



**PERÚ**

**Ministerio  
de Trabajo  
y Promoción del Empleo**

**Seguro  
EsSalud**

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA  
N° 038-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016**

**SEGURIDAD Y EFICACIA DE BEVACIZUMAB EN COMBINACIÓN CON  
QUIMIOTERAPIA BASADA EN FLUOROPYRIMIDINAS EN EL TRATAMIENTO DE  
PRIMERA LÍNEA PARA PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER  
COLORRECTAL METASTÁSICO**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS  
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS**

**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS**

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-  
IETSI**

**SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**



*Junio, 2016*



**IETSI**  
INSTITUTO DE  
EVALUACIÓN DE  
TECNOLOGÍAS EN  
SALUD E INVESTIGACIÓN

## EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI-ESSALUD.
3. Yuani Miriam Román Morillo - Directora de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
4. Patricia Pimentel Álvarez - Medica Oncóloga - Asesora Clínica del Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD
5. Antonio Marty Quispe Gutiérrez – Médico consultor de la Sub Dirección de la Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI-ESSALUD
6. Paula Alejandra Burela Prado - Equipo Técnico de la Sub Dirección de la Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI-ESSALUD
7. Manuel Leiva Gálvez - Médico Oncólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - ESSALUD



## CONFLICTO DE INTERÉS.

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

## CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Seguridad y eficacia de bevacizumab en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas en el tratamiento de primera línea para pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 038–SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016. Lima, Perú. 2016

## LISTA DE ABREVIATURAS

|  |   |
|--|---|
| <b>AVAC</b>  | Años de vida ajustado a la calidad  |
| <b>CADTH</b>   | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health  |
| <b>CAPOX</b>   | Quimioterapia combinada a base de capecitabina + oxaliplatino, también llamada XELOX o CapeOX |
| <b>ECOG</b>  | Eastern Cooperative Oncology Group  |
| <b>ETS</b>   | Evaluación de Tecnología de Salud   |
| <b>FDA</b>   | Food and Drug Administration  |
|  <b>FOLFOX</b> | Quimioterapia combinada a base de leucovorina + 5-fluorouracilo + oxaliplatino                |
| <b>GPC</b>   | Guías de Práctica Clínica   |
| <b>GRADE</b>   | Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation                           |
|  <b>IC</b>   | Intervalo de confianza  |
| <b>IM</b>  | Intramuscular   |
| <b>IETSI</b>   | Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación                               |
|  <b>MA</b>   | Meta-Análisis   |
| <b>NICE</b>  | National Institute for Health and Care Excellence   |
| <b>NGC</b>   | National Guideline of Clearinghouse   |
|  <b>RH</b>   | Razón de hazards  |
| <b>RS</b>  | Revisión Sistemática  |
| <b>SC</b>  | Subcutáneo  |
| <b>TRT</b>   | Tasa de respuesta al tratamiento  |

# CONTENIDO

|       |  |    |
|-------|--|----|
| I.    | RESUMEN EJECUTIVO .....                            | 5  |
| II.   | INTRODUCCIÓN .....                                 | 6  |
| A.    | ANTECEDENTES.....                                  | 6  |
| B.    | GENERALIDADES .....                                | 7  |
| C.    | TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: BEVACIZUMAB ..... | 9  |
| III.  | METODOLOGÍA .....                                  | 11 |
| A.    | ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....                       | 11 |
| B.    | TÉRMINOS DE BÚSQUEDA .....                         | 11 |
| C.    | CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD .....                    | 13 |
| D.    | EXTRACCIÓN DE DATOS Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA .....  | 13 |
| IV.   | RESULTADOS.....                                    | 14 |
| A.    | GUÍAS CLÍNICAS .....                               | 18 |
| B.    | REVISIONES SISTEMÁTICAS Y META-ANÁLISIS.....       | 19 |
| C.    | EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS .....                    | 20 |
| D.    | ENSAYOS CLÍNICOS.....                              | 21 |
| V.    | DISCUSIÓN .....                                    | 26 |
| VI.   | CONCLUSIONES .....                                 | 29 |
| VII.  | RECOMENDACIÓN .....                                | 30 |
| VIII. | BIBLIOGRAFÍA.....                                  | 31 |



## I. RESUMEN EJECUTIVO

- El objetivo del presente dictamen fue evaluar la eficacia y seguridad de bevacizumab en combinación con quimioterapia de primera línea en el manejo de pacientes con cáncer colorrectal metastásico.
- En la actualidad, el manejo de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico incluye como primera línea de tratamiento la quimioterapia a base de fluoropirimidinas (5-fluorouracilo y capecitabina), entre las que destacan en nuestro medio los regímenes FOLFOX (leucovorina + 5-fluorouracilo + oxaliplatino), CAPOX o XELOX (capecitabina + oxaliplatino), FOLFIRI (leucovorina + 5-fluorouracilo + irinotecán), FOLFIRINOX (leucovorina + 5-fluorouracilo + irinotecán + oxaliplatino), todos tratamientos disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Sin embargo, en la presente evaluación solo evaluaremos FOLFOX y XELOX dado que el médico que realizó la propuesta de pregunta PICO así lo solicitó. De acuerdo a la literatura existen nuevas alternativas de tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Entre los que destacan los anticuerpos monoclonales, los cuales tienen como diana celular el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF por sus siglas en inglés) como bevacizumab. Éste, según la literatura disponible, es uno de los anticuerpos monoclonales más estudiados desde su aprobación por la FDA en el año 2003.
- Respondiendo al objetivo de este dictamen, el IETSI ha realizado una amplia búsqueda de evidencia en las principales bases de datos de literatura científica encontrando que, a mayo del 2016, no se dispone de evidencia suficiente para recomendar bevacizumab en combinación con quimioterapia a base de fluoropirimidinas (FOLFOX o XELOX) como una alternativa de tratamiento de primera línea eficaz y segura para pacientes con cáncer colorrectal metastásico en comparación con este régimen de quimioterapia sin bevacizumab.
- Así, la evidencia sugiere que la quimioterapia sola a base de fluoropirimidinas (FOLFOX o XELOX) comparada con la combinación de dicha quimioterapia con bevacizumab, si bien ofrece un beneficio moderado en términos de supervivencia libre de progresión, ello no se traduce en un mayor beneficio en términos de supervivencia global y tasa de respuesta objetiva. No se ha reportado a la fecha estudios que evidencien impacto del uso de bevacizumab adicionado a esta quimioterapia en términos de calidad de vida. Además, esta combinación incrementa la incidencia de eventos adversos. Por lo descrito, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba bevacizumab en combinación con quimioterapia a base de fluoropirimidinas (FOLFOX o XELOX) como una alternativa de tratamiento de primera línea para el manejo de pacientes con cáncer colorrectal metastásico.



*[Handwritten signature]*



## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) ha recibido la solicitud de evaluar el uso de bevacizumab en combinación con quimioterapia a base de fluoropirimidinas en el tratamiento de primera línea de pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico dentro del sistema de EsSalud, indicación actualmente no contemplada en el Petitorio Farmacológico de ESSALUD. Esta acción sigue lo estipulado en la **Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2015** (1) y el objetivo final es determinar el estado del arte sobre la eficacia y seguridad de bevacizumab en combinación con quimioterapia a base de fluoropirimidinas en el escenario específico descrito a continuación.

La pregunta PICO originalmente propuesta por parte del Servicio de Oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins fue la siguiente:

|          |  |
|----------|--|
| <b>P</b> | <b>Población:</b> Pacientes adulto con cáncer colorrectal metastásico irresecable, ECOG 0-2, en primera línea de terapia para enfermedad metastásica   |
| <b>I</b> | <b>Intervención:</b> Quimioterapia + bevacizumab a dosis de 7.5 mg/kg EV cada 21 días hasta completar 6 ciclos. De alcanzar buena respuesta continuará con mantenimiento de bevacizumab asociado a quimioterapia basada en fluoropirimidinas (7.5 mg/kg EV cada 21 días) hasta la progresión |
| <b>C</b> | <b>Comparador:</b> Solo quimioterapia basada en oxalapatino + capecitabina   |
| <b>O</b> | <b>Desenlaces clínicos primarios:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Sobrevida global</li><li>- Sobrevida libre de progresión</li><li>- Tasa de respuesta objetiva</li><li>- Calidad de vida</li><li>- Eventos adversos</li></ul>   |

Esta pregunta PICO inicial fue revisada por el equipo evaluador de tecnologías sanitarias del IETSI. Adicionalmente, se realizó una reunión técnica con los médicos especialistas en oncología Dra. Patricia Pimentel Álvarez y Dr. Manuel Leiva Gálvez. Como producto de esta reunión de trabajo, la pregunta PICO fue mejorada, refinada y ciertas consideraciones específicas en su formulación fueron destacadas. La pregunta PICO finalmente consensuada fue la siguiente:

|          |   |
|----------|---|
| <b>P</b> | <b>Población:</b> Pacientes mayor o igual de 18 años con diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico*, sin tratamiento previo, ECOG 0-2   |
| <b>I</b> | <b>Intervención:</b> Bevacizumab** + Quimioterapia a base de fluoropirimidinas***   |
| <b>C</b> | <b>Comparador:</b> Quimioterapia a base de fluoropirimidinas***   |
| <b>O</b> | <b>Desenlaces clínicos primarios:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Sobrevida global</li> <li><input type="checkbox"/> Sobrevida libre de progresión</li> <li><input type="checkbox"/> Tasa de respuesta objetiva</li> <li><input type="checkbox"/> Calidad de vida</li> <li><input type="checkbox"/> Eventos adversos</li> </ul> |

Notas técnicas:

\* En el caso de la población de estudio, se decidió ampliarla a todo paciente con diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico, sin tratamiento previo, ECOG 0-2, sin restringir la búsqueda a aquellos cánceres irsecables o no, por considerar esta especificidad muy restrictiva para el alcance de esta evaluación de tecnología.

