p>	<p>IG3: 8%, IG4: 10%</p> <p><b>ECOG Performance Status:</b> 0: IG1: 63%, IG2: 64%, IG3: 60%, IG4: 63% 1: IG1: 37%, IG2: 36%, IG3: 40%, IG4: 35% Unbekannt: IG1: 0, IG2: &lt;1%, IG3: 0, IG4: 1%</p> <p><b>Lokalisation Primärtumor:</b> Kolon: IG1: 68%, IG2: 64%, IG3: 73%, IG4: 70% Rektum: IG1: 32%, IG2: 36%, IG3: 27%, IG4: 30%</p> <p><b>Anzahl Lokalisationen Metastasen:</b> 1: IG1: 37%, IG2: 39%, IG3: 36%, IG4: 40% 2: IG1: 35%, IG2: 34%, IG3: 32%, IG4: 35% ≥3: IG1: 27%, IG2: 26%, IG3: 32%, IG4: 23% Unbekannt: IG1: 0, IG2: &lt;1%, IG3: 0, IG4: 1%</p> <p><b>Nur Lebermetastasen:</b> IG1: 26%, IG2: 27%, IG3: 26%, IG4: 27%</p>	<p>IG3: 13,0 M IG4: 9,5 M HR=0,65, 95% KI [0,44; 0,96], p=0,029</p> <p><b>RR:</b> ORR (CR+PR): IG1: 57,8%, IG2: 53,5%, IG3: 63,6%, IG4: 60,5% CR: IG1: 2%, IG2: &lt;1%, IG3: 2%, IG4: 1% PR: IG1: 56%, IG2: 53%, IG3: 61%, IG4: 59% Stabile Erkrankung: IG1: 32%, IG2: 32%, IG3: 26%, IG4: 27% Progression: IG1: 3%, IG2: 6%, IG3: 1%, IG4: 5% Nicht auswertbar: IG1: 7%, IG2: 8%, IG3: 9%, IG4: 7%</p> <p><b>UE ≥1% (Grad 3/4)<sup>§</sup>:</b> <b>IG1: n=139, IG4: n=139</b> Hauterkrankungen: IG1: 32%, IG2: 1% Übelkeit: IG1: 1%, IG2: &lt;1% Hypomagnesiämie: IG1: 7%, IG2: 0 Verringerter Appetit: IG1: 5%, IG2: 1% Fatigue: IG1: 11%, IG2: 9% Schleimhautentzündung: IG1: 7%, IG2: 1% Stomatitis: IG1: 5%, IG2: &lt;1% Hypokaliämie: IG1: 11%, IG2: 5% Thrombozytopenie: IG1: 1%, IG2: 0 Gewichtsverlust: IG1: 1%, IG2: &lt;1% Paronychie: IG1: 1%, IG2: 0 Dehydration: IG1: 4%, IG2: &lt;1% Dysästhesie: IG1: 0, IG2: 1% Hypokalziämie: IG1: 1%, IG2: 0 Hypertonie: IG1: 0, IG2: 7%</p> <p><b>Dauer der Behandlung (Median):</b> IG1/IG3 Panitumumb: 12 Zyklen IG2/IG4: Bevacizumab 12 Zyklen</p> <p><b>Patienten mit Folgetherapie:</b> Ant-EGFR: IG1: 21%, IG2: 38%, IG3: 22%, IG4: 37% Anti-VEGF: IG1: 40%, IG2: 24%, IG3: 40%, IG4: 33%</p> <p><b>Dauer bis zur Folgetherapie (Median (Spanne)):</b> Anti-EGFR: IG1: 14,1 M (4-34),</p>	<p>experience more clinical benefit with anti-epidermal growth factor receptor therapy.“</p>

Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren
				IG2: 12,0 M (3-24), IG3: 14,7 M (4-34), IG4: 15,4 M (4-24) Anti-VEGF: IG1: 12,5 M (2-38), IG2: 10,6 M (1-35), IG3: 13,0 M (2-38), IG4: 10,6 M (2-35)	
<p>Angaben beziehen sich auf Intention-to-treat-Population, wenn nicht anders angegeben</p> <p>UE nach den „Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute“ kategorisiert wenn nicht anders angegeben (1=leichtes/geringes UE, 2=mäßiges/deutliches UE, 3=starkes/ausgeprägtes UE, 4=lebensbedrohliches UE, 5=Tod)</p> <p>* UE Grad 1/2 und Grad 3/4/5 &lt;1% siehe Tabelle im Anhang</p> <p># Angabe nach eigener Berechnung</p> <p>§ UE jegliches Grad und UE der Subgruppe siehe Tabellen im Anhang</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil, CR: complete response (vollständiges Ansprechen), CTx: Chemotherapie, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, EGFR: epidermal growth factor receptor, FOLFIRI: LV + 5-FU + Irinotecan, FOLFOX: LV + 5-FU + Oxaliplatin, h: Stunde(n), HR: hazard ratio, IG: Interventionsgruppe, IQR: interquartile range (Interquartilsabstand), i.v.: intravenös, J: Jahr(e), KG: Kontrollgruppe, KHK: koronare Herzkrankheit, KI: Konfidenzintervall, KRAS: Kirsten Rat Sarcoma, LE: life expectancy (Lebenserwartung), LV: Leucovorin, M: Monat(e), MI: Myokardinfarkt, min: Minute(n), ORR: objective response rate (objektive Ansprechrage), OR: odds ratio, OS: overall survival (Gesamtüberleben), PFS: progression-free survival (progressionsfreies Überleben), PR: partial response (partiellies Ansprechen), RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RoB: Risk of bias tool der Cochrane Collaboration (2011), RR: response rate (Tumoransprechrage), RTx: Strahlentherapie, T: Tag(e), UE: unerwünschtes Ereignis, VEGF: vascular endothelial growth factor (Endothelwachstumsfaktor), W: Woche(n), w: weiblich</p>					

#### 4.2.10.1 Evidenzbewertung mittels RoB: Anti-EGFR vs. Anti-VEGF 1st-Line Therapie

Tabelle 45: Evidenzbewertung Heinemann et al. 2014

Item		Geringes Risiko für Bias	Hohes Risiko für Bias	Unklares Risiko für Bias	“Zitat”/Kommentar
1	Generierung der Randomisierungssequenz	X			<b>Zitat:</b> “Randomisation was done centrally by fax using permuted blocks of randomly varying size, with stratification according to ECOG performance status (0-1 or 2), number of metastatic sites (one or more than one), white blood cell count (<math>8 \times 10^9</math> cells per L or $\geq 8 \times 10^9</math> cells per L) and alkaline phosphatase concentration (<math>300</math> units per L or \geq 300</math> units per L).”$
2	Verdeckte Gruppenzuteilung	X			<b>Zitat:</b> “Randomisation was done centrally by fax [...]”
3	Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal		X		<b>Zitat:</b> “Neither participants, physicians giving the intervention, the radiologists assessing the outcome, nor the statisticians were masked to group assignment.”
4	Verblindung der Endpunkterhebung		X		<b>Zitat:</b> “Neither participants, physicians giving the intervention, the radiologists assessing the outcome, nor the statisticians were masked to group assignment.”
5	Unvollständige Daten zu Endpunkten	X			<b>Zitat:</b> “The primary analysis of response was done in the intention-to-treat population, defined as all randomized patients with KRAS exon 2 wild-type tumours who received at least one dose of study treatment.”
6	Selektives Berichten zu Endpunkten			X	<b>Kommentar:</b> Ergebnisse zum Endpunkt „depth of remission (maximum percentage

					change in tumour size compared with baseline)“ wird nicht berichtet
7	Andere Ursachen für Bias		X		<p><b>Zitat:</b> “VH has received financial grants to undertake this study and prepare the manuscript from Merck KGaA; honoraria for talks and participation in advisory boards from Merck; and financial grants to undertake clinical studies, honoraria for talks, and participation in advisory boards from Roche, Amgen, and Sanofi. FK has received lecture honoraria from Merck KGaA WS has received lecture honoraria from Merck and honoraria for lectures and advisory board meetings from Roche. AR has received research funding paid to the study team from Merck Serono. MM has received honoraria for lectures or presentations from Merck and Roche. DPM has received research grants and fees from Merck and Roche. TK has received research grants from Roche, Amgen, and Merck Serono; has received honoraria for lectures and speakers’ bureaus from Amgen, Merck Serono, and Roche-Ventana; and owns stock options in Roche and Novartis. AJ has received honoraria for lectures and advisory boards from Merck Serono and Amgen. SS has received personal fees from Merck KGaA, Roche AG, Amgen GmbH, and Sanofi -Aventis.”</p> <p><b>Zitat:</b> “This study was funded by Merck KGaA.”</p>

**Tabelle 46: Evidenzbewertung Schwartzberg et al. 2014**

Item		Geringes Risiko für Bias	Hohes Risiko für Bias	Unklares Risiko für Bias	“Zitat”/Kommentar
1	Generierung der Randomisierungssequenz	X			<b>Zitat:</b> “Patients were randomly assigned at a one-to-one ratio [...]. Random assignment was stratified by prior adjuvant oxaliplatin therapy using permuted blocks (block size of four).“
2	Verdeckte Gruppenzuteilung			X	<b>Kommentar:</b> Keine Angabe
3	Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal		X		<b>Zitat:</b> “This was a phase II, multicenter, open-label, randomized two-arm study [...]”
4	Verblindung der Endpunkterhebung			X	<p><b>Zitat:</b> “The analytic methods were qualified, and the testing laboratory (Transgenomic) was blinded to treatment assignment and patient outcome.“</p> <p><b>Kommentar:</b> Keine weiteren Angaben</p>
5	Unvollständige Daten zu Endpunkten	X			<b>Zitat:</b> “[...] primary analysis intent-to-treat [ITT] set included all randomly assigned patients [...]”
6	Selektives Berichten zu Endpunkten	X			<b>Kommentar:</b> Ergebnisse zu allen Endpunkten berichtet
7	Andere Ursachen für Bias		X		<p><b>Zitat:</b> “Employment or Leadership Position: Hua Yu, Amgen (C); Kelly S. Oliner, Amgen (C); William Y. Go, Amgen (C) Consultant or Advisory Role: Lee S. Schwartzberg, Amgen (C); Fernando Rivera, Amgen (C); Meinolf Karthaus, Amgen (C); Gianpiero Fasola, Amgen (C) Stock Ownership: Hua Yu, Amgen; Kelly S. Oliner, Amgen; William Y. Go, Amgen Honoraria: Lee S. Schwartzberg, Amgen; Fernando Rivera, Amgen, Roche; Meinolf Karthaus, Amgen; Gianpiero Fasola, Roche, Merck Research Funding: Fernando Rivera, Amgen, Roche; J. Randolph Hecht, Amgen.”</p>



## 4.2.11 Anti-EGFR vs. Anti-VEGF 2nd-Line Therapie

Tabelle 47: Anti-EGFR vs. Anti-VEGF 2nd-Line Therapie

Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren														
<b>Irinotecan basierte CTx</b>																			
<p>Hecht et al. 2015</p> <table border="1" data-bbox="76 435 315 523"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td> </tr> <tr> <td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td> </tr> </table>	1	2	3	4	5	6	7	●	●	●	●	●	●	●	<p><b>KRAS-Wildtyp</b>  <b>IG1: n=91</b>            Panitumumab 6 mg/kg 1x alle 2 W + FOLFIRI  <b>IG2: n=91</b>            Bevacizumab 5 mg/kg oder 10 mg/kg 1x alle 2 W + FOLFIRI</p> <p><b>Follow-up:</b>            k.A.</p>	<p><b>Ein:</b>            Alter ≥18 J, ECOG: 0-1, histol./zytolog. gesichertes Adenokarzinom Rektum/Kolon, KRAS-Wildtyp bestätigt, ≥1 unidimensionale Läsion gemäß RECIST, Versagen 1st-Line CTx auf Oxaliplatin-Basis mit Bevacizumab (≥4 Dosen) infolge Progression oder Toxizität</p> <p><b>Aus:</b>            Frühere mKRK-Therapie exklusive von 1st-Line Therapie auf Oxaliplatin-Basis mit Bevacizumab oder RTx ≤14 T vor Randomisierung, andere Studienmedikation ≤30 T vor Randomisierung</p>	<p><b>Geschlecht (w)*:</b>            IG1: 32%, IG2: 36%</p> <p><b>Alter (Median (Spanne)):</b>            IG1: 60 J (27-84), IG2: 60 J (25-80)</p> <p><b>ECOG Performance Status<sup>#</sup></b>            0: IG1: 57%, IG2: 54%            1: IG1: 42%, IG2: 46%</p> <p><b>Lokalisation Primärtumor:</b>            Kolon: IG1: 76%, IG2: 67%            Rektum: IG1: 24%, IG2: 33%</p> <p><b>Anzahl Lokalisation Metastasen:</b>            1: IG1: 34%, IG2: 51%            2: IG1: 32%, IG2: 25%            ≥3: IG1: 33%, IG2: 23%            Fehlend: IG1: 1%, IG2: 0</p>	<p><b>OS (Median):</b>            IG1: 18,0 M            IG2: 21,4 M            HR=1,06, 95% KI [0,75; 1,49], p=0,75</p> <p><b>PFS (Median):</b>            IG1: 7,7 M            IG2: 9,2 M            HR=1,01, 95% KI [0,68; 1,50], p=0,97</p> <p><b>RR:</b>            ORR (CR+PR): IG1: 32%, IG2: 19%            CR: IG1: 1%, IG2: 0            PR: IG1: 31%, IG2: 19%            Stabile Erkrankung: IG1: 40%, IG2: 60%            Progression: IG1: 14%, IG2: 13%            Nicht auswertbar: IG1: 14%, IG2: 7%</p> <p><b>UE (Grad 3/4)<sup>§</sup>:</b>            SUE: IG1: 46%, IG2: 33%            SUE, die zu Studienabbruch führten: IG1: 12%, IG2: 13%            Hauterkrankungen<sup>§</sup>: IG1: 30%, IG2: 2%            Diarrhoe: IG1: 20%, IG2: 9%            Übelkeit: IG1: 7%, IG2: 8%            Hypomagnesiämie: IG1: 13%, IG2: 0            Erbrechen: IG1: 5%, IG2: 4%            Neutropenie: IG1: 23%, IG2: 30%            Hypokaliämie: IG1: 14%, IG2: 5%            Dehydration: IG1: 10%, IG2: 4%            Abdominelle Schmerzen: IG1: 9%, IG2: 10%            Hypotonie: IG1: 5%, IG2: 0            Rückenschmerzen: IG1: 2%, IG2: 3%            Periphere Ödeme: IG1: 1%, IG2: 0            Hyperglykämie: IG1: 3%, IG2: 1%            Paronychia: IG1: 2%, IG2: 0            Pulmonale Embolie: IG1: 9%, IG2: 2%            Tiefe Venenthrombose: IG1: 5%, IG2: 2%            Konjunktivitis: IG1: 1%, IG2: 0            Erhöhte INR: IG1: 5%, IG2: 0</p>	<p>“Panitumumab or bevacizumab with FOLFIRI as second-line treatment had efficacy similar in patients whose disease progressed during oxaliplatin-based chemotherapy with bevacizumab, with expected toxicities. The development of more accurate biomarkers might help caregivers and patients to better choose between therapies for individual patients.”</p>
1	2	3	4	5	6	7													
●	●	●	●	●	●	●													

