



**PERÚ**

Ministerio  
de Trabajo  
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud  
EsSalud



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

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA  
N° 002-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE BEVACIZUMAB EN COMBINACIÓN  
CON QUIMIOTERAPIA FOLFIRI EN EL TRATAMIENTO DE SEGUNDA  
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**

*Enero, 2017*



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

## EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, 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 Sanitarias - IETSI-ESSALUD
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
4. Patricia Rosario Pimentel Álvarez - Asesora Clínica, Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación-IETSI- ESSALUD
5. Paula Alejandra Burela Prado - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
6. Antonio Marty Quispe Gutiérrez - Médico consultor, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
7. Manuel Humberto 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. Eficacia y seguridad de bevacizumab en combinación con quimioterapia FOLFIRI en el tratamiento de segunda línea para pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 002-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú. 2017

## LISTA DE ABREVIATURAS

AVAC	Años de vida ajustados a la calidad
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CAPOX	Quimioterapia combinada a base de capecitabina + oxaliplatino, también llamada XELOX o CapeOX
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
ESMO	European Society of Medical Oncology
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ETS	Evaluación de Tecnología de Salud
FDA	Food and Drug Administration
FOLFOX	Quimioterapia combinada a base de leucovorina + 5-fluorouracilo + oxaliplatino
GPC	Guías de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation
HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de confianza
IM	Intramuscular
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
MA	Meta-Análisis
NCCN	National Comprehensive Consortium Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR	National Institute for Health Research del Reino Unido
NGC	National Guideline of Clearinghouse
RS	Revisión Sistemática
SC	Subcutáneo
TRO	Tasa de respuesta objetiva al tratamiento

## CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II. INTRODUCCIÓN.....	6
A. ANTECEDENTES.....	6
B. ASPECTOS GENERALES.....	7
C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS.....	8
III. METODOLOGIA.....	8
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	10
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	10
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	11
IV. RESULTADOS.....	13
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	14
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	16
i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	16
ii. EVALUACIONES DE TEGNOLOGÍA SANITARIA.....	19
iii. ENSAYOS CLÍNICOS.....	20
V. DISCUSIÓN.....	27
VI. CONCLUSIONES.....	31
VII. RECOMENDACIONES.....	32
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	33



## I. RESUMEN EJECUTIVO





- El objetivo del presente dictamen fue evaluar la eficacia y seguridad de bevacizumab en combinación con quimioterapia como alternativa de tratamiento de segunda línea en el manejo de pacientes con cáncer colorrectal metastásico.
- En la actualidad, el manejo de pacientes con cáncer colorrectal metastásico incluye como alternativas de segunda línea de tratamiento diferentes regímenes de quimioterapia, de los cuales los más utilizados en nuestro medio son los regímenes: Irinotecán en monodroga, XELOX(oxaliplatino y capecitabina), FOLFIRI (leucovorina + 5-fluorouracilo + irinotecán), FOLFOX (leucovorina + 5-fluorouracilo + oxaliplatino) y FOLFIRINOX (leucovorina + 5-fluorouracilo + irinotecán + oxaliplatino), todos tratamientos disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. El presente dictamen sólo evalúa el esquema de quimioterapia FOLFIRI, de acuerdo a la propuesta de pregunta PICO remitida como parte del expediente de solicitud.
- Hoy en día existen nuevas alternativas de tratamiento de segunda línea para pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Entre los cuales se encuentra el anticuerpo monoclonal bevacizumab, el cual tiene como diana celular el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF por sus siglas en inglés), siendo uno de los anticuerpos monoclonales más estudiados según la literatura disponible.
- Respondiendo al objetivo de este dictamen, en la presente evaluación se realizó una amplia búsqueda de evidencia en las principales bases de datos de literatura científica, encontrando que, a diciembre del 2016, no se dispone de evidencia suficiente para recomendar bevacizumab en combinación con el esquema de quimioterapia FOLFIRI como una alternativa de tratamiento de segunda línea que pruebe un mayor beneficio en relación a FOLFIRI solo, en el manejo de pacientes con cáncer colorrectal metastásico que progresaron a quimioterapia a base de oxaliplatino. Por otro lado, la evidencia disponible señala al esquema de quimioterapia FOLFIRI como una alternativa de tratamiento de segunda línea recomendable para el manejo de pacientes con cáncer colorrectal metastásico que progresaron a quimioterapia de primera línea basada en oxaliplatino.
- Por lo descrito, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso de bevacizumab en combinación con quimioterapia FOLFIRI como una alternativa de tratamiento de segunda línea para el manejo de pacientes con cáncer colorrectal metastásico que hayan progresado a quimioterapia basada en oxaliplatino.



## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de del uso de bevacizumab en combinación con quimioterapia FOLFIRI como tratamiento de segunda línea para pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico. Así, el médico oncólogo Tulio Américo Achata Salas del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, en concordancia con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del Petitorio de producto farmacéutico a ser evaluado, según la siguiente pregunta PICO inicial:

   	<p><b>P</b> <b>Población:</b> Paciente varón de 62 años, ECOG 1, con diagnóstico histopatológico de biopsia de recto de adenocarcinoma bien diferenciado, operado de resección anterior baja, con hallazgo operatorio de nódulos hepáticos, pieza operatoria: adenocarcinoma con ganglios comprometidos 3/5, con lesiones hepáticas por tomografía pre tratamiento. Recibió tratamiento sistémico de poliquimioterapia esquema FOLFOX 4, con respuesta completa por tomografía, seguido de monoquimioterapia. Presenta persistencia de enfermedad hepática por PET CT. Es tributario de segunda línea de poliquimioterapia.</p>
<p><b>I</b></p>	<p><b>Intervención:</b> Poliquimioterapia de segunda línea asociado a Bevacizumab 5 mg/kg EV cada 2 semanas</p>
<p><b>C</b></p>	<p><b>Comparador:</b> Poliquimioterapia FOLFIRI</p>
<p><b>O</b></p>	<p><b>Desenlaces clínicos primarios:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumento de sobrevida global</li> <li>- Aumento de sobrevida libre de progresión</li> <li>- Incremento de la tasa de respuesta global</li> <li>- Menos incidencia global de eventos adversos grado 3-4</li> </ul>

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron a cabo reuniones técnicas con el médico oncólogo Manuel Leiva Gálvez del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren y representantes del equipo evaluador del IETSI. Las reuniones sostenidas ayudaron para la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final la siguiente:

P	Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico, que han progresado a quimioterapia a base de oxaliplatino, tributarios a tratamiento de segunda línea
I	Bevacizumab + Quimioterapia FOLFIRI
C	Quimioterapia FOLFIRI
O	<p><b>Desenlaces clínicos primarios:</b></p> <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>

## B. ASPECTOS GENERALES

El cáncer colorrectal es uno de los cánceres más frecuentes a nivel mundial. Anualmente se reportan más de 1.361 millones de nuevos casos y 694,000 muertes por cáncer colorrectal, constituyéndose en la tercera causa más frecuente de cáncer y en la cuarta causa de muerte por cáncer a nivel mundial(1). Aproximadamente, un 20-55% de los pacientes con cáncer colorrectal presentan enfermedad metastásica al momento del diagnóstico, mientras que un 50-60% de los pacientes diagnosticados en estadios tempranos, pese a ser tratados quirúrgicamente igual desarrollarán metástasis, mayormente de localización hepática(2). Debido a ello, el pronóstico de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico o recurrente en general es pobre, asociándose a una sobrevida global a los 5 años del 50%(3).

El manejo de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico busca principalmente la mejora de la calidad de vida. Su manejo combina tratamientos especializados (tales como cirugías paliativas, quimioterapia y radioterapia) con tratamientos sintomáticos y soporte psicosocial. Aproximadamente, el 8% de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico tienen metástasis hepática resecable quirúrgicamente en cuyo caso, la quimioterapia podría apoyar la resecabilidad de éstas. A pesar de ello, una importante fracción de los pacientes progresa a la terapia de primera línea requiriendo entonces un manejo de segunda línea que por lo general es menos eficaz y seguro. En los últimos años, la industria farmacéutica ha desarrollado una nueva generación de agentes antineoplásicos entre los cuales se incluyen los anticuerpos monoclonales, siendo bevacizumab, cetuximab y panitumumab, ejemplos de éstos(4).

En la actualidad, el Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con el esquema de quimioterapia FOLFIRI, una alternativa de tratamiento eficaz y segura para pacientes con cáncer colorrectal metastásico; en el presente dictamen se evalúa la eficacia y seguridad de bevacizumab en combinación con el esquema de quimioterapia FOLFIRI, en comparación con el esquema de quimioterapia FOLFIRI solo, como tratamiento de segunda línea en pacientes con cáncer colorrectal metastásico.