\*\* En el caso de la intervención, se decidió analizar bevacizumab sin especificar la dosis a administrar con el objeto de ampliar la búsqueda a la mejor evidencia disponible sobre la eficacia de bevacizumab en las diferentes dosis.

\*\*\* En el caso del control, se decidió analizar la quimioterapia a base de fluoropirimidinas con el esquema de FOLFOX o XELOX a solicitud del médico tratante, por tratarse de uno de los regímenes de quimioterapia más utilizados en EsSalud.



*[Handwritten signature]*

**B. GENERALIDADES**



El cáncer colorrectal es uno de los cánceres más comunes reportados a nivel mundial. Según la literatura anualmente se reportan más de 1.4 millones de casos nuevos de cáncer colorrectal a nivel mundial constituyéndose en la tercera causa de cáncer y la cuarta causa de muerte por cáncer a nivel mundial (2). Aproximadamente, un 20-55% de los pacientes con cáncer colorrectal son diagnosticados en estadio IV mientras que un 50-60% de los pacientes pese a haberse detectado en estadios tempranos y tratados quirúrgicamente igual desarrollarán metástasis eventualmente, con mayor frecuencia metástasis hepática (3). Debido a ello el pronóstico de los pacientes con cáncer colorrectal en general es pobre, asociándose a una sobrevida global a los 5 años del 50%, la misma que disminuye mientras más avanzada sea diagnosticada la enfermedad (4).

El manejo de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico es primariamente paliativo (aliviar los síntomas) y combina tratamientos especializados (tales como cirugías paliativas, quimioterapia y radioterapia) con tratamientos sintomáticos y soporte psicosocial. Sin embargo, desde que la quimioterapia a base de fluoropirimidinas (5-fluorouracilo o capecitabina) fuera encontrada eficaz en el manejo de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico, nuevas alternativas han venido surgiendo en las últimas décadas. Entre estas alternativas de tratamiento destacan las drogas citotóxicas (irinotecán y oxalaplatino) y los anticuerpos monoclonales (bevacizumab, cetuximab y panitumumab) (5).

Con la introducción de los anticuerpos monoclonales que tienen como diana celular el factor de crecimiento del endotelio vascular A (VEGF-A por sus siglas en inglés) o el receptor del factor de crecimiento epidermal (EGFR por sus siglas en inglés) se cuenta con nuevas alternativas para el tratamiento de esta neoplasia (6, 7). Entre los agentes más investigados de esta nueva generación de tratamientos, se encuentra el bevacizumab (7), el cual ha sido estudiado solo o en combinación con quimioterapia con la intención de mejorar la sobrevida global (8). Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea la actividad de todas la isoformas del VEGF, un factor que juega un rol crítico en la angiogénesis tumoral, reduciendo el flujo sanguíneo a las células tumorales e inhibiendo como consecuencia el crecimiento rápido del tumor (9). Debido a que el principal mecanismo de acción es inespecífico del tipo de tumor, bevacizumab ha sido probado en diferentes tipos de neoplasias, consiguiendo su licencia de comercialización, por parte de la FDA, para cáncer colorrectal metastásico (2004 como primera línea, 2006 como segunda línea y 2013 en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas) (10), cáncer de pulmón de células no pequeñas (2006) (11), glioblastoma multiforme recurrente (2009) (12), carcinoma de riñón avanzado (2009) (13), cáncer de mama metastásico HER2 negativo (2008, recomendación que luego fue retractada el 2011) (14), cáncer primario de peritoneo, trompas de Falopio y ovario epitelial recurrente resistente a platino (2014), y cáncer cervical metastásico, recurrente y persistente (2014). Ahora, si bien se ha reportado que bevacizumab es bien tolerado como agente único y en combinación con agentes quimioterápicos, lo cierto es que ha demostrado tener mayor actividad como terapia combinada que como monoterapia (10). Esto probablemente se deba a que adicionalmente a su efecto antiangiogénico, bevacizumab también puede disminuir la presión intersticial en el tumor, con lo cual contribuye a mejorar la distribución de la quimioterapia en el tejido tumoral y por ende su eficacia en combinación con quimioterapia (15).

A pesar de todo lo anterior, diferentes estudios de gran escala vienen dando cuenta de que el beneficio adicional que puede atribuirse a bevacizumab, en términos de sobrevida global, es altamente variable y controversial (16-18). De la misma manera, su costo efectividad y su seguridad también han sido puestos en duda, particularmente porque bevacizumab ha sido asociado con un incremento del riesgo de hipertensión, proteinuria, trombosis, sangrado y perforaciones intestinales (19, 20). Tomando en



cuenta que en el Petitorio Farmacológico institucional de EsSalud se cuenta con los regímenes de quimioterapia FOLFOX y XELOX, ambas alternativas de tratamiento eficaces y seguras en pacientes con cáncer colorrectal metastásico, en el presente dictamen analizaremos la eficacia y seguridad de bevacizumab en combinación quimioterapia a base de fluoropirimidinas (regímenes FOLFOX y XELOX) vs. solo quimioterapia a base de fluoropirimidinas en el manejo de pacientes con cáncer colorrectal avanzado.

### C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: BEVACIZUMAB

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal específico contra el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF por sus siglas en inglés) humano. Al ligarse al VEGF, específicamente al VEGF-A, actúa como una citoquina antiangiogénica previendo su interacción con los receptores del VEGF (VEGFR-1 and VEGFR-2), mediando la inhibición del crecimiento y mantenimiento de los vasos sanguíneos de una variedad de células tumorales.

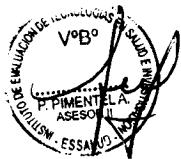
Bevacizumab ha sido aprobado por la FDA para el manejo de una variedad de patologías y subgrupos específicos de las mismas incluyendo las siguientes:

- En combinación con quimioterapia en el tratamiento de cáncer de peritoneo primario, trompas de Falopio y ovario epitelial recurrente resistente a platino
- En combinación con quimioterapia en el tratamiento de cáncer cervical metastásico, recurrente y persistente (14 de noviembre del 2014)
- En combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas en el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico (23 de enero del 2013)
- En el tratamiento de cáncer de mama metastásico HER2 negativo (febrero del 2008), recomendación que luego fue retractada el 18 de noviembre del 2011 por el comité de Asesor de Drogas Oncológicas de la FDA argumentando que no había probado ni su eficacia ni su seguridad.
- En el tratamiento de carcinoma de células renales metastásico (31 de julio del 2009).
- Como tratamiento de segunda línea del glioblastoma (5 de mayo del 2009).
- Como tratamiento de primera línea de células no pequeñas de cáncer de pulmón (11 de octubre del 2006)
- Como tratamiento de segunda línea del cáncer colorrectal metastásico (20 de junio del 2006)
- Como tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico (26 de febrero del 2004)

El producto farmacéutico bevacizumab es elaborado, patentado y comercializado por Genentech Incorporated como Avastin®, sin embargo, desde el año 2003 e comercializado fuera de los Estados Unidos por Roche Products (Genentech retiene

aún los derechos de comercializar Avastin en los Estados Unidos). Como Avastin, bevacizumab está disponible en viales para aplicación vía endovenosa en concentraciones de 100 mg/4 mL y 400 mg/16 mL. Sus dosis recomendadas varían de acuerdo al tipo de cáncer a tratar, siendo en el caso del cáncer colorrectal de 7.5 mg/kg o 15 mg/kg EV cada 3 semanas en combinación con quimioterapia a base de fluoropirimidinas-irinotecán o fluoropirimidinas-oxaliplatino.