Autor, Jahr, RoB	Intervention / Kontrolle, Studiendauer	Ein- / Ausschlusskriterien	Patientencharakteristika	Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren
				Hypophosphatämie: IG1: 2%, IG2: 0 Bluthochdruck: IG1: 0, IG2: 4% Proteinurie: IG1: 0, IG2: 1% <b>Anzahl Therapiezyklen (Median (Spanne)):</b> Panitumumab: 8 (1-51) Bevacizumab: 10 (1-38)	
<p>Angaben beziehen sich auf Intention-to-treat-Population, wenn nicht anders angegeben</p> <p>UE nach den „Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute“ kategorisiert wenn nicht anders angegeben (1=leichtes/geringes UE, 2=mäßiges/deutliches UE, 3=starkes/ausgeprägtes UE, 4=lebensbedrohliches UE, 5=Tod)</p> <p>* Angabe nach eigener Berechnung</p> <p># Ein Patient aus IG1 ohne Angabe zu ECOG Performance Status</p> <p>§ UE jeglicher Grad siehe Tabelle im Anhang</p> <p>§ Umfasst verschiedene Erkrankungen der Haut und Unterhaut gemäß MedRA Version 14.1</p> <p>CR: complete response (vollständiges Ansprechen), CTx: Chemotherapie, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, EGFR: epidermal growth factor receptor, HR: hazard ratio, IG: Interventionsgruppe, INR: international normalized ratio, J: Jahr(e), KI: Konfidenzintervall, KRAS: Kirsten Rat Sarcoma, M: Monat(e), MedRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, mKRK: metastasiertes kolorektales Karzinom, ORR: objective response rate (objektive Ansprechrate), OR: odds ratio, OS: overall survival (Gesamtüberleben), PFS: progression-free survival (progressionsfreies Überleben), PR: partial response (partielleres Ansprechen), RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RoB: Risk of bias tool der Cochrane Collaboration (2011), RR: response rate (Tumoransprechrage), RTx: Strahlentherapie, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, T: Tag(e), UE: unerwünschtes Ereignis, VEGF: vascular endothelial growth factor (Endothelwachstumsfaktor), W: Woche(n), w: weiblich</p>					

#### 4.2.11.1 Evidenzbewertung mittels RoB: Anti-EGFR vs. Anti-VEGF 2nd-Line Therapie

Tabelle 48: Evidenzbewertung Hecht et al. 2015

Item		Geringes Risiko für Bias	Hohes Risiko für Bias	Unklares Risiko für Bias	“Zitat”/Kommentar
1	Generierung der Randomisierungssequenz			X	<b>Kommentar:</b> Generierung der Randomisierungssequenz nicht beschrieben
2	Verdeckte Gruppeneinteilung			X	<b>Kommentar:</b> Keine Angabe
3	Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal		X		<b>Zitat:</b> “We report the results of an open-label, randomized phase II study [...]”
4	Verblindung der Endpunkterhebung			X	<b>Kommentar:</b> Keine Angabe
5	Unvollständige Daten zu Endpunkten	X			<b>Zitat:</b> “All randomized patients who received at least 1 dose of study therapy were included.”
6	Selektives Berichten zu Endpunkten	X			<b>Kommentar:</b> Ergebnisse zu allen Endpunkten berichtet
7	Andere Ursachen für Bias		X		<b>Zitat:</b> “When results became available from the 20050181 phase III study that changed the assumption used in the power calculation, 11 the study protocol was further amended to an estimation study because of being inappropriately powered to detect the PFS difference. Therefore, no formal statistical hypothesis was tested, and all estimates of treatment effect are descriptive.”

					<p><b>Zitat:</b> “J. Randolph Hecht has received honoraria from Amgen, Inc, and his institution has received research funding from Amgen, Inc. Allen Cohn has received honoraria from Amgen, Mansoor Saleh has received research funding from Amgen, Inc. Bilal Piperdi is a compensated consultant and advisor and has received honoraria from Amgen, Inc. Ying Tian is a compensated employee and stockholder of Amgen, Inc. William Y. Go was a compensated employee and stockholder of Amgen, Inc.”</p>
--	--	--	--	--	---

## 5 Anhang

### 5.1 Literaturverzeichnis

#### 5.1.1 Methodikteil

1. Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0 (updated March 2011), Oxford. 2011.
2. Buchberger B, von Elm E, Gartlehner G, Huppertz H, Antes G, Wasem J, et al. Assessment of risk of bias in controlled studies. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. 2014;57(12):1432-8.

#### 5.1.2 Eingeschlossene Studien

##### Bevacizumab

3. Bennouna J, Sastre J, Arnold D et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): A randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2013;14(1):29-37.
4. Cao R, Zhang S, Ma D et al. A multi-center randomized phase II clinical study of bevacizumab plus irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment for Chinese patients with metastatic colorectal cancer. *Medical Oncology* 2015;32(1):doi 10.1007/s12032-014-0325-9.
5. Cunningham D, Lang I, Marcuello 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. *The Lancet Oncology* 2013;14(11):1077-85.
6. Díaz-Rubio E, Gómez-España A, Massutí B et al. First-line XELOX plus bevacizumab followed by XELOX plus bevacizumab or single-agent bevacizumab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: the phase III MACRO TTD study. *The Oncologist* 2012;17(1):15-25.
7. Galal KM, Zaghlool K, Fawzy EE et al. Does maintenance after treatment failure have a role in metastatic colon cancer? *Chinese-German Journal of Clinical Oncology* 2009;8(1):24-32.
8. # 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. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25(12):1539-44.
9. Guan ZZ, Xu JM, Luo RC et al. Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy in chinese patients with metastatic colorectal cancer:A randomized phase III artist trial. *Chinese Journal of Cancer* 2011;30(10):682-9.
10. Hegewisch-Becker S, Graeven U, Lerchenmüller et al. 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. *The Lancet Oncology* 2015;16(13):1355-69.
11. Hurwitz H, Fehrenbacher L., Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *New England Journal of Medicine* 2004;350(23):2335-42.
12. Kabbinnar F, Hurwitz H, Fehrenbacher L et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2003;21(1):60-5.
13. Kabbinnar FF, Schulz J, McCleod M et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: Results of a randomized phase II trial. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(16):3697-705.
14. 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). *Annals of Oncology* 2015;26(4):709-14.
15. 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: ML18147 study KRAS subgroup findings. *Annals of Oncology* 2013;24(9):2342-9.
16. Masi G, Salvatore L, Boni L et al. Continuation or reintroduction of bevacizumab beyond progression to first-line therapy in metastatic colorectal cancer: Final results of the randomized BEBYP trial. *Annals of Oncology* 2015;26(4):724-30.
17. 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. *Annals of Oncology* 2015;26(2):1201-7.
18. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: A randomized phase III study. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26(12):2013-9.
19. Simkens LH, 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. *The Lancet* 2015;385(9980):1843-52.

20. # Stathopoulos GP, Batziou C, Trafalis D et al. Treatment of colorectal cancer with and without bevacizumab: a phase III study. *Oncology* 2010;78(5-6):376-81.
21. 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. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28(19):3191-8.

#### **Cetuximab**

22. 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. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27(5):663-71.
23. Bokemeyer C, Köhne CH, Ciardiello F et al. FOLFOX4 plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *European Journal of Cancer* 2015;51(10):1243-52.
24. Borner M, Koeberle D, von Moos R et al. Adding cetuximab to capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: A randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research SAKK. *Annals of Oncology* 2008;19(7):1288-92.
25. Maughan TS, Adams RA, Smith CG et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: Results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *The Lancet* 2011;377:2103-14.
26. Personeni N, Rimassa L, Verusio C et al. FOLFIRI and Cetuximab Every Second Week for First-Line Treatment of KRAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer According to Phosphatase and Tensin Homolog Expression: A Phase II Study. *Clinical Colorectal Cancer* 2015;14(3):162-9.
27. Tveit KM, Guren T, Glimelius B et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *Journal of Clinical Oncology* 2012;30(15):1755-62.
28. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: Updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29(15):2011-19.
29. # Van Cutsem E, Lenz HJ, Köhne CH et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2015;33(7):692-700.
30. Ye LC, Liu TS, Ren L et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *Journal of Clinical Oncology* 2013;31(16):1931-8.

#### **Panitumumab**

31. Douillard JY, Siena S, Cassidy J et al. Randomized, Phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) Versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: The PRIME study. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28(31):4697-705.
32. Douillard JY, Siena S, Cassidy J et al. Final results from PRIME: Randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology* 2014;25(7):1346-55.
33. Peeters M, Price TJ, Cervantes A et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28(31):4706-13.
34. Peeters M, Price TJ, Cervantes A et al. Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI ± panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology* 2014;25(1):107-16.

#### **Aflibercept**

35. Chau I, Joulain F, Iqbal SU et al. A VELOUR post hoc subset analysis: Prognostic groups and treatment outcomes in patients with metastatic colorectal cancer treated with aflibercept and FOLFIRI. *BMC Cancer* 2014;14(1):doi: 10.1186/1471-2407-14-605.
36. Ruff P, Ferry DR, Lakomy R et al. Time course of safety and efficacy of aflibercept in combination with FOLFIRI in patients with metastatic colorectal cancer who progressed on previous oxaliplatin-based therapy. *European Journal of Cancer* 2015;51(1):18-26.
37. Tabernero J, van Cutsem E, Lakomy R et al. Aflibercept versus placebo in combination with fluorouracil, leucovorin and irinotecan in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer: Prespecified subgroup analyses from the VELOUR trial. *European Journal of Cancer* 2014;50(2):320-31.
38. 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. *Journal of Clinical Oncology* 2012;30(28):3499-506.
39. Van Cutsem E, Joulain F, Hoff PM et al. Aflibercept plus FOLFIRI vs. placebo plus FOLFIRI in second-line metastatic colorectal cancer: a post hoc analysis of survival from the phase III VELOUR study subsequent to exclusion of patients who had recurrence during or within 6 months of completing adjuvant oxaliplatin-based therapy. *Targeted Oncology* 2015;doi: 10.1007/s11523-015-0402-9.

#### **Ramucirumab**

40. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL et al. 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. *The Lancet Oncology* 2015;16(5):499-508.

### Regorafenib

41. 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. *The Lancet* 2013;381:303-12.
42. Li J, Qin S, Xu R et al. 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. *The Lancet Oncology* 2015;16(6):619-29.

### Anti-EGFR vs. Anti-VEGF

43. Hecht JR, 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. *Clinical Colorectal Cancer* 2015;14(2):72-80.
44. Heinemann V, Fischer von Weikersthal L, Decker T et al. 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. *The Lancet Oncology* 2014;15(10):1065-75.
45. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M et al. 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. *Journal of Clinical Oncology* 2014;32(21):2240-7.

# Einschluss unabhängig systematischer Recherche (n=3)

### 5.1.3 Ausgeschlossene Studien

Die mit A1 (Duplikat; n=65) ausgeschlossenen Volltexte sind hier nicht aufgeführt, da sie bereits auf Abstractebene ausgeschlossen wurden.