### C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS

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(5).


Bevacizumab fue aprobado por la FDA para el tratamiento de segunda línea del cáncer colorrectal metastásico en combinación con quimioterapia a base de fluoropirimidinas el 20 de Julio del 2006. Es importante destacar que la aprobación de bevacizumab por parte de la FDA incluye las siguientes alertas de seguridad: hemorragias y hemorragias gastrointestinales, complicaciones quirúrgicas y de cicatrización de heridas, y daño renal (6).

Asimismo, el 12 de enero del 2005 en Europa ya se había adoptado la aprobación de bevacizumab realizada por la EMA para su comercialización dentro de los países de la Unión Europea, donde se autoriza su uso, también, en combinación con quimioterapia a base de fluoropirimidinas para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma metastásico del colon o recto(7).


El producto farmacéutico bevacizumab fue elaborado, patentado y comercializado por Genentech Inc. como Avastin®. Sin embargo, desde el año 2003 es 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.



La Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) tiene registrado bevacizumab como Avastin 100mg/4mL en solución inyectable con número de registro sanitario BE00472 y Avastin 400mg/16mL en solución inyectable con número de registro BE00458. Ambas presentaciones comercializadas por ROCHE FARMA (PERU) S.A(8).



Según el sistema informático SAP R/3-EsSalud, la institución adquirió por última vez, el 04 de octubre del 2016, bevacizumab de 100mg (25mg/4mL) a un precio unitario por vial de 1,419.92 nuevos soles y el 17 de junio del 2016, bevacizumab de 400mg (25mg/16mL) a un precio unitario por vial de 5,087.40 nuevos soles. Tomando en cuenta un peso promedio de 60kg por paciente y una dosis de 7.5mg/kg o 15mg/kg cada tres semanas, el costo del tratamiento cada tres semanas sería de 6,507.32<sup>1</sup> y 11,594.72<sup>2</sup> soles, respectivamente. Esto quiere decir que semestralmente (i.e., 24 semanas) el costo de uso de bevacizumab sería de 50,058.56 y 92,757.76 soles, respectivamente. Según opinión de expertos, en la actualidad el sistema de EsSalud atiende a nivel nacional un aproximado de 100 casos al año de cáncer colorrectal metastásico que ha progresado a primera línea de tratamiento con quimioterapia a base de oxaliplatino. Esto quiere decir que anualmente EsSalud gastaría un aproximado de 10,011,712.00 y 18,551,552.00 soles en el tratamiento de todos los pacientes con dicha condición.





<sup>1</sup> Considerando un vial de 400mg y uno de 100mg  
<sup>2</sup> Considerando dos viales de 400mg y uno de 100mg


### III. METODOLOGIA

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de bevacizumab en combinación con esquema de quimioterapia FOLFIRI como tratamiento de segunda línea para pacientes con cáncer colorrectal metastásico. 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:

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

#### B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA



Se realizó una búsqueda específica pero lo suficientemente sensible, la cual consideró la pregunta PICO y los criterios de elegibilidad priorizados previamente. Así, los términos de búsqueda utilizados consideraron la población de interés, la intervención y el diseño del estudio. Se incluyeron términos Mesh<sup>3</sup>, lenguaje libre y filtros específicos para cada buscador.

<sup>3</sup> Los términos Mesh (Medical Subject Headings, en castellano "encabezados de temas médicos") es un vocabulario controlado de términos de la librería nacional de Medicina de los Estados Unidos (NLM, por sus siglas en inglés), los cuales permiten indexar artículos según temas de interés. Por lo tanto, suponen una herramienta fundamental para la búsqueda de artículos publicados

- Bevacizumab
  - Bevacizumab
  - Avastin
  
- Colorectal cancer
  - Colorectal Cancer
  - Cancer, Colorectal
  - Colorectal neoplasms
  - Neoplasms, Colorectal
  - Colorectal Neoplasm
  - Neoplasm, Colorectal
  - Colorectal Tumor
  - Tumor, Colorectal
  - Colorectal Carcinoma
  - Carcinoma, Colorectal
  - Carcinomas, Colorectal
  - Colorectal Carcinomas
  
- FOLFIRI
  - IFL protocol
  - FOLFIRI
  - FOLFIRI 1 protocol
  - FOLFIRI protocol
  