Según el Observatorio de la DIGEMID, en el Perú se puede adquirir bevacizumab como Avastin® (Laboratorio Roche), a un costo unitario de S/ 1,416.37 – 2,518.09 y S/ 5,148.95 – 9,154.04 por cada vial de 100 y 400 mg respectivamente.



### III. METODOLOGÍA

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

El protocolo de esta revisión sistemática fue preparado y revisado con el equipo técnico de IETSI. Las siguientes fuentes han sido revisadas y consultadas con la intención de buscar la mejor evidencia disponible que directamente responda a la pregunta PICO de esta evaluación:

- Medline/Pubmed
- Embase
- Scopus
- Web of Science
- Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL)
- Cochrane Library
- Translating Research into Practice (TRIP Database)
- Institute for Health Technology Assessment Ludwig Boltzmann Gesellschaft (LBI-HTA) de Austria
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- National Cancer Institute (NCI) de los Estados Unidos
- National Guideline Clearinghouse (NCG) de los Estados Unidos
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Reino Unido
- National Institute for Health Research (NIHR) del Reino Unido
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
- European Association of Urology Guidelines (EAUG)
- Scottish Medicines Consortium (SMC)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)

#### B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda en las bases de datos consultadas se utilizaron los siguientes términos generales con sus distintas variantes o palabras clave:

- Bevacizumab
  - Bevacizumab
  - Avastin
- "Colonic Neoplasms"[Mesh]
  - Colonic Neoplasm
  - Neoplasm, Colonic
  - Neoplasms, Colonic

- Colon Neoplasms
- Colon Neoplasm
- Neoplasm, Colon
- Neoplasms, Colon
- Cancer of Colon
- Colon Cancers
- Cancer of the Colon
- Colonic Cancer
- Cancer, Colonic
- Cancers, Colonic
- Colonic Cancers
- Colon Cancer
- Cancer, Colon
- Cancers, Colon



- Folfox protocol

- Folfox
- FOLFOX
- FOLFOX4
- FOLFOX-4
- FOLFOX4 protocol
- FOLFOX-4 protocol
- FOLFOX6
- FOLFOX-6
- FOLFOX6 protocol
- FOLFOX-6 protocol
- FOLFOX7
- FOLFOX-7
- FOLFOX7 protocol
- FOLFOX-7 protocol
- Folfox regimen
- Folinic acid



*[Handwritten signature]*



- Xelox

- Xelox
- Celox
- CapeOx
- Capox
- Capecitabina
- Xeloda

- 5-fluoropyrimidine

- 5-fluoropyrimidine
- Fluoropyrimidine
- Fluoropyrimidines
- Pyrimidines
- Leucovorin

- Fluorouracil
- 5-FU
- Randomized Controlled Trial
  - Controlled Clinical Trial
  - Controlled Trial
  - Randomized Controlled Trial
  - Randomized Trial
  - Clinical Trial, Phase III
  - Phase III Clinical Trial
  - Clinical Trial, Phase IV
  - Phase IV Clinical Trial
  - Controlled Clinical Trial
  - Randomized Controlled Trial



### C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

La selección estuvo primariamente orientada a identificar ensayos clínicos en pacientes con cáncer colorrectal metastásico, que hayan sido expuestos al azar a regímenes de quimioterapia a base fluoropirimidinas con o sin bevacizumab. Adicionalmente se buscaron guías de práctica clínica (GPC), revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA) y evaluaciones de tecnología que evaluaran a bevacizumab en el marco similar al de nuestra PICO de interés. Y por último se buscaron ensayos clínicos en desarrollo se consideraron elegibles entre aquellos registrados en los Estados Unidos, específicamente en la página web [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).



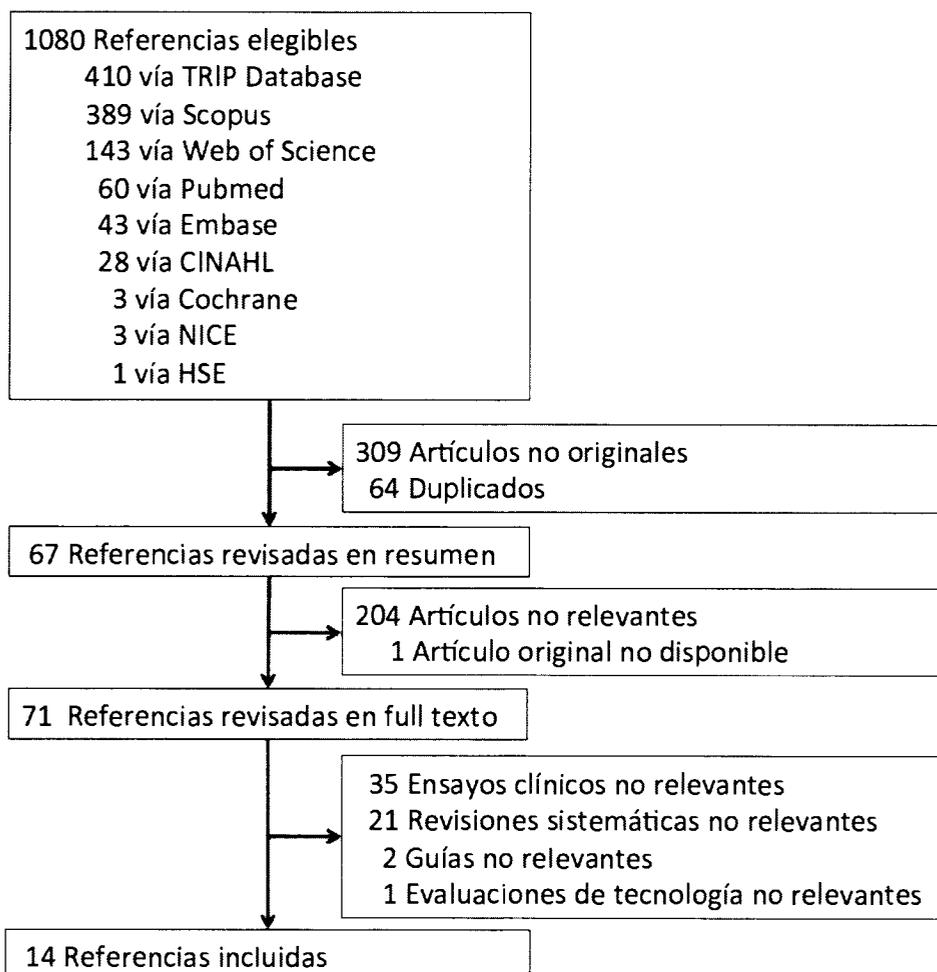
### D. EXTRACCIÓN DE DATOS Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA

La literatura fue inicialmente seleccionada según su relevancia de acuerdo al título y resumen (cuando éste estuvo disponible). Posteriormente, si el artículo era relevante, se identificó el texto completo para su posterior evaluación y extracción de datos. La evaluación de cada artículo seleccionado permitió la respectiva extracción de datos según lo mostrado en las matrices correspondientes.



## IV. RESULTADOS

El siguiente flujograma muestra el proceso de selección de las referencias incluidas en este dictamen:



En resumen, luego de revisar un total de 1080 referencias resultados de nuestra búsqueda bibliográfica, logramos filtrar 71 referencias relevantes para nuestra pregunta PICO de interés (Tabla 1), de los cuales solo 14 referencias fueron finalmente seleccionados para nuestro análisis toda vez que constituían referencias que resumían la mejor evidencia disponible, incluyendo 2 guías de práctica clínica, 7 referencias indirectamente contributorias tomadas de un meta-análisis, 2 evaluaciones de tecnología y 3 referencias generadas por un ensayo clínico de fase III (Tabla 2).