**Tabelle 49: Ausgeschlossene Volltexte**

<b>A2 (Sprache)</b>
Gao GH, Zhou XL, Huang RF et al. Cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. <i>Tumor</i> 2009;29(3):253-8.
O.A. Cetuximab given in combination for patients with colorectal cancer. <i>Health Technology Assessment Database</i> 2006.
<b>A3 (Abstract/Poster ohne Volltext)</b>
Aggarwal S. Systematic review of clinical efficacy and safety outcomes of anti-angiogenic therapies for metastatic colorectal cancer. <i>Value in Health</i> 2011;14(7):A436.
Aggarwal S. Systematic review of clinical efficacy and safety outcomes of anti-vegf therapies for metastatic colorectal cancer. <i>Value in Health</i> 2012;15(4):A210.
Aggarwal S, Segal J. Systematic review of anti-VEGF therapies for metastatic colorectal cancer. <i>Value in Health</i> 2013;16(3):A128.
Allegra CJ, Lakomy R, Tabernero J et al. Effects of prior bevacizumab (B) use on outcomes from the VELOUR study: A phase III study of aflibercept (Afl) and FOLFIRI in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) after failure of an oxaliplatin regimen. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2012;30(15):Suppl.1.
André T, Peeters M, Price T et al. Panitumumab with FOLFIRI vs FOLFIRI alone: A randomised phase 3 study for the second line treatment of patients (PTS) with metastatic colorectal cancer (mCRC). <i>Annals of Oncology</i> 2010;21:Suppl.1:i11-i19.
Aparicio T, Bouche O, Francois E et al. PRODIGE 20: Bevacizumab + chemotherapy (BEV-CT) versus chemotherapy alone (CT) in elderly patients (pts) with untreated metastatic colorectal cancer (mCRC)-A randomized phase II trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2015;33(15): Suppl.1.
Arnold D, Graeven U, Lerchenmuller CA et al. Maintenance strategy with fluoropyrimidines (FP) plus Bevacizumab (Bev), Bev alone, or no treatment, following a standard combination of FP, oxaliplatin (Ox), and Bev as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): A phase III non-inferiority trial (AIO KRK 0207). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2014;32(15):Suppl.1.
Bridgewater J, Falk S, Finch-Jones M et al. A randomised clinical trial of chemotherapy compared to chemotherapy in combination with cetuximab in k-RAS wild type patients with operable metastases from colorectal cancer: The new EPOC study. <i>European Journal of Cancer</i> 2013;49: Suppl.2:572.
Castillo MA, Ubago R, Flores S et al. Safety profile of bevacizumab in metastatic colorectal cancer. <i>Value in Health</i> 2011;14(7):A437.
Chan D, Pavlakakis N, Price TJ et al. Impact of chemotherapy partner on efficacy of targeted therapy in metastatic colorectal cancer (mCRC): A meta-analysis. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2014;32(15):Suppl.1.

Chan D, Pavlakis N, Shapiro J et al. Impact of chemotherapy partner on efficacy of targeted agents in metastatic colorectal cancer (mCRC): Systematic review and meta-analysis. <i>Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology</i> 2014;10:Suppl.8:104.
Chang J, Ngai C, Odom D et al. Effects of regorafenib (REG) therapy on health-related quality of life (HRQoL) in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) in the phase III CONCUR trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2015;33(15):Suppl.1.
Chang J, Odom D, Radder C et al. A post-hoc health-related quality of life (HRQoL) analysis of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) in the phase III CONCUR trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2015;33(3):Suppl.1.
Chau I, Joulain F, Iqbal S et al. Avelour post HOC subset analysis: Prognostic groups and treatment outcomes in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with aflibercept and folfiri. <i>Annals of Oncology</i> 2013;24:Suppl.4:iv91.
Chu E. U.S. Treatment guidelines for metastatic colorectal cancer in the front-line setting: 2010. <i>Annals of Oncology</i> 2010;21:Suppl.9:ix3.
Douillard JY, Tabernero J, Siena S et al. Survival outcomes in patients (pts) with KRAS/NRAS (RAS) wild-type (WT) metastatic colorectal cancer (mCRC) and non-liver-limited disease (non-LLD): Data from the PRIME study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2014;32(15):Suppl1.
Douillard J, Siena S, Cassidy J et al. Randomized phase 3 study of panitumumab with FOLFOX4 compared to FOLFOX4 alone as 1st-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC): The PRIME trial. <i>European Journal of Cancer</i> 2009;7(2-3):Suppl.:6.
Douillard J, Siena S, Cassidy J et al. Randomized phase 3 study of panitumumab (PMAB) with FOLFOX4 compared to FOLFOX4 alone as first line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC): Prime trial. <i>Annals of Oncology</i> 2010;21:Suppl.6:vi18.
Edwards M, Chadda S, Zhao Z et al. A systematic review of treatment guidelines for metastatic colorectal cancer. <i>Value in Health</i> 2011; 14(3):e31-47.
Ferry DR, Won Kim T, Guren TK et al. On-treatment progression-free survival analysis of aflibercept-FOLFIRI treatment within 28 days of progression in metastatic colorectal cancer: Updated efficacy results from the VELOUR study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2013;31(4):A177.
Ferry D, Kim TW, Guren TK et al. On-treatment progression-free survival analysis of ziv-aflibercept/FOLFIRI treatment within 28 days of end of treatment in metastatic colorectal cancer: Updated efficacy results from the VELOUR study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2013;31(15):Suppl.1.
Ferry D, Ruff P, Lakomy R et al. Time course of adverse events in the velour trial. <i>Annals of Oncology</i> 2013;24:Suppl.4:iv36.
Gao GH, Zhou XL, Huang RF et al. Cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. <i>Tumor</i> 2009;29(3):253-8.
Grothey A. Efficacy and safety of regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (mCRC) - Results of the randomized, placebo-controlled, Phase 3 CORRECT trial. <i>Gastrointestinal Cancer Research</i> 2013;6(4):25-26.
Grothey A, Falcone A, Humblet Y et al. Subgroup analysis of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with regorafenib (REG) in the CORRECT trial who had progression-free survival (PFS) longer than 4 months. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2015;33(15):Suppl1.
Grothey A, Sobrero A F, Siena S et al. Time profile of adverse events (AEs) from regorafenib (REG) treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC) in the phase III CORRECT study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2013;31(15):Suppl.1.
Grothey A, Sobrero AF, Siena S et al. Results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (CORRECT) of regorafenib plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) who have progressed after standard therapies. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2012;30(4):Suppl.1.
Grothey A, Tabernero J, Rougier P et al. A randomized, double-blind, phase (Ph) III study of the irinotecan-based chemotherapy FOLFIRI plus ramucirumab (RAM) or placebo (PL) in patients (pts) with metastatic colorectal carcinoma (mCRC) progressive during or following first-line therapy with bevacizumab (BEV), oxaliplatin (OXALI), and a fluoropyrimidine (FP) (RAISE) (NCT01183780). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2012;30(15):Suppl.1.
Hoff PM, Van Hazel G, Cunningham D et al. The consistency of effect of ziv-aflibercept (Z) in the bevacizumab (B) pre-treated subgroup of patients (pts) in the velour trial stratified by first-line progression $\geq$ 9 months (mos) versus $<$ 9 mos. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2014;32(15):Suppl.1.
Hofheinz R, Grothey A, Sobrero AF et al. Results of a phase III randomized, double-blind, placebocontrolled, multicenter trial (CORRECT) of regorafenib plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) who have progressed after standard therapies. <i>Onkologie</i> 2012;35:Suppl.6:255.
Hurwitz H, Tebbutt N, Kabbinavar F et al. Efficacy and safety of bevacizumab in metastatic colorectal cancer:

Overall and subgroup analyses of pooled data from randomized controlled trials. <i>Annals of Oncology</i> 2012;23:Suppl.9:ix189.
Joulain F, Iqbal S, Diamand F et al. Aflibercept versus placebo in combination with folfiri in previously treated metastatic colorectal cancer: Mean overall survival for subgroups from velour. <i>Annals of Oncology</i> 2012;23:Suppl.4:iv26.
Joulain F, Iqbal U, Diamand F et al. Aflibercept/FOLFIRI (AF) vs placebo/FOLFIRI (PF) in metastatic colorectal cancer (MCR): Post-HOC analysis of survival excluding adjuvant (ADJ)-only patients in the velour trial. <i>Annals of Oncology</i> 2012;23:Suppl.9:ix214.
Joulain F, Naoshy S, Chau I et al. Aflibercept + folfiri (AF) versus. Placebo + folfiri (PF) in metastatic colorectal cancer (MCR): Mean overall survival (OS) in a “better responders” patient population of the velour trial. <i>Value in Health</i> 2013;16(7):A397-98.
Joulain F, Van Cutsem E, Iqbal SU et al. Aflibercept versus placebo in combination with FOLFIRI in previously treated metastatic colorectal cancer (mCRC): Mean overall survival (OS) estimation from a phase III trial (VELOUR). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2012;30(15):Suppl.1.
Kabbinavar FF, Hurwitz HI, Tebbutt NC et al. Efficacy and safety of bevacizumab in metastatic colorectal cancer (MCR): First-line analysis of pooled data from randomized controlled trials (RCTS). <i>Annals of Oncology</i> 2012;23:Suppl.9:ix189.
Koeberle D, Betticher DC, Von Moos R et al. Bevacizumab continuation versus no continuation after first-line chemo-bevacizumab therapy in patients with metastatic colorectal cancer: A randomized phase III noninferiority trial (SAKK 41/06). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2013;31(15):Suppl.1.
Koeberle D, Betticher D, Von Moos R et al. Bevacizumab continuation versus no continuation after first-line chemo-bevacizumab therapy in patients with metastatic colorectal cancer: A phase 3 non-inferiority trial. <i>Annals of Oncology</i> 2013;24:Suppl.4:iv22.
Koeberle D, Betticher D, Von Moos R et al. Bevacizumab continuation versus no continuation after first-line chemo-bevacizumab therapy in patients with metastatic colorectal cancer: A randomized phase 3 non-inferiority trial (SAKK 41/06). <i>Onkologie</i> 2013;36:Suppl.7:104.
Macarulla T, Wu J, Phillips L et al. Benefit-risk evaluation of ziv-aflibercept in combination with irinotecan-fluoropyrimidine-based chemotherapy (FOLFIRI) from the VELOUR trial using multicriteria decision analysis (MCDA). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2013;31(15):Suppl.1.
Martin AL, Xu Y, Knopf K et al. Overall survival in metastatic colorectal cancer (MCR) patients receiving 2nd-line therapy: A systematic review. <i>Annals of Oncology</i> 2012;23:Suppl.9:ix203.
Martinelli E, Troiani T, Venturini F et al. Phase III study of regorafenib versus placebo as maintenance therapy in RAS wild type metastatic colorectal cancer (RAVELLO trial). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2015;33(15):Suppl.
Mitchell EP. Aflibercept vs placebo in combination with FOLFIRI after failure of an oxaliplatin-based regimen for metastatic colorectal cancer: North American results of a multinational Phase III trial (EFC10262-VELOUR). <i>Gastrointestinal Cancer Research</i> 2013;6(4):Suppl.1:25.
Mitchell EP, Guarino MJ, Andria ML et al. North American (NA) subgroup results from VELOUR: Ziv-aflibercept versus placebo plus FOLFIRI in mCRC that is resistant to or has progressed after an oxaliplatin-containing regimen. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2013;31(15):Suppl.1.
Passardi A, Scarpi E, Cavanna L et al. Effectiveness of bevacizumab added to gold standard chemotherapy in metastatic colorectal cancer (mCRC): Final results from the Itaca randomized clinical trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2013;31(15):Suppl.1.
Peeters M, Price T, Hotko Y et al. Randomized phase 3 study of panitumumab with FOLFIRI vs FOLFIRI alone as second-line treatment (tx) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). <i>European Journal of Cancer</i> 2009;7(2-3):Suppl.9:10.
Peeters M, Price T, Hotko Y et al. Randomized phase 3 study of panitumumab (PMAB) with FOLFIRI compared to FOLFIRI alone as secondline treatment (TX) for metastatic colorectal cancer (mCRC): Secondary endpoint results. <i>Annals of Oncology</i> 2010;21:Suppl.6:vi15.
Poikoff J, Mitchell EP, Badarinath S et al. Erbitux (Cetuximab) Plus FOLFOX for Colorectal Cancer (EXPLORE): Preliminary efficacy analysis of a randomized phase III trial. <i>Annual Meeting Proceedings of the American Society of Clinical Oncology</i> 2005;23(16):Suppl:3574.
Price T, Peeters M, Strickland A et al. Efficacy of panitumumab plus FOLFIRI versus FOLFIRI alone in patients with wild-type (WT) KRAS metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with prior oxaliplatin or bevacizumab regimens: Results from 20050181. <i>European Journal of Cancer</i> 2011;47:Suppl.1:431-32.
Primrose JN, Falk S, Finch-Jones M et al. A randomized clinical trial of chemotherapy compared to chemotherapy in combination with cetuximab in k-RAS wild-type patients with operable metastases from colorectal cancer: The new EPOC study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2013;31(15):Suppl.1.
Ruff P, Ferry D, Papamichael D et al. Observed benefit of aflibercept in mcr patients ≥65 years old: Results of a prespecified age-based analysis of the velour study. <i>Annals of Oncology</i> 2013;24:Suppl.4:iv18.
Ruff P, Lakomy R, Prausová J et al. Analysis of overall survival and safety during the course of the phase III