- 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

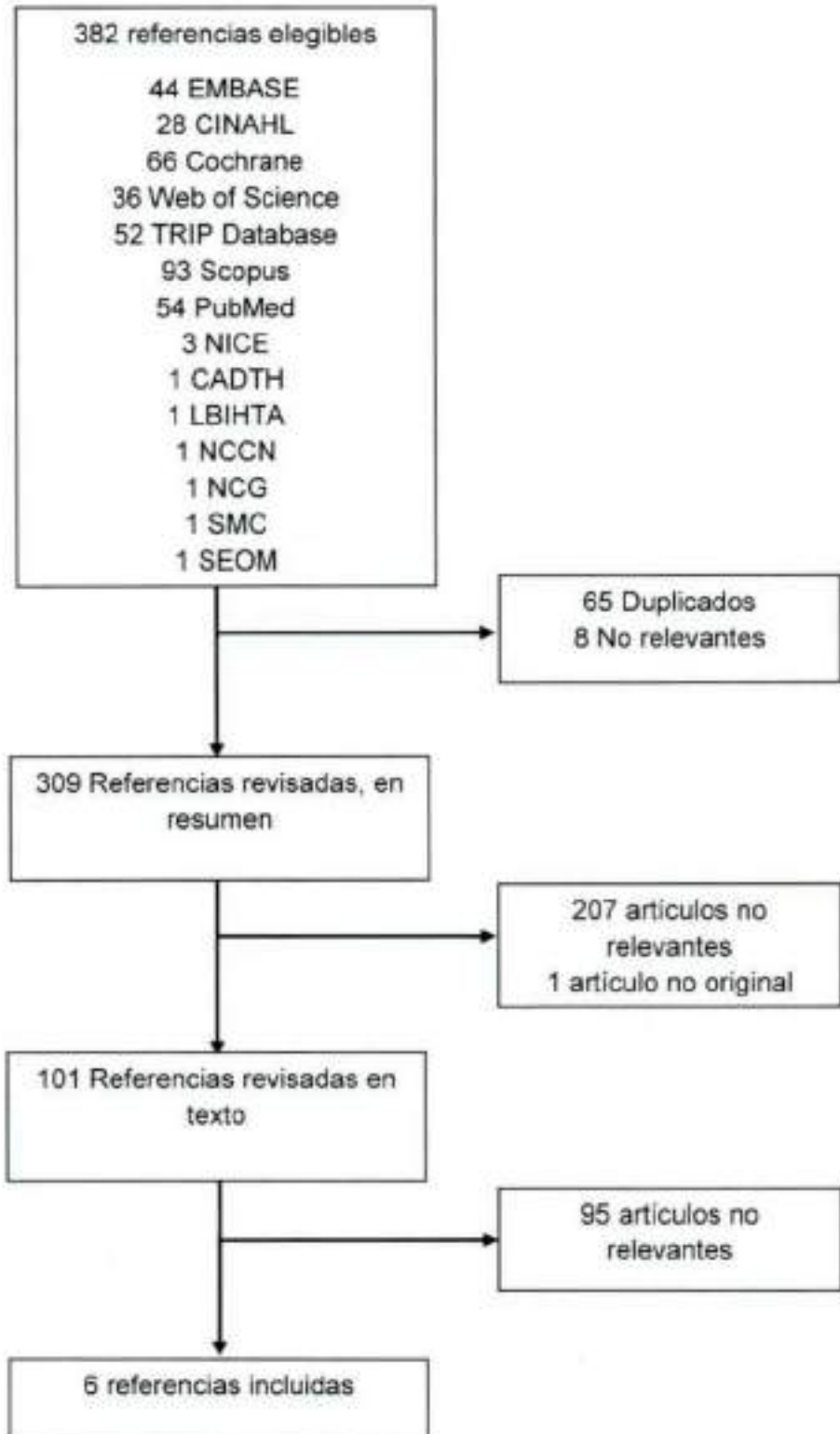
Se priorizó la selección de guías de práctica clínica (GPC), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA), y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III que permitieran responder a la pregunta PICO formulada. En el caso de encontrar RS, se realizó una revisión de los ensayos clínicos incluidos dentro de dichas RS, para así corroborar que el presente dictamen incluyera todos los ensayos clínicos que pudieran responder a la pregunta PICO de interés. En

el caso que las RS y/o MA identificados en la presente evaluación fueran de baja calidad o no solo incluyeran ensayos clínicos de fase III, se optó por extraer y evaluar de forma independiente los ensayos clínicos de fase III identificados en dichas RS. Por último, con respecto a las GPC se priorizaron aquellas que su metodología incluyera la gradación de las recomendaciones brindadas y/o mostrara la evidencia utilizada para dichas recomendaciones, para así poder valorar la calidad de la evidencia.