**Tabla 1: Resultados de la búsqueda bibliográfica de bases de datos**

| Fuente           | Tipo de artículo   | # de artículos | Artículos tamizados | Artículos seleccionados                | Comentarios  |
|------------------|--|----------------|---------------------|--|--|
| TRIP Database    | Artículos originales o revisiones sistemáticas                         | 410            | 8                   | 0                                      | 8 referencias excluidas por estar duplicadas o no ser relevantes.  |
| Scopus           | Ensayo clínicos o revisiones sistemáticas                              | 389            | 12                  | 0                                      | 28 referencias excluidas por estar duplicadas o no ser relevantes. |
| Web of Science   | Ensayo clínicos o revisiones sistemáticas                              | 143            | 2                   | 1                                      | 1 referencia excluida por no relevante.                            |
| Pubmed           | Ensayos clínicos, revisiones sistemáticas o guías de práctica clínica  | 60             | 32                  | 8                                      | 24 referencias excluidas por estar duplicadas o no ser relevantes. |
| Embase           | Ensayo clínicos o revisiones sistemáticas                              | 43             | 6                   | 1                                      | 5 referencias excluidas por estar duplicadas o no ser relevantes.  |
| CINAHL           | Ensayo clínicos o revisiones sistemáticas                              | 28             | 1                   | 0                                      | 1 referencia excluida por no relevante.                            |
| Cochrane Library | Ensayos clínicos, revisiones sistemáticas o evaluaciones de tecnología | 3              | 3                   | 0                                      | 3 referencias excluidas por duplicadas.                            |
| NICE             | Guía de práctica clínica o evaluaciones de tecnología                  | 3              | 3                   | 1 Guía<br>2 Evaluaciones de tecnología |  |
| HSC              | Guía de práctica clínica   | 1              | 1                   | 0                                      | 1 referencia excluida por no relevante.                            |
| NCCN             | Guía de práctica clínica   | 1              | 1                   | 1 Guía                                 |  |
| ASCO             | Guía de práctica clínica   | 1              | 1                   | 0                                      | 1 referencia excluida por no relevante.                            |
| ESMO             | Guía de práctica clínica   | 1              | 1                   | 0                                      | 1 referencia excluida por no relevante.                            |



*[Handwritten signature]*



A continuación, describimos brevemente cada uno de los documentos encontrados y seleccionados finalmente.

**Tabla 2: Información selecta sobre los documentos finalmente seleccionados**

| Documento identificado | N    | Conflicto de interés * | Seguimiento (meses) | Outcome o variable desenlace  | Reporta efectos adversos (Intervención vs. Control)  |
|------------------------|------|------------------------|---------------------|---|--|
| Ref. 25                | NA   | No                     | NA                  | Sobrevida global<br>Sobrevida libre de progresión<br>Tasa de respuesta al tratamiento<br>Eventos adversos | NA   |
| Ref. 26                | NA   | No                     | NA                  | Sobrevida global<br>Sobrevida libre de progresión<br>Tasa de respuesta al tratamiento<br>Eventos adversos | NA   |
| Ref. 27-33             | 3066 | No                     | NA                  | Sobrevida global<br>Sobrevida libre de progresión<br>Tasa de respuesta al tratamiento<br>Eventos adversos | La adición de bevacizumab a quimioterapia se asoció con un incremento de la incidencia de eventos adversos de 3 ó 4 del 6.9% (razón de odds [OR], 1.56; IC al 95%, 1.29 a 1.89; p, 0.001). Dicho esto se encontró que bevacizumab se asociaba específicamente con un aumento de la incidencia de los siguientes eventos adversos: hipertensión de grado 3 ó 4 (OR, 4.78; IC al 95%, 2.89 a 7.91; p <0.001), diarrea de grado 3 ó 4 (OR, 1.33; IC al 95%, 1.12 a 1.57; p, 0.001), leucopenia de grado 3 ó 4 (OR, 1.36; IC al 95%, 1.04 a 1.76; p, 0.02) y perforación gastrointestinal (OR, 3.41; IC al 95%, 1.20 a 9.66; p, 0.02). |



Handwritten signature.



| Documento identificado | N  | Conflicto de interés * | Seguimiento (meses) | Outcome o variable desenlace   | Reporta efectos adversos (Intervención vs. Control)  |
|------------------------|----|------------------------|---------------------|--|--|
| Ref. 34                | NA | No                     | NA                  | Sobrevida global<br>Sobrevida libre de progresión<br>Tasa de respuesta al tratamiento<br>Calidad de vida<br>Eventos adversos | La evidencia revisada sugiere que el uso de bevacizumab en combinación con quimioterapia comparado con quimioterapia sola incrementa el riesgo de eventos adversos de grado 3 ó 4, independientemente de si se usa IFL (84.9% vs. 74.0%) o 5FU/LV (74.3% vs. 54.3%) como comparador, siendo el caso más evidente el de hipertensión (11.0% vs. 2.3% y 8.6-16% vs. 0-3%, respectivamente)   |
| Ref. 35                | NA | No                     | NA                  | Sobrevida global<br>Sobrevida libre de progresión<br>Tasa de respuesta al tratamiento<br>Calidad de vida<br>Eventos adversos | NA   |
| Ref. 30, 36, 37        | NA | No                     | NA                  | Sobrevida global<br>Sobrevida libre de progresión<br>Tasa de respuesta al tratamiento<br>Eventos adversos                    | Los abandonos al tratamiento secundarios a eventos adversos de grado 3 ó 4 (21% vs. 15%) y los adversos de especial interés para bevacizumab (5% vs. 2%) fueron más frecuentes en los grupos bevacizumab que en los grupos placebo, aunque en el manuscrito no precisan si estas diferencias fueron significativas. Así mismo se encontró que los eventos adversos de grado 3 ó 4 fueron más frecuentemente reportados en los grupos bevacizumab que en los grupos placebo (16% vs. 8%, $p < 0.05$ ), siendo los más frecuentes: los eventos tromboembólicos venosos (8% vs. 5%), hipertensión (4% vs. 1%), sangrado (2% vs. 1%) y los eventos tromboembólicos arteriales (2% vs. 1%). |



*[Handwritten signature]*



\*Es decir, si el estudio fue financiado por el laboratorio dueño de la patente de bevacizumab.

A continuación, presentamos un extracto de los aspectos más importantes y relevantes de cada uno de los documentos seleccionados.

## A. GUÍAS CLÍNICAS

Al realizar la búsqueda amplia de guías de práctica clínica en Google Académico así como en las bases de datos revisadas se encontraron dos guías de práctica clínica en las que se incorporan recomendaciones específicas con respecto al uso de bevacizumab, una elaborada por NICE del Reino Unido (21) y por la NCCN (22) de los Estados Unidos. Estas representan los más recientes consensos de expertos en cáncer colorrectal a nivel mundial por lo que a continuación resumiremos lo que plantea estas guías y lo que es específicamente relevante para nuestra pregunta PICO de interés.

### **Guía NICE para el manejo y diagnóstico del cáncer colorrectal, 2011 (Revisada el 2016) (21).**

Según la página oficial de NICE, esta guía (NICE CG 131) recientemente ha sido revisada en febrero del 2016, y entre sus recomendaciones actualizadas NICE adoptará de manera permanente la recomendación de no utilizar bevacizumab en el manejo de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico en combinación con quimioterapia a base de fluoropirimidinas, recomendación originalmente planteada por la evaluación de tecnología TA118 publicada el año 2007 (23) y mantenida en la evaluación de tecnología TA242 publicada el año 2012 (24). Debido a la importancia de estas evaluaciones de tecnología y entendiendo que la evaluación de tecnología TA 242 solo adoptó de manera permanente la recomendación original de la TA 118 de “no recomendar bevacizumab en combinación con quimioterapia como una alternativa de tratamiento para cáncer colorrectal avanzado (metastásico o irresecable)”, en la presente evaluación de tecnología se retoma la fuente original y se resume la evaluación de tecnología TA 118 en la sección correspondiente.

### **Guía NCCN para el manejo de cáncer colorrectal, 2016 (22).**

Según esta guía (NCCN v2.2016) bevacizumab, que puede ser seguro a dosis de 0.5 mg/kg/min ya sea a 5 mg/kg/10min o 7.5 mg/kg/15min, constituye una alternativa de tratamiento para los pacientes con cáncer colorrectal avanzado (metastásico o irresecable) (recomendación 2A) tanto en regímenes de terapia inicial como FOLFOX + bevacizumab y XELOX + bevacizumab, como en regímenes de tratamiento subsiguiente como FOLFIRI + bevacizumab y irinotecán + bevacizumab. Según esta guía, estas alternativas de tratamiento se encuentran al mismo nivel de indicación que FOLFOX y XELOX sin bevacizumab, sin señalar cuál de estas estaría recomendada por encima de la otra. También se menciona que la adición de bevacizumab se ha asociado a un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares severos en pacientes adultos mayores y a la alteración de la capacidad de cicatrización de heridas. Asimismo, esta guía resalta la

importancia de evaluar el perfil genotípico del cáncer de colorrectal, específicamente las mutaciones KRAS, NRAS y BRAF, y la de elegir la combinación de tratamiento en función a estos resultados. Debido a la importancia de las referencias utilizadas para sustentar sus recomendaciones, estas serán resumidas en la sección correspondiente.

## B. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y META-ANÁLISIS

La evaluación de las bases de datos seleccionadas dio como resultado un total de 24 revisiones sistemáticas o meta-análisis, en las cuales se analizaron regímenes de quimioterapia en combinación con bevacizumab. Sin embargo, de estos meta-análisis solo uno fue seleccionado como relevante para la pregunta PICO de este dictamen (25). Esto se debió a que solo éste meta-análisis incluyó los ensayos clínicos fase III disponibles a la fecha, en los cuales se evaluó la tecnología bevacizumab en pacientes con cáncer colorrectal avanzado.