<p>VELOUR trial comparing FOLFIRI and ziv-aflibercept or placebo in mCRC patients who progressed on prior oxaliplatin treatment. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2013;31(15):Suppl.1.</p>
<p>Siena S, Cassidy J, Tabernero J et al. Randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 compared with FOLFOX4 alone as first line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC): Results by Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2011;29(15):Suppl.1.</p>
<p>Siena S, Cassidy J, Tabernero J et al. Efficacy and safety by eastern cooperative oncology group (ECOG) performance status (PS) in patients receiving panitumumab (pmab) with FOLFOX4 as 1st-line treatment for wild-type (WT) KRAS metastatic colorectal cancer (mCRC). <i>Annals of Oncology</i> 2011;22:Suppl.5:v24.</p>
<p>Siena S, Douillard JY, Tabernero J et al. Prime study: A randomised phase 3 study of panitumumab with FOLFOX4 versus FOLFOX4 alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC). <i>Annals of Oncology</i> 2010;21:Suppl.1:i13.</p>
<p>Siena S, Grothey A, Sobrero A et al. Effects of regorafenib therapy on health-related quality of life in patients with metastatic colorectal cancer in the phase III CORRECT study. <i>European Journal of Cancer</i> 2013;49:Suppl.2:482.</p>
<p>Sobrero A, Grothey A, Van Cutsem E et al. Phase 3 correct trial of regorafenib in metastatic colorectal cancer (mCRC). <i>Annals of Oncology</i> 2012;23:Suppl.1.</p>
<p>Sun Y, Liu G. Bevacizumab for metastatic colorectal cancer: A literature review on meta-analyses and cost-effectiveness analyses. <i>Value in Health</i> 2014;17(7):A733.</p>
<p>Tabernero J, Lee AC, Obermannova R et al. RAISE: A randomized, double-blind, multicenter phase III study of irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil (FOLFIRI) plus ramucirumab (RAM) or placebo (PBO) in patients (pts) with metastatic colorectal carcinoma (CRC) progressive during or following first-line combination therapy with bevacizumab (bev), oxaliplatin (ox), and a fluoropyrimidine (fp). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2015;33(3):Suppl.1.</p>
<p>Tabernero J, Van Cutsem E, Lakomy R et al. Results from VELOUR, a phase 3 study of aflibercept (A) versus placebo (pbo) in combination with FOLFIRI for the treatment of patients (pt) with previously treated metastatic colorectal cancer (MCRC). <i>European Journal of Cancer</i> 2011;47:Suppl.2:5.</p>
<p>Tebbutt NC, Hurwitz H, Kabbinar F et al. Efficacy and safety of bevacizumab in metastatic colorectal cancer (mCRC): Pooled analysis from randomized controlled trials (RCTs). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2012;30(15):Suppl.1.</p>
<p>Ubago R, Castillo MA, Flores S et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. <i>Value in Health</i> 2011;14(7):Suppl.1.</p> <p>Ubago R, Castillo MA, Flores S et al. Cetuximab for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. <i>Value in Health</i> 2011;14(7):Suppl.1.</p>
<p>Van Cutsem EJD, Grothey A, Sobrero A et al. Phase 3 correct trial of regorafenib in metastatic colorectal cancer (MCRC): Overall survival update. <i>Annals of Oncology</i> 2012;23:Suppl.9:ix10.</p>
<p>Van Cutsem E, Ferry DR, Lakomy R et al. Aflibercept/FOLFIRI vs placebo/FOLFIRI in metastatic colorectal cancer: Post-hoc analysis of survival by prior bevacizumab use subsequent to exclusion of patients who had recurrence during or within 6 months of completing adjuvant oxaliplatin-based therapy. <i>European Journal of Cancer</i> 2013;49:Suppl.2:515-16.</p>
<p>Van Cutsem E, Obermannova R, Bodoky G et al. Subgroup analysis by KRAS status in RAISE: A randomized, double-blind phase III study of irinotecan, folinic acid, and 5-fluorouracil (FOLFIRI) plus ramucirumab or placebo in patients with metastatic colorectal carcinoma progression during or following first-line combination therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine. <i>European Journal of Cancer</i> 2015;51:Suppl.3:365.</p>
<p>Van Cutsem E, Sobrero AF, Siena S et al. Phase III CORRECT trial of regorafenib in metastatic colorectal cancer (mCRC). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2012;30(15):Suppl.1.</p>
<p>Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R et al. Sensitivity analyses of progression-free survival (PFS) of aflibercept-foliri versus placebo-foliri in metastatic colorectal cancer (MCRC): Results from the velour study. <i>Annals of Oncology</i> 2012;23:Suppl.9:ix198-99.</p>
<p>Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R et al. Intravenous (IV) aflibercept versus placebo in combination with irinotecan/5-FU (FOLFIRI) for secondline treatment of metastatic colorectal cancer (MCRC): Results of a multinational phase III trial (EFC10262-velour). <i>Annals of Oncology</i> 2011;22:Suppl.5:v18.</p>
<p>Vogel A, Van Cutsem E, Sobrero A et al. Regorafenib in progressive metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of age subgroups in the phase III CORRECT trial. <i>Onkologie</i> 2013;36:Suppl.7:68.</p>
<p>Xu J, Ye LC, Liu T et al. Long term survival following a randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. <i>European Journal of Surgical Oncology</i> 2014;40(11):53.</p>
<p>Xu J, Ye L, Ren L. et al. A randomized, controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. <i>Annals of Oncology</i> 2012;23:Suppl.9:ix190.</p>
<p>Yamada Y, Yoshino T, Komatsu Y et al. Safety and efficacy of regorafenib in japanese patients with metastatic</p>

colorectal cancer: A subgroup analysis of the phase III correct trial. <i>Annals of Oncology</i> 2013;24:Suppl.9:ix49.
Yamazaki K, Ohtsu A, Yoshino T et al. A randomized, double-blind, phase (PH) III study of folfiri plus ramucirumab (RAM) or placebo (PL) in patients (patients) with metastatic colorectal carcinoma (MCRC) progressed during or following 1st-line therapy with bevacizumab (BEV), oxaliplatin (OXALI), and a fluoropyrimidine (FP) (RAISE) (NCT01183780). <i>Annals of Oncology</i> 2012;23:Suppl.1:xi21.
Ye L, Zhu D, Ren L et al. Tumor response and secondary resectability of colorectal liver metastases following cetuximab with chemotherapy: A randomized, controlled study. <i>Annals of Oncology</i> 2012;23:Suppl.11:xi37.
Yoshino T, Van Cutsem E, Sobrero AF et al. Results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (CORRECT) of regorafenib plus best supportive care (bsc) versus placebo plus bsc in patients with metastatic colorectal cancer (MCRC) who have progressed after standard therapies. <i>Annals of Oncology</i> 2012;23:Suppl.1:xi7.
Zhang J, Cai Y, Hu H et al. Bevacizumab, Aflibercept or Ramucimab combined with chemotherapy as second-line treatment for metastatic colorectal cancer following progression with Bevacizumab in first-line therapy: A systematic review and indirect comparison. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2015;33(15):Suppl.1.
<b>A4 (Volltext nicht beschaffbar)</b>
Arnheim K. First-line treatment in metastatic colorectal carcinoma - Longer total survival due to cetuximab plus FOLFIRI. <i>Zeitschrift für Gastroenterologie</i> 2010;48(4).
Hayes and Inc. Cetuximab (Erbix) for metastatic colorectal cancer. <i>Health Technology Assessment Database</i> 2010.
Ni TG, Guan QL, Wang N et al. Bevacizumab plus chemotherapy as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: a systematic review of the efficacy and safety. <i>Tumor</i> 2010;30(3):232-8.
<b>A5 (unpassendes Studiendesign)</b>
Joulain F, Proskorovsky I, Allegra C et al. Mean overall survival gain with aflibercept plus FOLFIRI vs placebo plus FOLFIRI in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. <i>British Journal of Cancer</i> 2013;109(7):1735-43.
Mishima H, Oba K, Sakamoto J et al. FOLFIRI plus bevacizumab 5 mg/kg versus 10 mg/kg as second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer who have failed first-line bevacizumab plus oxaliplatin-based therapy: A randomized phase III study (EAGLE study). <i>Japanese Journal of Clinical Oncology</i> 2012;42(2):134-8.
Modest DP, Stintzing S, Fischer von Weikersthal L et al. Impact of subsequent therapies on outcome of the FIRE-3/AIO KRK0306 trial: First-line therapy with FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab in patients with KRAS wild-type tumors in metastatic colorectal cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2015;33(32):3718-26.
Nachtnebel A. Regorafenib (Stivarga®) in pts with metastatic colorectal cancer (CRC) who have progressed after standard therapy. <i>Health Technology Assessment Database</i> 2013.
Tyagi P und Chu E. Safety of bevacizumab with fluoropyrimidine-based regimens for first-line treatment of metastatic. <i>Clinical Colorectal Cancer</i> 2006;6(3):189-95.
O.A. Cetuximab (Erbix) in combination with oxaliplatin, leucovorin and fluorouracil for colorectal cancer – adjuvant. <i>Health Technology Assessment Database</i> 2011.
O.A. Regorafenib (Stivarga®). <i>Health Technology Assessment Database</i> 2015.
Whyte S, Pandor A und Stevenson M. Bevacizumab for metastatic colorectal cancer: A NICE single technology appraisal. <i>Pharmacoeconomics</i> 2012;30(12):1119-32.
<b>A6 (unpassende Studienpopulation)</b>
Douillard JY, Oliner KS, Siena S et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. <i>New England Journal of Medicine</i> 2013;369(11):1023-34.
Hurwitz HI, 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 in study of bevacizumab with chemotherapy in previously untreated metastatic colorectal cancer. <i>Oncologist</i> 2009;14(1):22-8.
Snoeren N, Voest EE, Bergman AM et al. A randomized two arm phase III study in patients post radical resection of liver metastases of colorectal cancer to investigate bevacizumab in combination with capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) vs CAPOX alone as adjuvant treatment. <i>BMC Cancer</i> 2010;10: doi: 10.1186/1471-2407-10-545.
Stintzing S, Fischer von Weikersthal L, Decker T et al. 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. <i>Annals of Oncology</i> 2012;23(7):1693-9.
Yoshino T, Komatsu Y, Yamada Y et al. Randomized phase III trial of regorafenib in metastatic colorectal cancer: Analysis of the CORRECT Japanese and non-Japanese subpopulations. <i>Investigational New Drugs</i> 2015;33(3):740-50.
<b>A7 (unpassende Indikation)</b>
–

<b>A8 (unpassende Fragestellung)</b>
Bennett L, Zhao Z, Barber B et al. Health-related quality of life in patients with metastatic colorectal cancer treated with panitumumab in first-or second-line treatment. <i>British Journal of Cancer</i> 2011;105(10):1495-502.
Beretta GD, Petrelli F, Stinco S et al. FOLFIRI + bevacizumab as second-line therapy for metastatic colorectal cancer pretreated with oxaliplatin: A pooled analysis of published trials. <i>Medical Oncology</i> 2013;30(1):doi: 10.1007/s12032-013-0486-y.
Berry SR, Cosby R, Asmis T et al. Continuous versus intermittent chemotherapy strategies in metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. <i>Annals of Oncology</i> 2015;26(3):477-85.
Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E et al. XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results. <i>British Journal of Cancer</i> 2011;105(1):58-64.
Dai F, Shu L, Bian Y et al. Safety of bevacizumab in treating metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis of all randomized clinical trials. <i>Clinical Drug Investigation</i> 2013;33(11):779-88.
Douillard JY, Siena S, Peeters M et al. Impact of early tumour shrinkage and resection on outcomes in patients with wild-type RAS metastatic colorectal cancer. <i>European Journal of Cancer</i> 2015;51(10):1231-42.
Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Results of the TREE study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2008;26(21):3523-9.
Hong YS, Lee J, Kim KP et al. Multicenter phase II study of second-line bevacizumab plus doublet combination chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer progressed after upfront bevacizumab plus doublet combination chemotherapy. <i>Investigational New Drugs</i> 2013;31(1):183-91.
Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: An active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2005;23(15):3502-8.
Iwamoto S, Takahashi T, Tamagawa H et al. FOLFIRI plus bevacizumab as second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer after firstline bevacizumab plus oxaliplatin-based therapy: The randomized phase III EAGLE study. <i>Annals of Oncology</i> 2015;26(7):1427-33.
Kabbinavar FF, Wallace JF, Holmgren E et al. Health-related quality of life impact of bevacizumab when combined with irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin or 5-fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. <i>Oncologist</i> 2008;13(9):1021-9.
Majithia N. und Grothey A. Regorafenib in the treatment of colorectal cancer. <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> 2015;doi: 10.1517/14656566.2016.1118054.
Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M et al. FOLFIRI-bevacizumab as first-line chemotherapy in 3500 patients with advanced colorectal cancer: A pooled analysis of 29 published trials. <i>Clinical Colorectal Cancer</i> 2013;12(3):145-51.
Poulin-Costello M, Azoulay L, van Cutsem E et al. An analysis of the treatment effect of panitumumab on overall survival from a phase 3, randomized, controlled, multicenter trial (20020408) in patients with chemotherapy refractory metastatic colorectal cancer. <i>Targeted Oncology</i> 2013;8(2):127-136
Roqué i Figuls M, Solà I, Martin-Richard M et al. Second-line chemotherapy in advanced and metastatic CRC. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2009;2.
Stiefelhagen P. Updated S3 guidelines on colorectal cancer: Therapy option orients itself to the therapy goal. <i>Arzneimitteltherapie</i> 2009;27(2):64-6.
Wu M, Rivkin A und Pham T. Panitumumab: Human monoclonal antibody against epidermal growth factor receptors for the treatment of metastatic colorectal cancer. <i>Clinical Therapeutics</i> 2008;30(1):14-30.
Zhang D, Ye J, Xu T et al. Treatment related severe and fatal adverse events with cetuximab in colorectal cancer patients: A meta-analysis. <i>Journal of Chemotherapy</i> 2013;25(3):170-5.
Zhu YL, Lou J, Guo J et al. A meta analysis of cetuximab plus oxaliplatin based chemotherapy regimen for metastatic colorectal cancer. <i>Indian Journal of Cancer</i> 2014;51(7):e113-6.
<b>A9 (Mehrfachpublikation ohne wesentliche Zusatzinformation)</b>
–
<b>A10 (Expertenabschluss)</b>
<b>Systematische Reviews/Meta-Analyse</b>
Amuamuta A, Seifu D. Anti-Epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in metastatic colorectal cancer biotherapy: A systematic review. <i>Academic Journal of Cancer Research</i> 2013;6(1):21-28.
Bekaii-Saab T, Wu C. Seeing the forest through the trees: A systematic review of the safety and efficacy of combination chemotherapies used in the treatment of metastatic colorectal cancer. <i>Critical Reviews in Oncology/Hematology</i> 2014;91(1):9-34.
Cao Y, Tan A., Gao F et al. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing chemotherapy plus bevacizumab with chemotherapy alone in metastatic colorectal cancer. <i>International Journal of Colorectal Disease</i> 2009;24(6):677-85.
Chen YX, Yang Q, Kuang JJ et al. Efficacy of adding bevacizumab in the first-line chemotherapy of metastatic