#### IV. RESULTADOS

##### FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA




## A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA


Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica hasta diciembre 2016 para el sustento del uso de bevacizumab en combinación con el esquema de quimioterapia FOLFIRI como tratamiento de segunda línea para pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico que hubieran recibido previamente quimioterapia a base de oxaliplatino. Se presenta la evidencia disponible según el tipo de publicación priorizada en los criterios de inclusión (i.e., GP, ETS, RS y ECA fase III).



**Guías de práctica clínica (GPC):** Al realizar una amplia búsqueda de GPC en las bases de datos revisadas se encontraron diferentes guías de práctica clínica en las que se incorporan recomendaciones para el manejo de casos de cáncer colorrectal, incluyendo las guías de la American Society of Clinical Oncology (ASCO), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), European Society of Medical Oncology (ESMO) de Europa, Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), National Comprehensive Consortium Network (NCCN), 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 y Scottish Medicines Consortium (SMC). Sin embargo, cabe resaltar que, de todas las guías revisadas, solo tres planteaban recomendaciones en relación al uso de bevacizumab en combinación con quimioterapia como terapia de segunda línea para pacientes con cáncer colorrectal metastásico; la GPC elaborada por NICE 2016, la GPC de NCCN 2016, y la GPC por SEOM 2015.



**Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS):** Al realizar la búsqueda amplia de evaluaciones de tecnologías en salud (ETS), se observó que solo dos de ellas evaluaron la utilidad de bevacizumab en combinación con quimioterapia como alternativa de tratamiento de segunda línea para pacientes con cáncer colorrectal avanzado, una elaborada por el Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Ludwig Boltzmann (LBIHTA) y otra por elaborada por NICE del Reino Unido. Sin embargo, al revisar en extenso la ETS del LBIHTA, la misma finalmente fue excluida como evidencia relevante para este dictamen ya que, bevacizumab fue evaluado como terapia de mantenimiento y no como terapia de segunda línea. Por esta razón, en la sección de descripción y evaluación de evidencia se incluye solo la ETS de NICE.



**Revisiones sistemáticas (RS):** La búsqueda de las bases de datos seleccionadas dio como resultado un total de 16 revisiones sistemáticas o meta-análisis, en cada uno de los cuales se evaluó el uso de la combinación de bevacizumab con quimioterapia en el manejo de pacientes con cáncer colorrectal. Luego de analizar cada uno de estos estudios en texto completo se encontró que solo un meta-análisis reportó evidencia en relación al uso de bevacizumab más FOLFIRI como tratamiento de segunda línea para cáncer colorrectal metastásico en pacientes que habían sido tratados previamente con quimioterapia a base de oxaliplatino Beretta et al., 2013(9). Según este meta-análisis, que incluye estudios publicados hasta octubre del año 2012, se disponía de once

estudios en los cuales se analizó la eficacia de FOLFIRI/bevacizumab como terapia de segunda línea para cáncer colorrectal avanzado tratados previamente con oxaliplatino sin bevacizumab. De los 11 estudios incluidos, 10 incluyeron dos ensayos clínicos de fase II no aleatorizados, dos estudios observacionales, dos cohortes prospectivas y cuatro estudios retrospectivos. Así, solo un estudio fue un ensayo clínico de fase II aleatorizado, estudio considerado como la mejor evidencia disponible en ese entonces. A pesar de que la población y la intervención de este meta-análisis encajan de forma precisa con la pregunta PICO del presente dictamen, se eligió no incluir dicho meta-análisis debido a los tipos de estudios incluidos (baja calidad de evidencia). En relación al ensayo de fase II aleatorizado (estudio considerado como mejor evidencia al momento en que se realizó dicho meta-análisis), este tampoco se considera en el presente dictamen ya que se compara bevacizumab más FOLFIRI en relación a bevacizumab más IRIS (irinotecán más S-1; S-1: tegafur, 5-chloro-2,4-dihydropyridine, y oxonato de potasio) y no en relación al comparador de interés del presente dictamen (i.e., FOLFIRI).