**Eficacia y seguridad de la quimioterapia de primera línea más bevacizumab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico: un meta-análisis, 2014 (25)**. Según este meta-análisis, por Wang et al., se disponía hasta abril del año 2013 de un ensayo clínico de fase II (26) y cinco ensayos clínicos de fase III (27-31) (aunque el estudio AVF2107 fue mal clasificado como de Fase II) como la mejor evidencia disponible con respecto a la eficacia de bevacizumab en combinación o no con diferentes regímenes de quimioterapia de primera línea en el manejo de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Sin embargo, luego de revisar cada uno de estos ensayos clínicos se evidenció que solo el estudio NO16966 efectivamente respondía de forma directa a la pregunta PICO de interés de la presente evaluación de tecnología, dado que en ese estudio se comparó FOLFOX o XELOX con o sin bevacizumab. Debido a ello, dicho estudio será descrito y analizado en detalle más adelante en la sección de ensayos clínicos de este dictamen.

Con respecto a la evidencia incluida en este meta-análisis de los seis estudios seleccionados uno fue encontrado como no contributorio por tratarse de un ensayo clínico de fase II. De los cinco ensayos clínicos de fase III restantes (Tabla 1), cuatro compararon bevacizumab con o sin otros regímenes de quimioterapia diferentes a FOLFOX o XELOX, por lo que no responden directamente para nuestra pregunta PICO de interés. Solo el estudio NO16966 responde a la pregunta de interés de este dictamen constituyéndose por sí solo como la mejor evidencia disponible para responder a la misma.



*[Handwritten signature]*



**Tabla 1.** Ensayos clínicos de fase III

| Estudio<br>Referencia                       | Regímenes de Tratamiento<br>Estudiados                   | n   |
|---|--|-----|
| Estudio AVF2107,<br>Hurwitz, 2004 (27)      | IFL + Bevacizumab  | 402 |
|   | IFL + Placebo  | 411 |
| Estudio NO16966,<br>Saltz, 2008 (28)        | XELOX  | 317 |
|   | XELOX + placebo  | 350 |
|   | XELOX + bevacizumab                                      | 350 |
|   | FOLFOX4  | 317 |
|   | FOLFOX4 + placebo  | 351 |
| Estudio MAX,<br>Tebbut, 2010 (30)           | FOLFOX4 + bevacizumab                                    | 350 |
|   | Capecitabina   | 156 |
|   | Capecitabina + bevacizumab                               | 157 |
| Estudio ERRIKOS,<br>Stathopoulos, 2010 (29) | Capecitabina + bevacizumab + mitomicina                  | 158 |
|   | Leucovorina + 5-fluorouracilo + irinotecán + bevacizumab | 114 |
| Estudio ARTIST<br>Guan, 2011 (31)           | Leucovorina + 5-fluorouracilo + irinotecán               | 108 |
|   | IFLm + bevacizumab                                       | 142 |
|   | IFLm   | 72  |

Con respecto a la relevancia de este meta-análisis en el marco de la pregunta de interés de este dictamen, es importante aclarar que este estudio no puede utilizarse como evidencia directa por cuanto solo uno de los seis estudios incluidos en su análisis responde de manera directa a la pregunta de interés del presente dictamen. De hecho, por la misma razón es incorrecto extrapolar los hallazgos de este meta-análisis a cualquiera de los otros regímenes de tratamiento investigados ya que los hallazgos de los mismos no son comparables en ningún caso y al analizar de manera conjunta estos estudios los autores de este estudio llegan a conclusiones no justificables de acuerdo con los estándares internacionales de redacción de revisiones sistemáticas y meta-análisis, particularmente la guía PRISMA (<http://prisma-statement.org/documents/PRISMA%202009%20checklist.pdf>). De ahí que no sorprende, no encontrar en el manuscrito ningún análisis de la heterogeneidad de los estudios incluidos en el meta-análisis, por lo que la calidad del mismo en general es pobre. Por último, es muy importante tomar en consideración que la elaboración de este meta-análisis fue financiada y asesorada por el fabricante de bevacizumab, ROCHE Pharmaceuticals Ltd.

### C. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS

Al realizar la búsqueda amplia de evaluaciones de tecnologías se encontraron cuatro, todas indexadas en las bases de datos Cochrane, de las cuales solo dos respondían indirectamente a la pregunta PICO de interés de este dictamen, ambas elaboradas por NICE del Reino Unido. A continuación, resumiremos las conclusiones de ambas

evaluaciones, restringiéndonos a los hallazgos más relevantes para nuestra pregunta PICO de interés.

**NICE, Evaluación de Tecnología TA118: Bevacizumab y cetuximab en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico, 2007 (23)**. Según esta evaluación de tecnología elaborada por NICE, que fue realizada a solicitud del fabricante incluyendo resultados del ensayo clínico de fase III AVF2107 (27) y del ensayo clínico de fase II reportado por Kabbinar et al (26), no se recomienda el uso de bevacizumab en combinación con 5-fluorouracilo y ácido folínico, con o sin irinotecán. Aunque es de interés conocer la decisión estipulada en esta evaluación del NICE, en la que se encuentra que el perfil de costo-efectividad de añadir bevacizumab a la quimioterapia no es favorable, es de notar que esta evaluación NICE no incluye la comparación los esquemas FOLFOX y XELOX con o sin bevacizumab, por lo que esta evaluación de tecnología no responde a la pregunta PICO del presente dictamen aunque proporciona un punto de referencia sobre la cual valorar el uso de bevacizumab en este tipo de cáncer.



#### D. ENSAYOS CLÍNICOS

Luego de una amplia búsqueda de ensayos clínicos de fase III, se encontraron 5 ensayos clínicos de fase III, de los cuales solo uno responde de manera directa a la pregunta PICO de interés de este dictamen, por lo que a continuación la misma será analizada en detalle:



**Estudio NO16966**. Este estudio (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00069095), que constituye el estudio más grande publicado a la fecha que en forma directa responde a nuestra pregunta PICO de interés, fue realizado en dos fases: una primera fase en la que los pacientes fueron asignados al azar, recibiendo como tratamiento XELOX (oxaliplatino + capecitabina) o FOLFOX-4 (leucovorina + 5-fluorouracilo + oxaliplatino), y una segunda fase en la que estos grupos fueron aleatorizados, siguiendo un diseño factorial 2 x 2, para recibir adicionalmente a su tratamiento base placebo o bevacizumab. De esta manera, en la segunda fase de este estudio se compararon la eficacia de cuatro diferentes regímenes de tratamiento: XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + bevacizumab, o FOLFOX-4 + bevacizumab. La población de estudio estuvo compuesta por pacientes adultos con diagnóstico confirmado de cáncer de colorrectal metastásico (con una o más lesiones susceptibles de medición unidimensional), de tipo irreseccable, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)  $\leq 1$ , con una expectativa de vida  $> 3$  meses, sin antecedente de tratamiento sistémico previo, incluyendo el tratamiento con oxaliplatino o con bevacizumab. Los criterios de exclusión fueron: inadecuada función renal, hepática o hematológica/coagulación, así como mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, no recibir al menos una dosis de tratamiento, participantes sin lesión medible y metástasis cerebral. Los cuatro grupos fueron aleatorizados de manera estratificada a

*[Handwritten signature]*



fin de garantizar un balance en términos de edad, género, estadio ECOG, hígado como localización de la metástasis, el número de órganos con metástasis y niveles de fosfatasa alcalina. Según su diseño este estudio clasifica como un ensayo clínico de fase III, con un componente de no inferioridad (XELOX ± bevacizumab vs. FOLFOX4 ± bevacizumab) y un componente de superioridad (bevacizumab vs. placebo cuando se administra en combinación con XELOX o FOLFOX), aleatorizado (1:1:1:1), controlado, en paralelo, doble ciego. Dicho esto, es importante precisar que el doble ciego solo se mantuvo en el caso específico del tratamiento con bevacizumab, ya que fue el único que fue controlado con placebo y solo en la segunda fase de este estudio.

Los resultados finales de la primera fase de este estudio fueron publicados por Cassidy et al. el año 2004, mientras que los resultados interinos de la segunda fase del estudio fueron publicados en dos manuscritos diferentes, uno centrado en el análisis de no inferioridad entre los grupos que fueron tratados con regímenes a base de XELOX o FOLFOX4 publicado por Cassidy et al el año 2008 (32), y otro centrado en el análisis de superioridad entre los grupos tratados con bevacizumab vs. placebo, publicado por Saltz et al el año 2008 (28). Dicha hipótesis de superioridad sería demostrada en el caso se alcanzase una reducción del 25% en el riesgo de muerte atribuible al tratamiento con bevacizumab, cuantificado según la razón de hazards (RH). Posteriormente, Cassidy et al publicaron en un tercer manuscrito los resultados finales del estudio el año 2011 (33), aunque en el mismo no se incluyó ningún análisis enfocado específicamente a la eficacia atribuible a bevacizumab. Por todo lo anterior, en esta sección resumiremos con mayor detalle los resultados interinos reportados por Saltz et al el año 2008, por cuanto solo dicho manuscrito verdaderamente representa la evidencia más relevante para la pregunta PICO de interés de este dictamen.