colorectal cancer: Evidence from seven randomized clinical trials. <i>Gastroenterology Research and Practice</i> 2014;Number:594930.
Chuko J, Yeh MK, Chen BJ et al. Efficacy of cetuximab on wild-type and mutant KRAS in colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. <i>Journal of Medical Sciences</i> 2010;30(5):189-98.
Edwards MS, Chadda SD, Zhao Z et al. A systematic review of treatment guidelines for metastatic colorectal cancer. <i>Colorectal Disease</i> 2012;14(2):e31-47.
Hoyle M, Crathorne L, Peters J et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cetuximab (mono- or combination chemotherapy), bevacizumab (combination with non-oxaliplatin chemotherapy) and panitumumab (monotherapy) for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy (review of technology appraisal no. 150 and part review of technology appraisal no. 118): A systematic review and economic model. <i>Health Technology Assessment</i> 2013;17(14):1-144.
Hurwitz HI, Tebbutt NC, Kabbinavar, F et al. Efficacy and safety of bevacizumab in metastatic colorectal cancer: Pooled analysis from seven randomized controlled trials. <i>Oncologist</i> 2013;18(9):1004-12.
Ibrahim EM, Abouelkhair KM. Clinical outcome of panitumumab for metastatic colorectal cancer with wild-type KRAS status: A meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Medical Oncology</i> 2011;28:Suppl.1:310-317.
Kirstein MM, Lange A, Prenzler A et al. Targeted therapies in metastatic colorectal cancer: A systematic review and assessment of currently available data. <i>Oncologist</i> 2014;19(11):1156-68.
Kumachev A, Yan M, Berry S et al. A systematic review and network meta-analysis of biologic agents in the first line setting for advanced colorectal cancer. <i>PLoS ONE</i> 2015;10(10):Number:140187.
Liang RF, Zheng LL. The efficacy and safety of panitumumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis from five randomized controlled trials. <i>Drug Design, Development and Therapy</i> 2015;9:4471-78.
Liu L, Cao Y, Tan A. et al. Cetuximab-based therapy vs noncetuximab therapy in advanced or metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of seven randomized controlled trials. <i>Colorectal Disease</i> 2010;12(5):399-406.
Loupakis F, Bria E, Vaccaro V et al. Magnitude of benefit of the addition of bevacizumab to first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Journal of Experimental and Clinical Cancer Research</i> 2010;29(2):58.
Loupakis F, Cremolini C, Salvatore L et al. Clinical impact of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Meta-analytical estimation and implications for therapeutic strategies. <i>Cancer</i> 2012;118(6):1523-32.
Lv ZC, Ning JY, Chen HB. Efficacy and toxicity of adding cetuximab to chemotherapy in the treatment of metastatic colorectal cancer: a meta-analysis from 12 randomized controlled trials. <i>Tumor Biology</i> 2014;35(12):11741-50.
Macedo LT, da Costa Lima AB, Sasse AD. Addition of bevacizumab to first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis, with emphasis on chemotherapy subgroups. <i>BMC Cancer</i> 2012;12:Number:89.
Nie F, Shen J, Tong JL et al. Meta-analysis: The efficacy and safety of monoclonal antibody targeted to epidermal growth factor receptor in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer. <i>Journal of Digestive Diseases</i> 2009;10(4):247-57.
Pietrantonio F, Cremolini C, Petrelli F et al. First-line anti-EGFR monoclonal antibodies in panRAS wild-type metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. <i>Critical Reviews in Oncology/Hematology</i> 2015;96(1):156-66.
Qi WX, Shen Z, Tang LN et al. Does the addition of targeted biological agents to first-line chemotherapy for advanced colorectal cancer increase complete response? A systematic review and meta-analysis. <i>Colorectal Disease</i> 2014;16(9):300-7.
Segelov E, Chan D, Shapiro J et al. The role of biological therapy in metastatic colorectal cancer after first-line treatment: a meta-analysis of randomised trials. <i>British Journal of Cancer</i> 2014;111(6):1122-31.
Sidhu R, Rong A, Dahlberg S. Evaluation of progression-free survival as a surrogate endpoint for survival in chemotherapy and targeted agent metastatic colorectal cancer trials. <i>Clinical Cancer Research</i> 2013;19(5):969-76.
Song QB, Wang Q, Hu WG. Anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. <i>World Journal of Gastroenterology</i> 2015;21(14):4365-43.
Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A et al. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of randomized, controlled trials. <i>Annals of Oncology</i> 2015;26(1):13-21.
Stein A, Schwenke C, Folprecht G et al. Effect of Application and Intensity of Bevacizumab-based Maintenance After Induction Chemotherapy With Bevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer: A Meta-analysis. <i>Clinical Colorectal Cancer</i> 2015.
Tang NP, Li H, Qiu YL et al. Risk/benefit profile of panitumumab-based therapy in patients with metastatic colorectal cancer: Evidence from five randomized controlled trials. <i>Tumor Biology</i> 2014;35(10):10409-18.

Wang M, Zheng XF, Ruan XJ et al. Efficacy and safety of first-line chemotherapy plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. Chinese Medical Journal 2014;127(3):538-46.
Welch S, Spithoff K, Rumble RB et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for patients with advanced colorectal cancer: A systematic review. Annals of Oncology 2010;21(6):1152-62.
Wen F, Tang R, Sang Y et al. Which is false: Oxaliplatin or fluoropyrimidine? An analysis of patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with first-line epidermal growth factor receptor monoclonal antibody. Cancer Science 2013;104(10):1330-38.
Zhang G, Zhou X, Lin C. Efficacy of chemotherapy plus bevacizumab as first-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis and up-date. International Journal of Clinical and Experimental Medicine 2015;8(1):1434-45.
Zhang L, Ma L, Zhou Q. Overall and KRAS-specific results of combined cetuximab treatment and chemotherapy for metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. International Journal of Colorectal Disease 2011;26(8):1025-33.
Zhou Sw, Huang Yy, Wei Y et al. No Survival Benefit from Adding Cetuximab or Panitumumab to Oxaliplatin-Based Chemotherapy in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer in KRAS Wild Type Patients: A Meta-Analysis. PLoS ONE 2012;7(11):Number:e50925.
Zhou Z, Walsh WV, Bathini VG et al. Anti-VEGF and anti-EGFR monoclonal antibodies in the first-line therapy for metastatic colorectal cancer - a meta-analysis. Current Cancer Therapy Reviews 2011;7(4):282-89.
<b>Leitlinien</b>
Aguilar G, Albiol S, Alcaide J et al. Guidelines for diagnosis, staging and treatment of metastatic colorectal cancer by Grupo Español Multidisciplinar en Cancer Digestivo (GEMCAD). Colorectal Cancer 2015;4(2):97-112.
Aranda E, Aparicio J, Alonso V et al. SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer 2015. Clinical and Translational Oncology 2015;17(12):972-81.
Casado-Saenz E, Feliu J, Gomez-España MA et al. SEOM Clinical guidelines for the treatment of advanced colorectal cancer 2013. Clinical and Translational Oncology 2013;15(12):996-1003.
Engstrom PF. Systemic therapy for advanced or metastatic colorectal cancer: National Comprehensive Cancer Network guidelines for combining anti-vascular endothelial growth factor and anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies with chemotherapy. Pharmacotherapy 2008; 28(11 PART 2):18-22.
Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2014;25:Suppl.3:iii1-iii9.
Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer. International Journal of Clinical Oncology 2012;17(1):1-29.

## 5.2 Abbildungen mit UEs jeglichen Grades

Adverse Events	Control (N = 35)			Bevacizumab					
	All Events		Grade 3/4	5 mg/kg (N = 35)		Grade 3/4	10 mg/kg (N = 32)		Grade 3/4
	No. of Patients	%	No. of Patients	No. of Patients	%	No. of Patients	No. of Patients	%	No. of Patients
Any event	35	100	19	35	100	26	32	100	25
Diarrhea	29	83	13	32	91	10	24	75	10
Leukopenia	1	3	1	4	11	2	1	3	1
Stomatitis	6	17	0	8	23	0	6	19	0
Fever	4	11	0	13	37	0	11	34	1
Headache	5	14	0	11	31	0	12	38	1
Rash	7	20	0	16	46	1	11	34	0
Chills	1	3	0	5	14	0	5	16	0
Abdominal pain	19	54	1	16	46	3	15	47	4
Weight loss	8	23	0	5	14	1	3	9	0
GI hemorrhage	0	0	0	2	6	0	5	16	3
Epistaxis	4	11	0	16	46	0	17	53	0
Hypertension	1	3	0	4	11	3	9	28	8
Infection	7	20	0	14	40	0	8	25	1
Thrombotic events	3	9	1	9	26	5	4	13	2

Abbildung 4: UE Kabbinar et al. 2003

Adverse Event	% of Patients	
	FU/LV/Placebo (n = 104)	FU/LV/Bevacizumab (n = 100)
Any grade 3 or 4 adverse event	71	87
Adverse event leading to study discontinuation	12	10
Adverse event leading to death	7	4
All-cause mortality at 60 days	14	5
Diarrhea (grade 3 or 4)	40	39
Leukopenia (grade 3 or 4)	7	5
Hypertension (any)	5	32
Hypertension (grade 3)*	3	16
Thrombotic events (any)	18	18
Deep thrombophlebitis	9	6
Pulmonary embolus	2	3
Arterial thrombotic event (any)	5	10
Bleeding (grade 3 or 4)	3	5
Proteinuria (any)	19	38
Grade 2	4	7
Grade 3	0	1
Gastrointestinal perforation	0	2

Abbreviation: FU/LV, fluorouracil/leucovorin.  
\*No grade 4 hypertension events were reported.

Abbildung 5: UE Kabbinar et al. 2005

	Bevacizumab plus capecitabine (n=134)				Capecitabine (n=136)			
	All grades	Grade 3	Grade 4	Grade 5	All grades	Grade 3	Grade 4	Grade 5
<b>Selected adverse events of special interest for bevacizumab</b>								
Bleeding/haemorrhage	34 (25%)	0	0	0	9 (7%)	0	0	1 (1%)
Hypertension	26 (19%)	3 (2%)	0	0	7 (5%)	2 (1%)	0	0
Venous thromboembolic events	16 (12%)	3 (2%)	7 (5%)	1 (1%)	7 (5%)	4 (3%)	2 (1%)	0
Proteinuria	10 (7%)	2 (1%)	0	0	1 (1%)	0	0	0
Arterial thromboembolic events	6 (4%)	2 (1%)	1 (1%)	2 (1%)	3 (2%)	1 (1%)	0	0
Wound-healing complications	2 (1%)	0	0	0	0	0	0	0
Pulmonary haemorrhage or haemoptysis	1 (1%)	0	0	0	1 (1%)	1 (1%)	0	0
Congestive heart failure	0	0	0	0	1 (1%)	0	0	1 (1%)
Fistulae	1 (1%)	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal perforation	1 (1%)	0	0	0	0	0	0	0
Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Selected adverse events of special interest for chemotherapy*</b>								
Hand-foot syndrome	66 (49%)	21 (16%)	0	0	54 (40%)	9 (7%)	0	0
Diarrhoea	54 (40%)	8 (6%)	1 (1%)	0	48 (35%)	7 (5%)	2 (1%)	0
Asthenia	30 (22%)	6 (4%)	1 (1%)	0	22 (16%)	4 (3%)	1 (1%)	0
Fatigue	32 (24%)	4 (3%)	1 (1%)	0	37 (27%)	1 (1%)	0	0
Nausea	32 (24%)	1 (1%)	0	0	37 (27%)	0	0	0
Vomiting	28 (21%)	3 (2%)	0	0	16 (12%)	2 (1%)	0	0
Stomatitis	20 (15%)	0	0	0	11 (8%)	1 (1%)	0	0
Neutropenia	7 (5%)	0	1 (1%)	0	2 (1%)	1 (1%)	0	0

Data are n (%). Adverse events were graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0. \*Only adverse events that occurred in at least 5% of patients in the bevacizumab plus capecitabine group are shown.