**Primera fase de este estudio.** Con respecto a los hallazgos de la primera fase de este estudio, por su escasa relevancia para nuestra pregunta PICO de interés, solo mencionaremos que en el análisis final publicado por Cassidy et al (34) el año 2004, se reportó que no se encontraron diferencias entre los grupos que fueron tratados con regímenes a base de XELOX o FOLFOX4, tanto en términos de SLP (medianas, 8.0 vs. 8.5 meses; RH, 1,04; Intervalo de confianza [IC] al 97.5%, 0.93 a 1.16) como en términos de sobrevida global (19.8 vs. 19.6 meses; RH, 0.99; IC al 97.5%, 0.88 a 1.12). Adicionalmente, estos investigadores reportaron que los regímenes FOLFOX-4 se asociaron con una mayor incidencia de eventos adversos grado 3/4 de tipo neutropenia/granulocitopenia y neutropenia febril comparados con los grupos XELOX, mientras que los regímenes XELOX se asociaron con una mayor incidencia de eventos adversos grado 3 de tipo diarrea y síndrome mano-pie comparados con los grupos FOLFOX-4. En base a estos resultados estos investigadores concluyeron haber comprobado la hipótesis de no inferioridad entre los regímenes XELOX vs. FOLFOX4.

**Segunda fase de este estudio.** Con respecto a los hallazgos de la segunda fase de este estudio, por su relevancia para nuestra pregunta PICO de interés, a continuación, describiremos en detalle los principales hallazgos del análisis interino publicado por

Saltz et al (28) el año 2008. Pero antes de pasar al análisis crítico, bien vale la pena destacar que el análisis interino estaba previsto a ser realizado en el año 2006 (mediana de tiempo de seguimiento, 15.6 meses) pero recién se realizó el año 2007 (mediana de tiempo de seguimiento, 27.6 meses), según los investigadores, porque los resultados “no estaban lo suficientemente maduros” para realizar dicho análisis. Al respecto de la postergación del análisis interino, es importante precisar que esta postergación del análisis puede introducir un sesgo de selección, ya que ello implicaría que dicho análisis fue pospuesto hasta tener eventos de progresión suficientes para encontrar diferencias favorables al tratamiento innovador, lo que amenaza a la validez de los resultados de este estudio.

En esta segunda fase del estudio NO16966 se enrolaron un total de 1401 participantes los cuales fueron aleatorizados para recibir uno de los siguientes 4 regímenes de tratamiento: XELOX + placebo (Análisis por Intención a tratar [ITT], 350; Análisis por protocolo [PP], 327), XELOX + bevacizumab (ITT, 350; PP, 337), FOLFOX4 + placebo (ITT, 351; PP, 326) y FOLFOX4 + bevacizumab (ITT, 349; PP, 317). De acuerdo con el este análisis interino no se encontró beneficio atribuible a bevacizumab vs. placebo en combinación con quimioterapia XELOX o FOLFOX4 en términos de sobrevida global (mediana de SG, 21.3 vs. 19.9 meses; RH, 0.89; IC al 97.5%, 0.76 a 1.03;  $p$ , 0.0769) ni en términos de tasa de respuesta al tratamiento (47% vs 49%; odds ratio [OR], 0.90; IC al 97.5%, 0.71 a 1.14;  $p$ , 0.31). Sin embargo, al analizar la SLP, variable originalmente propuesta como la variable desenlace principal de este estudio, los investigadores sí encontraron que ésta se incrementó con bevacizumab en comparación con placebo, ambos en combinación con quimioterapia XELOX o FOLFOX4 (mediana de SLP, 9.4 vs. 8.0 meses; RH, 0.83; IC al 97.5%, 0.72 a 0.95;  $p$ , 0.0023). Sin embargo, cuando se replicó este análisis analizando cada subgrupo de quimioterapia por separado, solo se encontraron diferencias en el caso del subgrupo XELOX (RH, 0.77; IC al 97.5%, 0.63 a 0.94;  $p$ , 0.0026) y no en el subgrupo FOLFOX4 (RH, 0.89; IC al 97.5%, 0.73 a 1.08;  $p$ , 0.1871).

Con respecto a la seguridad del tratamiento, según el análisis de intención a tratar, la mayoría de abandonos al tratamiento debido a eventos adversos se reportaron en los grupos bevacizumab en comparación con los grupos placebo (30% vs 21%;  $p$  < 0.05), aunque no se encontraron diferencias en la incidencia de muertes como consecuencia de estos eventos adversos (2% vs 1%;  $p$  > 0.05). Al respecto, cabe precisar que en el análisis de eventos adversos selectos estos investigadores reportaron que los abandonos al tratamiento secundarios a eventos adversos de grado 3 ó 4 (21% vs. 15%) como aquellos eventos adversos de especial interés para bevacizumab (5% vs. 2%) fueron más frecuentes en los grupos bevacizumab que en los grupos placebo, aunque en el manuscrito no precisan si estas diferencias fueron significativas. En general, los eventos adversos de grado 3 ó 4 fueron más frecuentemente reportados en los grupos bevacizumab que en los grupos placebo (16% vs. 8%,  $p$  < 0.05), siendo los más frecuentes: los eventos tromboembólicos venosos (8% vs. 5%), hipertensión (4% vs. 1%), sangrado (2% vs. 1%) y los eventos tromboembólicos arteriales (2% vs. 1%).



Asimismo, es importante precisar que en los grupos bevacizumab se registraron cuatro eventos de perforación gastrointestinal, incluyendo una perforación intestinal fatal; mientras que el grupo placebo solo se registraron dos perforaciones gastrointestinales, de las cuales una fue fatal.

Terminado el estudio los resultados actualizados fueron publicados por Cassidy et al el año 2011 (33). Contradictoriamente, a pesar de disponer de los datos para actualizar los resultados interinos reportados previamente por Saltz et al, en este reporte los investigadores se limitaron a comparar de manera agregada todos los grupos XELOX vs todos los grupos FOLFOX. Dicho análisis se hizo sobre la base de un total de 2034 casos pacientes con cáncer de colorrectal metastásico, asignados al azar a uno de los siguientes 6 grupos: XELOX (ITT, 317; PP, 303), FOLFOX4 (ITT, 317; PP, 294), XELOX + placebo (ITT, 350; PP, 327), XELOX + bevacizumab (ITT, 350; PP, 337), FOLFOX4 + placebo (ITT, 351; PP, 326) y FOLFOX4 + bevacizumab (ITT, 349 PP, 317).

Con respecto a la sobrevida global (SG), en general, no se encontraron diferencias entre los grupos XELOX (XELOX, XELOX-placebo y XELOX-bevacizumab agregados) vs. los grupos FOLFOX (FOLFOX4, FOLFOX4-placebo, FOLFOX4-bevacizumab agregados) (medianas de SG, 19.8 vs 19,5; RH, 0.95; IC al 97.5%, 0.85 a 1.06), entre los grupos XELOX sin bevacizumab (XELOX y XELOX-placebo agregados) vs. FOLFOX sin bevacizumab (FOLFOX4 / FOLFOX4-placebo agregados) (medianas de SG, 19.0 vs. 18,9 meses; RH, 0.95; IC al 97,5%, 0.83 a 1.09), entre los grupos XELOX-bevacizumab y FOLFOX4-bevacizumab (mediana de SG, 21.6 vs. 21.0 meses; RH, 0.95; IC al 97.5%, 0.78 a 1.15), ni entre los grupos XELOX y FOLFOX4 (mediana de SG, 18.8 vs 17.7 meses; RH, 0.87; IC al 97.5%, 0.72 a 1.05). Adicionalmente, luego de censurar a los pacientes que cruzaron de un grupo a otro, tampoco se encontraron diferencias en términos de SG entre los grupos XELOX sin bevacizumab (XELOX y XELOX-placebo agregados) vs. los grupos FOLFOX sin bevacizumab (FOLFOX4 y FOLFOX4-placebo agregados) (mediana de SG, 18.9 vs. 18.9, RH, 0.94; IC al 97.5%, 0.82 a 1.08), ni entre los grupos XELOX-bevacizumab y FOLFOX4-bevacizumab (mediana de SG, 21.6 vs. 21.0; RH, 0.93; IC al 97.5%, 0.76 a 1.13).

Con respecto a la seguridad de los tratamientos investigados el análisis de los grupos XELOX y XELOX-placebo agregados (n, 655) vs. los grupos FOLFOX4 y FOLOFOX4-placebo (n, 648) lo reportado por Cassidy et al fue similar a lo previamente reportado en el análisis interino por Saltz et al. En general, XELOX y FOLFOX4 tenían un perfil de seguridad similar, siendo sus eventos adversos más comunes: las toxicidades gastrointestinales (es decir, diarrea, náuseas, vómitos y estomatitis) y neurosensoriales (es decir, parestesia y neuropatía periférica). Sin embargo, mirando los datos de manera exhaustiva lo cierto es que sí se encontraron diferencias entre los dos regímenes ya que al comparar los grupos FOLFOX4 y FOLFOX4-placebo agregados versus los grupos XELOX y XELOX-placebo agregados se encontraron más eventos adversos de tipo neutropenia/granulocitopenia (44% vs. 7%) y neutropenia febril (5% vs. 1%); y menos eventos adversos de tipo síndrome mano-pie (grados 1/4, 11% vs. 31%; solo grado 3,



1% vs. 6%) y diarrea (grados 1/4, 61% vs. 66%; grados 3/4, 11% vs. 20%); y tasas similares en términos de toxicidad neurosensorial de grado 3/4 (17% vs 17%). Similares resultados fueron encontrados cuando se compararon ambos regímenes combinados con bevacizumab. Es de notar que no se presentaron análisis que comparen los tratamientos con y sin bevacizumab, lo que hubiera podido mostrar el impacto de añadirse este medicamento a cada uno de los regímenes. XELOX o FOLFOX4.

Ahora, con respecto a la relevancia de esta evidencia para nuestra pregunta PICO de interés es importante resaltar lo siguiente: 1) que se trata del único ensayo clínico fase III disponible en la literatura en el que se ha comparado los regímenes FOLFOX o XELOX, con o sin bevacizumab; 2) que el mismo solo sugiere, mediante un análisis interino, que existe un ganancia de 1.4 meses de SLP (un predictor muy pobre de sobrevida global) atribuible a bevacizumab en combinación con quimioterapia (XELOX o FOLFOX) comparado con quimioterapia sola (mediana de SLP, 9.4 vs. 8.0 meses; RH, 0.83; IC al 97.5%, 0.72 a 0.95;  $p$ , 0.0023), pero dicho beneficio se restringe a aquellos casos en los que bevacizumab se usa en combinación con el régimen de quimioterapia XELOX (RH, 0.77; IC al 97.5%, 0.63 a 0.94;  $p$ , 0.0026) y no cuando se le utiliza en combinación con el régimen de quimioterapia FOLFOX4 (RH, 0.89; IC al 97.5%, 0.73 a 1.08;  $p$ , 0.1871); 3) que esta diferencia en la SLP de añadir bevacizumab no se tradujo en un beneficio en la sobrevida global comparado con placebo en combinación con quimioterapia XELOX o FOLFOX4 (mediana de SG, 21.3 vs. 19.9 meses; RH, 0.89; IC al 97.5%, 0.76 a 1.03;  $p$ , 0.0769), ni en términos de tasa de respuesta al tratamiento (47% vs 49%; OR, 0.90; IC al 97.5%, 0.71 a 1.14;  $p$ , 0.31); 4) por el contrario, este estudio da cuenta de que el uso de bevacizumab en combinación con quimioterapia incrementa la incidencia de eventos adversos en general (30% vs 21%;  $p < 0.05$ ), incrementando las tasas de abandonos al tratamiento secundarios a eventos adversos de grado 3 ó 4 (21% vs. 15%) como aquellos eventos adversos de especial interés para bevacizumab (5% vs. 2%); 5) que tratándose del estudio pivó más importante financiado por el fabricante preocupa no tener información sobre por qué postergaron el análisis interino un año, por qué en el análisis final del estudio no se actualizó el análisis de la eficacia de bevacizumab en términos de sobrevida global; 6) que este estudio tiene una serie de limitaciones que llevan a tomar con cautela sus resultados, entre las cuales podemos citar como las más importantes: la postergación sin mayor justificación del análisis interino un año después de la fecha programada, las limitaciones en el análisis agregado de datos y la no publicación de los datos finales que actualicen los análisis interinos previamente reportados respecto a bevacizumab a pesar que se disponen ya los resultados finales del estudio desde el 2011 que se publicó el estudio de Cassidy et al.

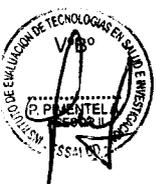


## V. DISCUSIÓN

Este informe da cuenta de la evidencia disponible que de manera directa responde a la pregunta sobre cuál es la eficacia y seguridad de bevacizumab en combinación con quimioterapia de primera línea en el manejo de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Al completar el análisis de evidencias se encontró que a la fecha (abril del 2016) no se dispone de evidencia suficiente para recomendar bevacizumab en combinación con quimioterapia a base de fluoropirimidinas (FOLFOX o XELOX) como una alternativa de tratamiento de primera línea eficaz, segura y costo efectiva para pacientes con cáncer colorrectal metastásico.

La mejor evidencia disponible en la que se ha comparado bevacizumab + quimioterapia a base de fluoropirimidinas (FOLFOX o XELOX) vs quimioterapia a base de fluoropirimidinas (FOLFOX o XELOX) se reduce a solo un ensayo clínico de fase III. Los resultados de dicho ensayo, que fue ejecutado en dos fases, fueron inicialmente reportados por Cassidy et al el año 2004, quienes reportaron los resultados finales de la primera fase del estudio. Posteriormente, los resultados interinos de la segunda fase del estudio fueron publicados en dos manuscritos diferentes, uno publicado por Cassidy et al el año 2008 (32) centrado en el análisis de no inferioridad entre los grupos que fueron tratados con regímenes a base de XELOX o FOLFOX4, y otro, publicado por Saltz et al el año 2008 (28), centrado en el análisis de superioridad entre los grupos tratados con bevacizumab vs. placebo. Finalmente, los resultados finales del estudio serían publicados por Cassidy et al el año 2011 (33), aunque en el mismo no se actualizaron ninguno de los análisis interinos previamente reportados, no reportándose ningún análisis final enfocado específicamente a la eficacia atribuible a bevacizumab. De ahí, que de estas cuatro referencias la mejor evidencia disponible para la pregunta PICO de interés de este dictamen proviene del análisis interino reportado por Saltz et al el año 2008 (28), en el que planteó como hipótesis la superioridad de bevacizumab en combinación con quimioterapia a base de fluoropirimidinas (XELOX o FOLFOX) comparado con quimioterapia a base de fluoropirimidinas (XELOX o FOLFOX) en términos de SLP y cuantificada como una reducción del 25% en la razón de hazards (RH).

En cuanto a la evaluación de eficacia, según lo reportado por Saltz et al dicho estudio no encontró evidencias de que bevacizumab en combinación con quimioterapia a base de fluoropirimidinas (XELOX o FOLFOX4) comparado con la misma quimioterapia sin bevacizumab ofrezca mayor beneficio en términos de sobrevida global (mediana de SG, 21.3 vs. 19.9 meses; RH, 0.89; IC al 97.5%, 0.76 a 1.03;  $p$ , 0.0769) ni en términos de tasa de respuesta al tratamiento (47% vs 49%; OR, 0.90; IC al 97.5%, 0.71 a 1.14;  $p$ , 0.31). A pesar de ello, este estudio encontró una ganancia mínima de 1.4 meses en términos de SLP atribuible a bevacizumab en combinación con quimioterapia a base de fluoropirimidinas (XELOX o FOLFOX) comparado con quimioterapia sin bevacizumab (mediana de SLP, 9.4 vs. 8.0 meses; RH, 0.83; IC al 97.5%, 0.72 a 0.95;  $p$ , 0.0023),



aunque por debajo del beneficio pre-establecido para demostrar la hipótesis de superioridad. Sin embargo, al no haber diferencias en la sobrevida global, y además no haberse reportado a la fecha resultados concernientes a la calidad de vida, esta pequeña ganancia en SLP no se puede interpretar respecto a su traducción en un beneficio clínico neto para el paciente.

En cuanto a la evaluación de seguridad, por el contrario, según lo reportado por Saltz et al. el uso de bevacizumab en combinación con quimioterapia a base de fluoropirimidinas (XELOX o FOLFOX), comparado con el grupo con la misma quimioterapia más placebo, se asoció con un incremento significativo de la incidencia de eventos adversos en general (30% vs 21%;  $p < 0.05$ ), incrementando tanto las tasas de abandonos al tratamiento secundarios a eventos adversos de grado 3 ó 4 (21% vs. 15%) como la tasa de eventos adversos de especial interés para bevacizumab (5% vs. 2%).