**Table 4: Selected adverse events of special interest for bevacizumab and chemotherapy**

Abbildung 6: UE Cunningham et al. 2013

**Table 2.** Hematologic and Nonhematologic Adverse Events

Adverse Event by Treatment	% of Patients by Treatment Group and Adverse Event Grade					
	Capecitabine (n = 156)		CB (n = 157)		CBM (n = 158)	
	All Grades	Grades 3-5	All Grades	Grades 3-5	All Grades	Grades 3-5
<b>Capecitabine</b>						
Diarrhea	62	11	65	17	71	16
Hand-foot syndrome*	65	16	77†	26	78†	28
Stomatitis	26	2.6	48	1.3	53	3.8
Vomiting	31	5.1	38	5.1	40	4.4
Nausea	54	5.8	67	5.1	70	5.7
Fatigue	74	9.6	78	9.6	85	13
Febrile neutropenia	1.9	1.9	2.5	2.5	1.9	1.9
Infection, no neutropenia	29	8.3	36	10	36	11
Neutropenia, no infection	10	1.3	12	0.0	21	1.9
High bilirubin	7.7	2.6	6.4	0.6	7.0	1.3
<b>Bevacizumab</b>						
Proteinuria*	12	0.6	31	3.2	47†	6.3
Hypertension*	12	0.6	29	3.8	25†	6.3
Venous thrombosis or embolism	10	7.1	10	8.9	11	10
Arterial thromboembolism	0.0	0.0	4.5†	3.2	4.4†	4.4
Bowel perforation	0.6	0.6	1.9	1.9	0.6	0.6
Hemorrhage	12	2.6	12	1.3	20	5.1
<b>Mitomycin</b>						
Thrombocytopenia	9.6	0.0	15	0.0	44†	4.4
Hemolytic uremic syndrome	0.0	0.0	0.0	0.0	1.3	1.3

NOTE. Adverse events graded according to National Cancer Institute Common Terminology Criteria of Adverse Events, version 3.0.  
Abbreviations: CB, capecitabine + bevacizumab; CBM, capecitabine + bevacizumab + mitomycin.  
\*When adjusted for treatment duration, differences were no longer significant (all  $P > .05$ ).  
†Grades 3 to 4 were significantly higher compared with capecitabine (unadjusted for duration of treatment; all  $P < .03$ ).

Abbildung 7: UE Tebbutt et al. 2010



**Table 4. Selected Adverse Events.\***

Adverse Event	IFL plus Placebo (N=397)	IFL plus Bevacizumab (N=393)
	<i>percent</i>	
Any grade 3 or 4 adverse event	74.0	84.9†
Adverse event leading to hospitalization	39.6	44.9
Adverse event leading to discontinuation of treatment	7.1	8.4
Adverse event leading to death	2.8	2.6
Death within 60 days	4.9	3.0
Grade 3 or 4 leukopenia	31.1	37.0
Grade 3 or 4 diarrhea	24.7	32.4
Hypertension		
Any	8.3	22.4†
Grade 3	2.3	11.0†
Any thrombotic event	16.2	19.4
Deep thrombophlebitis	6.3	8.9
Pulmonary embolus	5.1	3.6
Grade 3 or 4 bleeding	2.5	3.1
Proteinuria		
Any	21.7	26.5
Grade 2	5.8	3.1
Grade 3	0.8	0.8
Gastrointestinal perforation	0.0	1.5

\* Data were not adjusted for differences in the median duration of therapy between the group given irinotecan, fluorouracil, and leucovorin (IFL) plus placebo and the group given IFL plus bevacizumab (27.6 weeks vs. 40.4 weeks).

† P<0.01. Only patients who received at least one study-drug treatment are included.

Abbildung 8: UE Hurwitz et al. 2004

**Table 4.** Selected Adverse Events (safety population)

Adverse Event	Placebo + FOLFOX-4 or XELOX		Bevacizumab + FOLFOX-4 or XELOX	
	No.	%	No.	%
No. of patients	675		694	
Events leading to treatment discontinuation				
Any	141	21	207	30
Grade 3/4	101	15	145	21
Adverse events of special interest to bevacizumab				
Grade 3/4				
Any adverse event	505	75	555	80
Adverse events of special interest to bevacizumab				
Venous thromboembolic events	33	5	54	8
Hypertension	8	1	26	4
Bleeding	8	1	13	2
Arterial thromboembolic events*	7	1	12	2
Gastrointestinal perforations	2	< 1	4	< 1
Wound healing complications	2	< 1	1	< 1
Fistula/intra-abdominal abscess	—	—	6	1
Proteinuria	—	—	4	< 1

Abbreviations: FOLFOX-4, infused fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin; XELOX, capecitabine and oxaliplatin.  
\*Also includes ischemic cardiac events.

Abbildung 9: UE Saltz et al. 2008

	CT (n=92)		CT + BV (n=91)	
	$\Delta$ xx G	G 3-4	$\Delta$ xx G	G 3-4
Vomiting	32%	2%	31%	2%
Diarrhea	44%	6%	51%	7%
Stomatitis	36%	1%	41%	3%
Neutropenia	53%	30%	50%	26%
Febile Neutropenia		3%		5%
Thrombocytopenia	39%	2%	38%	1%
Neurotoxicity	51%	6%	48%	9%
Hypertension	5%	1%	27%	2%
Bleeding	2%	0%	21%	0%
Venous thrombosis	3%	3%	2%	1%
Arterial thrombosis	0%	0%	1%	1%
GI perforation	0%	0%	0%	0%
Proteinuria	0%	0%	31%	5%
Ematuria	0%	0%	7%	1%

**Table S2. Rate of chemotherapy- and bevacizumab-related toxicities according to CTCAE version3.0.**

Abbreviations: CT, chemotherapy; BV, bevacizumab; G, grade; GI, gastrointestinal; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Abbildung 10: UE Masi et al. 2015

	Fluoropyrimidine plus bevacizumab (n=158)			Bevacizumab (n=156)			No treatment (n=158)		
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4
Sensory neuropathy	49 (31%)	21 (13%)	0	91 (58%)	22 (14%)	0	100 (63%)	12 (8%)	0
Diarrhoea	23 (15%)	3 (2%)	0	17 (11%)	0	0	12 (8%)	0	0
Hand-foot skin reaction	14 (9%)	4 (3%)	0	8 (5%)	1 (1%)	0	8 (5%)	1 (1%)	0
Hypertension	16 (10%)	5 (3%)	0	25 (16%)	2 (1%)	1 (1%)	13 (8%)	2 (1%)	0
Fatigue	39 (25%)	5 (3%)	0	25 (16%)	2 (1%)	1 (1%)	31 (20%)	0	0
Thrombosis	2 (1%)	2 (1%)	1 (1%)	1 (1%)	1 (1%)	0	1 (1%)	2 (1%)	0
Bleeding	13 (8%)	0	0	14 (9%)	0	0	10 (6%)	1 (1%)	0
Gastrointestinal perforation	0	1 (1%)	0	0	0	0	0	0	0
Neutropenia	3 (2%)	2 (1%)	1 (1%)	5 (3%)	3 (2%)	1 (1%)	1 (1%)	1 (1%)	0
Any infection	19 (12%)	2 (1%)	0	15 (10%)	3 (2%)	0	4 (3%)	2 (1%)	0
Nausea	20 (13%)	1 (1%)	0	14 (9%)	1 (1%)	0	13 (8%)	0	0
Vomiting	7 (4%)	0	0	4 (3%)	0	0	3 (2%)	0	0
Hair loss, alopecia	13 (8%)	0	0	15 (10%)	0	0	12 (8%)	0	0

Data are n (%). Two patients (one in the fluoropyrimidine plus bevacizumab group, and one in the no treatment group) died of infection while on study.

**Table 4: Adverse events relevant to treatment during maintenance**

Abbildung 11: UE Hegewisch-Becker et al. 2012

**Table 2. Pre-specified adverse events associated with bevacizumab (CTCAE 3.0)**

Patients (%)	Bevacizumab continuation (n = 131)			No bevacizumab continuation (n = 131)		
	Grade 1-2	Grade 3-4	Grade 5	Grade 1-2	Grade 3-4	Grade 5
Haemorrhage	5	—	—	1	—	—
Hypertension	15	6	—	3	1	—
Proteinuria	15	—	—	1	—	—
Thrombosis	—	2	—	—	—	—
GI perforation	—	—	—	—	—	—

Abbildung 12: UE Koeberle et al. 2015

**Table 3. Adverse Events**

Adverse Event	Any Grade (%)			Grades 3 to 4 (%)		
	Arm A	Arm B	Arm C	Arm A	Arm B	Arm C
Anemia	68	63	69	1	1	2
Leukocytopenia	60	53	56	21	14	17
Neutropenia	76	70	65	47	46	49
Thrombocytopenia	74	59	62	3	4	2
Diarrhea	56	69	67	10	17	16
Sensory neuropathy	92	90	91	22	16	14
Motor neuropathy	29	32	34	10	7	5
Nail disorder	13	43	47	1	3	6
Skin/rash	31	94	96	1	22	29
Hypersensitivity/allergic reaction	15	21	22	3	7	6
Fatigue	82	89	89	10	16	11
Nausea	73	64	71	3	4	5
Vomiting	32	34	35	0	3	2
Stomatitis	38	54	53	1	2	2
Fever in absence of infection	16	23	21	1	2	3
Febrile neutropenia	11	13	10	9	13	11
Infection without neutropenia	24	41	47	5	7	10

Abbildung 13: UE Tveit et al. 2010

Table 2. Worst toxicity per patient

	CAPOX (n = 37)		CAPOX + Cetuximab (n = 37)	
	% grade 1/2	% grade 3/4	% grade 1/2	% grade 3/4
	Nausea	46	3	51
Vomiting	24	3	24	5
Mucositis/stomatitis	19	3	14	8
Diarrhea	41	16	32	22
Anorexia	32	–	43	5
Febrile neutropenia	–	–	–	–
Fever	16	3	19	–
Fatigue	51	3	51	14
Skin rash	5	–	57	8
Alopecia	5	–	5	–
Hand-foot syndrome	24	5	32	3
Nail changes	–	–	3	–
Rash	3	–	32	8
Skin	8	–	78	16
Allergic reaction	3	–	–	3
Oxaliplatin-related peripheral neuropathy	73	3	86	3
Anemia	86	3	68	–
Leucopenia	30	3	32	–
Neutropenia	30	3	22	–
Thrombocytopenia	57	11	62	3

Abbildung 14: UE Borner et al. 2008

**Table 3.** Summary of the Most Frequent Adverse Events (incidence  $\geq$  20% or  $\geq$  5% higher in aflibercept arm), Other Anti-VEGF-Associated Events, and Most Frequent Biologic Abnormalities: Safety Population

Adverse Event*	Placebo/FOLFIRI (n = 605)			Aflibercept/FOLFIRI (n = 611)		
	All Grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)	All Grades (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
Any	97.9	45.1	17.4	99.2	62.0	21.4
Diarrhea (PT)	56.5	7.6	0.2	69.2	19.0	0.3
Asthenic conditions (HLT)	50.2	10.4	0.2	60.4	16.0	0.8
Stomatitis and ulceration (HLT)	34.9	5.0	—	54.8	13.6	0.2
Nausea (PT)	54	3.0	—	53.4	1.8	—
Infections and infestations (SOC)	32.7	6.1	0.8	46.2	11.0	1.3
Hypertension	10.7	1.5	—	41.4	19.1	0.2
Hemorrhage	19	1.7	—	37.8	2.8	0.2
Epistaxis	7.4	—	—	27.7	0.2	—
GI and abdominal pains (HLT)	29.1	3.1	0.2	34	5.1	0.3
Vomiting (PT)	33.4	3.5	—	32.9	2.6	0.2
Decreased appetite (PT)	23.8	1.7	0.2	31.9	3.4	—
Weight decreased	14.4	0.8	—	31.9	2.6	—
Alopecia (PT)	30.1	—	—	26.8	—	—
Dysphonia (PT)	3.3	—	—	25.4	0.5	—
Constipation (PT)	24.6	1.0	—	22.4	0.8	—
Headache (PT)	8.8	0.3	—	22.3	1.6	—
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	4.3	0.5	—	11.0	2.8	—
Other anti-VEGF-associated events						
Arterial thromboembolic event	1.5	0.5	—	2.6	0.8	1.0
Venous thromboembolic event	7.3	2.6	3.6	9.3	3.1	4.7
Fistula from GI origin	0.3	0.2	—	1.1	0.3	—
Fistula from other than GI origin	0.2	—	—	0.3	—	—
GI perforation	0.5	0.2	0.2	0.5	0.2	0.3
Biologic abnormalities						
Hematologic						
Anemia	91.1	3.5	0.8	82.3	3.3	0.5
Neutropenia	56.3	19.1	10.4	67.8	23.1	13.6
Neutropenic complications	3.0	1.7	1.2	6.5	4.4	1.3
Thrombocytopenia	33.8	0.8	0.8	47.4	1.7	1.7
Nonhematologic						
Proteinuria	40.7	1.2	—	62.2	7.5	0.3
ALT increased	37.1	2.2	—	47.3	2.5	0.2

Abbreviations: FOLFIRI, infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan; HLT, high-level term; PT, preferred term; SOC, system organ class; VEGF, vascular endothelial growth factor.

\*Grades were determined according to National Cancer Institute Common Terminology Criteria of Adverse Events, version 3.0.

**Abbildung 15: UE van Cutsem et al. 2012**

	Ramucirumab group				Placebo group			
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
<b>Non-haematological</b>								
Diarrhoea	159 (49%)	53 (10%)	4 (1%)	0	220 (42%)	44 (8%)	7 (1%)	0
Fatigue*	244 (46%)	61 (12%)	0	0	234 (44%)	41 (8%)	0	0
Nausea	249 (47%)	13 (3%)	0	0	257 (49%)	14 (3%)	0	0
Decreased appetite	185 (35%)	12 (2%)	1 (<1%)	0	134 (25%)	10 (2%)	0	0
Stomatitis	143 (27%)	20 (4%)	0	0	98 (19%)	11 (2%)	1 (<1%)	0
Alopecia	155 (29%)	NA	NA	NA	165 (31%)	NA	NA	NA
Vomiting	139 (26%)	14 (3%)	1 (<1%)	0	131 (25%)	13 (3%)	0	0
Constipation	146 (28%)	5 (1%)	0	0	112 (21%)	7 (1%)	1 (<1%)	0
Abdominal pain*	122 (23%)	18 (3%)	0	0	120 (18%)	19 (4%)	0	0
Peripheral oedema	107 (20%)	1 (<1%)	0	0	48 (9%)	0	0	0
Mucosal inflammation	78 (15%)	13 (3%)	1 (<1%)	0	43 (8%)	9 (2%)	0	0
Pyrexia	78 (15%)	2 (<1%)	0	0	55 (10%)	1 (<1%)	0	0
Headache	75 (14%)	3 (1%)	0	0	41 (8%)	0	0	0
Weight decreased	67 (13%)	2 (<1%)	0	0	40 (8%)	0	0	0
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	62 (12%)	6 (1%)	0	0	27 (5%)	2 (<1%)	0	0
Cough	66 (13%)	0	0	0	40 (8%)	2 (<1%)	0	0
Neuropathy*	54 (10%)	5 (1%)	0	0	59 (11%)	2 (<1%)	0	0
Rash*	57 (11%)	0	0	0	50 (10%)	3 (1%)	0	0
Dyspnoea	49 (9%)	3 (1%)	1 (<1%)	0	42 (8%)	6 (1%)	0	0
<b>Haematological</b>								
Neutropenia*	108 (20%)	149 (28%)	54 (10%)	0	118 (22%)	77 (15%)	46 (9%)	0
Thrombocytopenia*	134 (25%)	15 (3%)	1 (<1%)	0	68 (13%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0
Anaemia*	78 (15%)	8 (2%)	0	0	91 (17%)	19 (4%)	0	0
Leukopenia*	55 (10%)	13 (3%)	1 (<1%)	0	50 (10%)	13 (3%)	1 (<1%)	0
Febrile neutropenia	1 (<1%)	11 (2%)	7 (1%)	0	1 (<1%)	11 (2%)	2 (<1%)	0
<b>Special interest</b>								
Bleeding/haemorrhage events	219 (41%)	9 (2%)	1 (<1%)	3 (0-6%)	111 (21%)	4 (1%)	4 (1%)	1 (<1%)
Epistaxis	177 (34%)	0	0	0	79 (15%)	0	0	0
Gastrointestinal haemorrhage*	55 (10%)	6 (1%)	1 (<1%)	3 (0-6%)	30 (6%)	3 (1%)	2 (<1%)	1 (<1%)
Hypertension*	79 (15%)	58 (11%)	1 (<1%)	0	30 (6%)	15 (3%)	0	0
Proteinuria*	74 (14%)	15 (3%)	1 (<1%)	0	23 (4%)	1 (<1%)	0	0
Liver injury or liver failure	35 (7%)	20 (4%)	5 (1%)	1 (0-2%)	29 (6%)	15 (3%)	5 (1%)	1 (<1%)
Venous thromboembolic*	22 (5%)	18 (3%)	4 (1%)	0	23 (4%)	11 (2%)	0	0
Infusion-related reaction*	27 (5%)	4 (1%)	0	0	14 (3%)	2 (<1%)	0	0
Renal failure*	11 (2%)	6 (1%)	1 (<1%)	0	13 (3%)	5 (1%)	0	0
Gastrointestinal perforation*	0	2 (<1%)	3 (1%)	4 (1%)	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0
Arterial thromboembolic*	4 (1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	7 (1%)	0	1 (<1%)	5 (1%)
Congestive heart failure*	0	3 (1%)	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	2 (<1%)

NA=not applicable. \*Consolidated category comprising synonymous Medical Dictionary for Regulatory Activities preferred terms or adverse event of special interest grouping (appendix).

**Table 2: Treatment-emergent adverse events occurring in ≥10% patients, or of special interest, irrespective of cause**

Abbildung 16: UE Taberbero et al. 2015

	Regorafenib (N=500)			Placebo (N=253)		
	Any grade	Grade 3	Grade 4	Any grade	Grade 3	Grade 4
Any event	465 (93%)	253 (51%)	17 (3%)	154 (61%)	31 (12%)	4 (2%)
Clinical adverse event						
Fatigue	237 (47%)	46 (9%)	2 (<1%)	71 (28%)	12 (5%)	1 (<1%)
Hand-foot skin reaction	233 (47%)	83 (17%)	0	19 (8%)	1 (<1%)	0
Diarrhoea	169 (34%)	35 (7%)	1 (<1%)	21 (8%)	2 (1%)	0
Anorexia	152 (30%)	16 (3%)	0	39 (15%)	7 (3%)	0
Voice changes	147 (29%)	1 (<1%)	0	14 (6%)	0	0
Hypertension	139 (28%)	36 (7%)	0	15 (6%)	2 (1%)	0
Oral mucositis	136 (27%)	15 (3%)	0	9 (4%)	0	0
Rash or desquamation	130 (26%)	29 (6%)	0	10 (4%)	0	0
Nausea	72 (14%)	2 (<1%)	0	28 (11%)	0	0
Weight loss	69 (14%)	0	0	6 (2%)	0	0
Fever	52 (10%)	4 (1%)	0	7 (3%)	0	0
Constipation	42 (8%)	0	0	12 (5%)	0	0
Dry skin	39 (8%)	0	0	7 (3%)	0	0
Alopecia	36 (7%)	0	0	1 (<1%)	0	0
Taste alteration	35 (7%)	0	0	5 (2%)	0	0
Vomiting	38 (8%)	3 (1%)	0	13 (5%)	0	0
Sensory neuropathy	34 (7%)	2 (<1%)	0	9 (4%)	0	0
Nose bleed	36 (7%)	0	0	5 (2%)	0	0
Dyspnoea	28 (6%)	1 (<1%)	0	4 (2%)	0	0
Muscle pain	28 (6%)	2 (<1%)	0	7 (3%)	1 (<1%)	0
Headache	26 (5%)	3 (1%)	0	8 (3%)	0	0
Pain, abdomen	25 (5%)	1 (<1%)	0	10 (4%)	0	0
Laboratory abnormalities						
Thrombocytopenia	63 (13%)	13 (3%)	1 (<1%)	5 (2%)	1 (<1%)	0
Hyperbilirubinaemia	45 (9%)	10 (2%)	0	4 (2%)	2 (1%)	0
Proteinuria	35 (7%)	7 (1%)	0	4 (2%)	1 (<1%)	0
Anaemia	33 (7%)	12 (2%)	2 (<1%)	6 (2%)	0	0
Hypophosphataemia	25 (5%)	19 (4%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0

Data are n (%). \*The appendix provides a detailed breakdown of all adverse events by National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 3.0) category or term and worst grade.

**Table 2: Treatment-related adverse events occurring in ≥5% of patients in either group from start of treatment to 30 days after end of treatment (safety population)\***

Abbildung 17: UE Grothey et al. 2013



	Regorafenib group (n=136)				Placebo group (n=68)			
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Any event*	58 (43%)	67 (49%)	5 (4%)	2 (1%)	21 (31%)	9 (13%)	1 (1%)	0
Hand-foot skin reaction	78 (57%)	22 (16%)	NA	NA	3 (4%)	0	NA	NA
Hyperbilirubinaemia	41 (30%)	6 (4%)	3 (2%)	NA	4 (6%)	1 (1%)	0	NA
Alanine aminotransferase concentration increased	23 (17%)	9 (7%)	0	NA	5 (7%)	0	0	NA
Aspartate aminotransferase concentration increased	24 (18%)	7 (5%)	1 (1%)	NA	6 (9%)	0	0	NA
Hypertension	16 (12%)	15 (11%)	0	0	1 (1%)	2 (3%)	0	0
Hoarseness	27 (20%)	1 (1%)	NA	NA	0	0	NA	NA
Diarrhoea	23 (17%)	1 (1%)	0	0	1 (1%)	1 (1%)	0	0
Fatigue	19 (14%)	4 (3%)	NA	NA	4 (6%)	1 (1%)	NA	NA
Thrombocytopenia	9 (7%)	3 (2%)	1 (1%)	NA	1 (1%)	0	0	NA
Hypophosphataemia	4 (3%)	9 (7%)	0	0	0	0	0	0
Proteinuria	11 (8%)	2 (1%)	NA	NA	0	1 (1%)	NA	NA
Maculopapular rash	6 (4%)	6 (4%)	NA	NA	1 (1%)	0	NA	NA
Leucopenia	8 (6%)	3 (2%)	0	NA	0	0	0	NA
Anorexia	9 (7%)	1 (1%)	0	0	3 (4%)	0	0	0
Lipase concentration increased	3 (2%)	6 (4%)	0	NA	3 (4%)	1 (1%)	0	NA
Neutropenia	4 (3%)	3 (2%)	0	NA	0	0	0	NA
Myalgia	6 (4%)	1 (1%)	NA	NA	0	0	NA	NA
Abdominal pain	5 (4%)	1 (1%)	NA	NA	3 (4%)	0	NA	NA
Anaemia	3 (2%)	1 (1%)	1 (1%)	0	0	0	0	0
Other investigations†	3 (2%)	1 (1%)	0	0	0	0	0	0
Other skin and subcutaneous tissue disorders	3 (2%)	1 (1%)	0	0	1 (1%)	0	0	0
Alkaline phosphatase concentration increased	3 (2%)	0	0	NA	0	1 (1%)	0	NA
Hypoalbuminaemia	2 (1%)	1 (1%)	0	0	0	0	0	0
Hypokalaemia	2 (1%)	1 (1%)	0	0	0	0	0	0
Visceral arterial ischaemia	0	1 (1%)	0	0	0	0	0	0
γ glutamyl transferase concentration increased	1 (1%)	1 (1%)	0	NA	0	0	0	NA
Pharyngitis	1 (1%)	1 (1%)	0	0	0	0	0	0
Atrial fibrillation	1 (1%)	0	0	0	0	0	1 (1%)	0
Cardiac arrest	NA	NA	0	1 (1%)	NA	NA	0	0
Oesophageal varices haemorrhage	0	1 (1%)	0	0	0	0	0	0
Death not otherwise specified	NA	NA	NA	1 (1%)	NA	NA	NA	0
Serum amylase concentration increased	1 (1%)	0	0	NA	0	1 (1%)	0	NA
Wound infection	0	1 (1%)	0	0	0	0	0	0
Flank pain	0	1 (1%)	NA	NA	0	0	NA	NA
Vaginal fistula	0	1 (1%)	0	0	0	0	0	0
Conduction disorder	0	0	0	0	0	1 (1%)	0	0
Heart failure	0	0	0	0	0	0	1 (1%)	0
Acute kidney injury	0	0	0	0	0	0	1 (1%)	0
Other vascular disorders	0	0	0	0	0	1 (1%)	0	0

Data are n (%). Data in each column show the number of patients experiencing that grade as their worst severity of the relevant adverse event. NA=not applicable. \*For patients with more than one adverse event, only the highest grade of the most severe event is shown. †Laboratory or diagnostic tests or clinical assessments.

**Table 2: Drug-related adverse events occurring at any grade in at least 10% of patients, or at grade 3 or higher in any patients in either group, from the start of treatment to 30 days after the end of treatment (safety population)**