Dada la importancia del estudio NO16966 como la mejor evidencia disponible, el mismo ha sido utilizado por el fabricante como el estudio pivote del cuerpo de evidencias disponible para sustentar su propia recomendación como una alternativa de tratamiento de primera línea en el manejo de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Sin embargo, evaluaciones previas realizadas por NICE dan cuenta de que el costo de bevacizumab superaba largamente el moderado beneficio ofrecido cuando era utilizado en combinación con otros regímenes de quimioterapia a base de fluoropirimidinas (IFL o 5-FU/LV) comparado con quimioterapia a base de fluoropirimidinas (IFL o 5-FU/LV) sola. Esto principalmente por que la razón de costo beneficio incremental (£62 857- £88 436 por cada AVAC ganado) atribuible a estos regímenes de quimioterapia combinados o no con bevacizumab superaban largamente el monto límite fijado por NICE para determinar su disposición a pagar (£30 000) (23).

Ahora, si bien en la literatura era común leer que bevacizumab combinado con quimioterapia de primera línea se había convertido en uno de los estándares de tratamiento en el manejo de los cánceres de colon avanzados, lo cierto es que en los últimos años esta aseveración se utiliza cada vez menos a la luz de la nueva evidencia (22). Básicamente, lo que ha pasado es que evidencia reciente de buena calidad ha demostrado que la selección de los pacientes elegibles para recibir tratamiento con anticuerpos monoclonales depende en gran medida del perfil genotípico del tumor. Esto es, que los pacientes con cánceres de colon positivos al tipo salvaje (no mutado) del oncogén KRAS (v/Ki/ras2 Kirsten rat sarcoma) y aquellos que no expresan el EGFR no se benefician del tratamiento con anticuerpo monoclonales anti VEGF (35, 36). De hecho, debido a que aproximadamente el 80% de los cánceres de colon expresan el EGFR y un 30-50% son positivos al tipo salvaje del oncogén KRAS (37), las guías NICE y NCCN ahora reconocen la importancia de un tratamiento diferenciado de los cánceres de colon según su genotipo (21, 22).

En resumen, no se disponen de evidencia suficiente para recomendar bevacizumab en combinación con quimioterapia a base de fluoropirimidinas (FOLFOX o XELOX) como



*[Handwritten signature]*



una alternativa de tratamiento de primera línea más eficaz, seguro y costo efectiva que la quimioterapia a base de fluoropirimidinas (FOLFOX o XELOX) sola como tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer colorrectal metastásico.



A handwritten signature consisting of a stylized, cursive letter 'S'.





## VII. RECOMENDACIÓN

Otras alternativas de tratamiento pueden ser de beneficio para pacientes con cáncer colorrectal metastásico que requieran tratamiento de primea línea. Entre éstas, tal como lo recomiendan las guías NICE y NCCN, entre otras, se incluyen otros regímenes de quimioterapia, algunos de los cuales han sido estudiados ampliamente respecto a su beneficio, y que estando disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud pueden representar una alternativa costo-efectiva para la Institución.

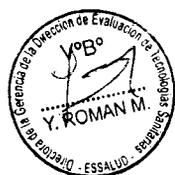


## VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. IETSI. Normativa para el uso de productos farmacéuticos no incluidos en el petitorio farmacológico de EsSalud. In: Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, editor. Lima, Perú 2015.
2. Khazaei S, Salehiniya H, Mohammadian-Hafshejani A. Some Facts about Cancer in the World using Registered Cancer in 2012. Iran J Public Health. 2015;44(11):1559-60.
3. Takayama T, Miyanishi K, Hayashi T, Sato Y, Niitsu Y. Colorectal cancer: genetics of development and metastasis. J Gastroenterol. 2006;41(3):185-92.
4. Funaioli C, Longobardi C, Martoni AA. The impact of chemotherapy on overall survival and quality of life of patients with metastatic colorectal cancer: a review of phase III trials. J Chemother. 2008;20(1):14-27.
5. Davidson M, Okines AF, Starling N. Current and Future Therapies for Advanced Gastric Cancer. Clinical colorectal cancer. 2015;14(4):239-50.
6. Berger MD, Lenz HJ. The safety of monoclonal antibodies for treatment of colorectal cancer. Expert Opin Drug Saf. 2016.
7. Belda-Iñiesta C, Ibanez de Cáceres I, de Castro J. Monoclonal antibodies for medical oncology: a few critical perspectives. Clin Transl Oncol. 2011;13(2):84-7.
8. Rolfo C, Russo A, Santini D, Bronte G, Peeters M. Dilemma in metastatic colorectal cancer: VEGF versus EGRF targeting. Expert Opin Ther Targets. 2013;17(8):869-71.
9. Ellis LM. Mechanisms of action of bevacizumab as a component of therapy for metastatic colorectal cancer. Semin Oncol. 2006;33(5 Suppl 10):S1-7.
10. Cohen MH, Gootenberg J, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary: bevacizumab plus FOLFOX4 as second-line treatment of colorectal cancer. The oncologist. 2007;12(3):356-61.
11. Cohen MH, Gootenberg J, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary: bevacizumab (Avastin) plus Carboplatin and Paclitaxel as first-line treatment of advanced/metastatic recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer. The oncologist. 2007;12(6):713-8.



12. Cohen MH, Shen YL, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary: bevacizumab (Avastin) as treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *The oncologist*. 2009;14(11):1131-8.
13. Summers J, Cohen MH, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary: bevacizumab plus interferon for advanced renal cell carcinoma. *The oncologist*. 2010;15(1):104-11.
14. Tanne JH. FDA cancels approval for bevacizumab in advanced breast cancer. *BMJ*. 2011;343:d7684.
15. Willett CG, Boucher Y, di Tomaso E, Duda DG, Munn LL, Tong RT, et al. Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer. *Nat Med*. 2004;10(2):145-7.
16. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, Gerber HP, Miller K, Kabbinavar F, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(16):1232-9.
17. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(19):2277-85.
18. Kabbinavar FF, Flynn PJ, Kozloff M, Ashby MA, Sing A, Barr CE, et al. Gastrointestinal perforation associated with bevacizumab use in metastatic colorectal cancer: results from a large treatment observational cohort study. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2012;48(8):1126-32.
19. Lange A, Prenzler A, Frank M, Kirstein M, Vogel A, von der Schulenburg JM. A systematic review of cost-effectiveness of monoclonal antibodies for metastatic colorectal cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2014;50(1):40-9.
20. Roohullah A, Wong HL, Sjoquist KM, Gibbs P, Field K, Tran B, et al. Gastrointestinal perforation in metastatic colorectal cancer patients with peritoneal metastases receiving bevacizumab. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(17):5352-8.
21. Colorectal cancer: diagnosis and management. London, U.K: National Institute for Health and Care excellence; 2011.
22. Benson AB, 3rd, Venook AP, Bekaii-Saab T, Chan E, Chen YJ, Cooper HS, et al. Colon cancer, version 3.2014. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014;12(7):1028-59.
23. Bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. London, U.K: National Institute for Health and Care excellence; 2007.



*[Handwritten signature]*



24. Cetuximab, bevacizumab and panitumumab for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy: Cetuximab (monotherapy or combination chemotherapy), bevacizumab (in combination with non-oxaliplatin chemotherapy) and panitumumab (monotherapy) for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy. London, U.K: National Institute for Health and Care excellence; 2012.
25. Wang M, Zheng X, Ruan X, Ye B, Cai L, Lin F, 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.
26. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, 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.
27. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. The New England journal of medicine. 2004;350(23):2335-42.
28. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, 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 : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(12):2013-9.
29. Stathopoulos GP, Batziou C, Trafalis D, Koutantos J, Batzios S, Stathopoulos J, et al. Treatment of colorectal cancer with and without bevacizumab: a phase III study. Oncology. 2010;78(5-6):376-81.
30. Tebbutt NC, Wilson K, Gebiski VJ, Cummins MM, Zannino D, van Hazel GA, 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 : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(19):3191-8.
31. Guan ZZ, Xu JM, Luo RC, Feng FY, Wang LW, Shen L, 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.
32. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(12):2006-12.



*[Handwritten signature]*



33. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results. *British journal of cancer*. 2011;105(1):58-64.
34. Cassidy J, Tabernero J, Twelves C, Brunet R, Butts C, Conroy T, et al. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(11):2084-91.
35. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, De Schutter J, Biesmans B, Fountzilas G, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *The Lancet Oncology*. 2010;11(8):753-62.
36. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *The New England journal of medicine*. 2013;369(11):1023-34.
37. Neumann J, Zeindl-Eberhart E, Kirchner T, Jung A. Frequency and type of KRAS mutations in routine diagnostic analysis of metastatic colorectal cancer. *Pathol Res Pract*. 2009;205(12):858-62.



*[Handwritten signature]*