Abbildung 18: UE Li et al. 2015

	FOLFIRI plus cetuximab (n=297)				FOLFIRI plus bevacizumab (n=295)			
	Grades 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grades 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Haematotoxicity*	188 (63%)	62 (21%)	11 (4%)	0	205 (69%)	47 (16%)	14 (5%)	1 (<1%)
Skin reaction†‡	181 (61%)	72 (24%)	5 (2%)	0	125 (42%)	6 (2%)	0	0
Acneiform exanthema/rash†	180 (61%)	50 (17%)	0	0	23 (8%)	0	0	0
Liver toxicity* †	179 (60%)	18 (6%)	3 (1%)	0	161 (55%)	17 (6%)	2 (<1%)	0
Fatigue*	147 (49%)	2 (<1%)	0	0	158 (54%)	4 (1%)	0	0
Diarrhoea*	136 (46%)	31 (10%)	3 (1%)	0	145 (49%)	33 (11%)	7 (2%)	0
Nausea*	133 (45%)	10 (3%)	0	0	170 (58%)	14 (5%)	0	0
Pain*	133 (45%)	16 (5%)	0	0	150 (51%)	21 (7%)	0	0
Stomatitis*	114 (38%)	11 (4%)	0	0	120 (41%)	10 (3%)	2 (<1%)	0
Infection†	112 (38%)	20 (7%)	5 (2%)	0	117 (40%)	21 (7%)	1 (<1%)	2 (<1%)
Hypocalcaemia	99 (33%)	4 (1%)	1 (<1%)	0	50 (17%)	6 (2%)	1 (<1%)	0
Hypomagnesaemia	93 (31%)	10 (3%)	2 (<1%)	0	41 (14%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Paronychia*	93 (31%)	14 (5%)	3 (1%)	0	27 (9%)	0	0	0
Alopecia*	88 (30%)	3 (1%)	0	0	106 (36%)	5 (2%)	0	0
Hypokalaemia	87 (29%)	20 (7%)	2 (<1%)	0	46 (16%)	7 (2%)	2 (<1%)	0
Desquamation* †	85 (29%)	19 (6%)	1 (<1%)	0	32 (11%)	2 (<1%)	0	0
Obstipation*	74 (25%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	67 (23%)	3 (1%)	0	0
Hand-foot syndrome* †	69 (23%)	9 (3%)	1 (<1%)	0	40 (14%)	2 (<1%)	0	0
Vomiting*	66 (22%)	7 (2%)	0	0	87 (29%)	10 (3%)	0	0
Polyneuropathy†	63 (21%)	0	0	0	65 (22%)	1 (<1%)	0	0
Bleeding/haemorrhage†	61 (21%)	2 (<1%)	0	0	83 (28%)	1 (<1%)	0	0
Oedema*	49 (16%)	3 (1%)	0	0	27 (9%)	1 (<1%)	0	0
Hypertonia*	44 (15%)	18 (6%)	1 (<1%)	0	93 (32%)	20 (7%)	0	0
Fever (without neutropenia grade 3-4)*	43 (14%)	2 (<1%)	0	0	42 (14%)	0	1 (<1%)	0
Nephrotoxicity*	40 (13%)	4 (1%)	0	0	56 (19%)	3 (1%)	1 (<1%)	0
Decreased appetite	39 (13%)	4 (1%)	0	0	38 (13%)	3 (1%)	0	0
Weight decreased	30 (10%)	2 (<1%)	0	0	36 (12%)	1 (<1%)	0	0
Thrombosis (any)†	10 (3%)	18 (6%)	0	0	16 (5%)	17 (6%)	1 (<1%)	0
Thromboembolic event	7 (2%)	8 (3%)	7 (2%)	0	4 (1%)	7 (2%)	9 (3%)	1 (<1%)
Infusional-related allergic reaction†	11 (4%)	8 (3%)	4 (1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
Hyperglycaemia	3 (1%)	6 (2%)	0	0	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0
Infection with neutropenia	3 (1%)	4 (1%)	2 (<1%)	0	9 (3%)	6 (2%)	1 (<1%)	2 (<1%)
Syncope	1 (<1%)	4 (1%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Dyspnoea	17 (6%)	4 (1%)	1 (<1%)	0	17 (6%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0
Fever (with neutropenia grade 3-4 without clinical infection)*	0	4 (1%)	1 (<1%)	0	6 (2%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0
Ileus	0	2 (<1%)	3 (1%)	0	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0
Anaphylactic reaction	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (1%)	0	0	0	0	0
General physical health deterioration	0	3 (1%)	1 (<1%)	0	3 (1%)	0	0	0
Hypotension	10 (3%)	4 (1%)	0	0	3 (1%)	1 (<1%)	0	0
γ-glutamyltransferase increased	3 (1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	2 (<1%)	3 (1%)	0	0
Anaemia	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0
Blood product transfusion	0	2 (<1%)	0	0	0	0	0	0
Dehydration	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	4 (1%)	3 (1%)	1 (<1%)	0
Diabetes mellitus	3 (1%)	2 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0
Hyponatraemia	10 (3%)	2 (<1%)	0	0	9 (3%)	3 (1%)	0	0
Abscesses fistulae	3 (1%)	1 (<1%)	0	0	13 (4%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0
Activated partial thromboplastin time prolonged	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
Arrhythmias*	7 (2%)	0	1 (<1%)	0	7 (2%)	4 (1%)	0	1 (<1%)
Ascites	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
Blood lactate dehydrogenase increased	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	4 (1%)	0	0	0

(Table 3 continues on next page)

Abbildung 19: UE Heinemann et al. 2014

	FOLFIRI plus cetuximab (n=297)				FOLFIRI plus bevacizumab (n=295)			
	Grades 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grades 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
(Continued from previous page)								
Bronchospasm	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
Carcinoembryonic antigen increased	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
Cardiac-ischemic event	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Cardiomyopathy	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
Cholangitis	0	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0
Convulsion	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0
Device dislocation	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
Device leakage	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
Device related infection	0	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)	0	0
Dizziness	29 (10%)	0	1 (<1%)	0	31 (11%)	0	0	0
Electrolyte imbalance	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
Fracture	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal perforation	0	1 (<1%)	0	0	0	2 (<1%)	0	0
Hemiplegia	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
Hepatic failure	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
Hyperkalaemia	13 (4%)	1 (<1%)	0	0	18 (6%)	2 (<1%)	0	0
International normalised ratio decreased	5 (2%)	1 (<1%)	0	0	3 (1%)	1 (<1%)	0	0
Iron deficiency anaemia	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
Neoplasm malignant	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
Nervous system disorder	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
Neurotoxicity (motoric)*	9 (3%)	0	1 (<1%)	0	8 (3%)	3 (1%)	0	0
Neutropenia	3 (1%)	1 (<1%)	0	0	2 (<1%)	0	0	0
Pleurisy	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0
Ureteric stenosis	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
Urinary retention	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
Visual impairment	3 (1%)	1 (<1%)	0	0	4 (1%)	0	0	0
Weight increased	7 (2%)	1 (<1%)	0	0	12 (4%)	3 (1%)	0	0
Wound healing complications	5 (2%)	1 (<1%)	0	0	4 (1%)	4 (1%)	0	0
Abdominal wall haematoma	0	0	0	0	0	0	1 (<1%)	0
Amenorrhoea	0	0	0	0	0	1 (<1%)	0	0
Cardiac failure	0	0	0	0	0	3 (1%)	0	0
Cerebral ischaemia	0	0	0	0	0	0	1 (<1%)	0
Dyspnoea exertional	5 (2%)	0	0	0	8 (3%)	1 (<1%)	0	0
Flatulence	7 (2%)	0	0	0	6 (2%)	1 (<1%)	0	0
Hemiparesis	0	0	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
Hyperhidrosis	9 (3%)	0	0	0	10 (3%)	1 (<1%)	0	0
Hypermagnesaemia	3 (1%)	0	0	0	3 (1%)	1 (<1%)	0	0
Hypernatraemia	0	0	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
Inflammatory marker increased	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)	0	0
Leucopenia	2 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
Ligament rupture	0	0	0	0	0	1 (<1%)	0	0
Medical device complication	2 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
Mental disorder	24 (8%)	0	0	0	22 (7%)	3 (1%)	0	0
Metastasis	0	0	0	0	0	1 (<1%)	0	0
Oncological complication	0	0	0	0	0	0	1 (<1%)	0
Proteinuria	8 (3%)	0	0	0	5 (2%)	1 (<1%)	0	0
Sepsis	0	0	0	0	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
Speech disorder	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
Szibius	1 (<1%)	0	0	0	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0

(Table 3 continues on next page)

	FOLFIRI plus cetuximab (n=297)				FOLFIRI plus bevacizumab (n=295)			
	Grades 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grades 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
(Continued from previous page)								
Tumour perforation	0	0	0	0	0	0	1 (<1%)	0
Sixth nerve paralysis	0	0	0	0	0	1 (<1%)	0	0

\*Adverse event terms pre-printed in the case report forms (all other adverse events were coded by Medical Dictionary for Regulatory Activities version 13.1 preferred terms). †Composite categories †Here, all skin reactions are included, irrespective of whether they are already reported as separate preferred term.

Table 3: Adverse events

Abbildung 19: UE Heinemann et al. 2014 (Fortsetzung)

**Table A5.**

Any-Grade AEs With  $\geq 5\%$  Difference Between Treatment Arms in Patients With WT *KRAS* Exon 2 mCRC

AE	Panitumumab Plus mFOLFOX6 (n = 139) <sup>†</sup>				Bevacizumab Plus mFOLFOX6 (n = 139) <sup>†</sup>			
	Any Grade		Grade 3 to 4		Any Grade		Grade 3 to 4	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Skin disorders <sup>‡</sup>	135	97	44	32	62	45	2	1
Nausea	75	54	2	1	83	60	1	< 1
Hypomagnesemia	57	41	10	7	9	6	0	0
Decreased appetite	56	40	7	5	44	32	2	1
Fatigue	50	36	15	11	65	47	12	9
Mucosal inflammation	49	35	10	7	21	15	2	1
Stomatitis	47	34	7	5	31	22	1	< 1
Hypokalemia	38	27	15	11	18	13	7	5
Thrombocytopenia	34	24	2	1	17	12	0	0
Weight loss	31	22	2	1	16	12	1	< 1
Paronychia	25	18	2	1	2	1	0	0
Pyrexia	22	16	1	< 1	30	22	1	< 1
Dehydration	19	14	6	4	10	7	1	< 1
Conjunctivitis	16	12	0	0	4	3	0	0
Dysesthesia	13	9	0	0	23	17	2	1
Hypocalcemia	12	9	2	1	5	4	0	0
Cheilitis	8	6	0	0	0	0	0	0
Hypertension	6	4	0	0	35	25	10	7
Oropharyngeal pain	4	3	0	0	12	9	0	0
Rhinorrhoea	3	2	0	0	13	9	0	0

**Abbildung 20: UE Schwartzberg et al. 2014 (1)****Table A6.**

Any-Grade AEs With  $\geq 5\%$  Difference Between Treatment Arms in Patients With WT *RAS* mCRC

AE	Panitumumab Plus mFOLFOX6 (n = 86)				Bevacizumab Plus mFOLFOX6 (n = 80)			
	Any Grade		Grade 3 to 4		Any Grade		Grade 3 to 4	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Skin disorders <sup>*</sup>	85	99	29	34	36	45	1	1
Nausea	50	58	1	1	50	63	0	0
Hypomagnesemia	39	45	7	8	5	6	0	0
Decreased appetite	40	47	5	6	26	33	0	0
Fatigue	35	41	10	12	41	51	8	10
Mucosal inflammation	29	34	6	7	13	16	2	3
Stomatitis	37	43	6	7	19	24	0	0
Hypokalemia	22	26	7	8	10	13	6	8
Thrombocytopenia	22	26	1	1	6	8	0	0
Weight loss	21	24	2	2	8	10	1	1
Paronychia	18	21	2	2	0	0	0	0
Pyrexia	13	15	0	0	18	23	0	0
Dehydration	14	16	5	6	5	6	1	1
Conjunctivitis	12	14	0	0	3	4	0	0
Dysesthesia	11	13	0	0	12	15	2	3
Hypocalcemia	9	10	1	1	4	5	0	0
Cheilitis	6	7	0	0	0	0	0	0
Hypertension	2	2	0	0	22	28	6	8
Oropharyngeal pain	4	5	0	0	9	11	0	0
Rhinorrhoea	1	1	0	0	7	9	0	0

**Abbildung 21: UE Schwartzberg et al. 2014 (2)**

**Table 3 Adverse Events**

		Panitumumab With FOLFIRI (n = 91)	Bevacizumab With FOLFIRI (n = 91)	
Patients with Any Adverse Event, n (%)		91 (100)	90 (99)	
Worst Grade of 3		42 (46)	50 (55)	
Worst Grade of 4		29 (32)	9 (10)	
Worst Grade of 5		6 (7)	6 (7)	
Any Serious		42 (46)	30 (33)	
Leading To Permanent Discontinuation of Any Study Drug		26 (29)	23 (25)	
Not Serious		19 (21)	15 (16)	
Serious		11 (12)	12 (13)	
AE According to MedDRA	Any Grade, n (%)	Grade 3/4, n (%) <sup>a</sup>	Any Grade, n (%)	Grade 3/4, n (%) <sup>a</sup>
Skin Disorders <sup>b</sup>	83 (91)	27 (30)	51 (56)	2 (2)
Diarrhea	68 (75)	18 (20)	63 (69)	8 (9)
Nausea	53 (58)	6 (7)	59 (65)	7 (8)
Hypomagnesemia	39 (43)	12 (13)	12 (13)	0 (0)
Vomiting	38 (42)	5 (5)	33 (36)	4 (4)
Neutropenia	34 (37)	21 (23)	43 (47)	27 (30)
Hypokalemia	32 (35)	13 (14)	17 (19)	5 (5)
Dehydration	27 (30)	9 (10)	21 (23)	4 (4)
Abdominal pain	17 (19)	8 (9)	30 (33)	9 (10)
Hypotension	16 (18)	5 (5)	5 (5)	0 (0)
Back pain	16 (18)	2 (2)	11 (12)	3 (3)
Edema, peripheral	14 (15)	1 (1)	8 (9)	0 (0)
Hyperglycemia	12 (13)	3 (3)	4 (4)	1 (1)
Paronychia	11 (12)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Pain in extremity	11 (12)	0 (0)	4 (4)	0 (0)
Neuropathy, peripheral	10 (11)	0 (0)	17 (19)	0 (0)
Epistaxis	9 (10)	0 (0)	22 (24)	0 (0)
Pulmonary embolism	9 (10)	8 (9)	2 (2)	2 (2)
Deep venous thrombosis	7 (8)	5 (5)	2 (2)	2 (2)
Conjunctivitis	7 (8)	1 (1)	2 (2)	0 (0)
International normalized ratio increased	7 (8)	5 (5)	0 (0)	0 (0)
Weight increased	7 (8)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Hypophosphatemia	6 (7)	2 (2)	1 (1)	0 (0)
Rhinorrhea	2 (2)	0 (0)	7 (8)	0 (0)
Hiccups	2 (2)	0 (0)	8 (9)	0 (0)
Hypertension	2 (2)	0 (0)	9 (10)	4 (4)
Proteinuria	0 (0)	0 (0)	8 (9)	1 (1)

Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

<sup>a</sup>Fatal AEs are described in the Safety section of the Results.

<sup>b</sup>Skin disorders include multiple terms from the skin and subcutaneous tissue disorders system organ class per MedDRA version 14.1.

**Abbildung 22: UE Hecht et al. 2015**