**Ensayos clínicos:** Luego de terminada la búsqueda bibliográfica, solo se encontraron referencias de cuatro ensayos clínicos de fase III en los cuales se analizó la eficacia y seguridad de la terapia de segunda línea bevacizumab en combinación con régimen de quimioterapia FOLFIRI, en el manejo de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Sin embargo, de estos cuatro estudios solo dos, los estudios ML 18147 y BEBYP, permiten ayudar a responder a la pregunta PICO de interés de este dictamen, aunque la evidencia brindada sea indirecta. En el caso de los dos estudios restantes, uno de ellos (el estudio PRODIGY 9) aún no publica sus resultados, solo se dispone del protocolo publicado. Asimismo, su objetivo principal es comparar terapia de mantenimiento con bevacizumab en los intervalos libres de quimioterapia en pacientes que no han recibido primera línea de tratamiento en enfermedad metastásica. Por lo tanto, los objetivos del ensayo no encajan con la pregunta PICO de interés. Por otro lado, el estudio EAGLE tuvo como objetivo principal comparar dos dosis distintas de bevacizumab en combinación con quimioterapia FOLFIRI, en pacientes que hubieran recibido previamente bevacizumab más quimioterapia a base de oxaliplatino. Así, el ensayo EAGLE, al igual que el ensayo PRODIGY 9, tampoco encaja con la pregunta PICO de interés. Por lo mencionado previamente, se decidió que en la sección de descripción y evaluación de evidencia de presente dictamen solo se considerará la evidencia indirecta de los ensayos ML18147 y BEBYP.



## B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

### i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) "*Colorectal cancer: diagnosis and management*", 2011 (updated 2014)(10).


En relación a los tratamientos biológicos luego de una primera línea de tratamiento (segunda línea o más), se menciona que cetuximab, bevacizumab y panitumumab no se encuentran recomendados. La decisión de no recomendar ninguno de dichos tratamientos biológicos se basa en una ETS realizada por la misma institución "*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*" (ETS NICE TA93)(11).

Con respecto a la relevancia de esta guía para el presente dictamen cabe resaltar lo siguiente: 1) Que NICE ha encontrado suficiente evidencia nueva disponible en la literatura como para comisionar que se actualice su guía para manejo y diagnóstico de cáncer colorrectal, la misma que se espera recién sea publicada el año 2017; 2) Que en esta guía se establece que la terapia de elección para pacientes que progresaron al tratamiento de primera línea de tipo quimioterapia FOLFOX es la quimioterapia FOLFIRI y para pacientes que progresaron al tratamiento de primera línea de tipo quimioterapia FOLFIRI es la monoterapia con irinotecán (ETS NICE TA93); 3) En esta guía NICE no recomienda a bevacizumab en combinación con quimioterapia, recomendación que se basa en la ETS NICE TA242, la cual será descrita y discutida más adelante en el presente documento.


**Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) para el diagnóstico y tratamiento del cáncer colorrectal metastásico, 2015(12).**

En relación a las terapias después de la primera línea de tratamiento, se menciona que estas deben ser individualizadas según la terapia previamente recibida, tomando en consideración el estado mutacional del gen RAS. Esta recomendación esta gradada como IIC, lo cual quiere decir que se basó en evidencia proveniente de ensayos clínicos aleatorizados, pero pequeños; o grandes, pero con riesgo de sesgo; o bien se basaron en un meta-análisis de dichos ensayos clínicos o de otros ensayos clínicos que presentaron heterogeneidad. Asimismo, se considera que existe insuficiente evidencia de eficacia o que el beneficio encontrado no supera el riesgo de las desventajas, tales como los eventos adversos o el costo del tratamiento. Por lo tanto, esta recomendación es opcional. Dentro de las opciones mencionadas en los tratamientos de segunda línea o más, se menciona que para pacientes que recibieron previamente quimioterapia a base de oxaliplatino, el esquema de quimioterapia






FOLFIRI o irinotecán serían los tratamientos de preferencia; mientras que en los casos de cáncer colorrectal metastásico que progresaron a quimioterapia basada en irinotecán, el tratamiento de preferencia serían los esquema de quimioterapia FOLFOX o XELOX. Adicionalmente, esta guía menciona el uso de bevacizumab en combinación con quimioterapia, como tratamiento de segunda línea tanto en pacientes que progresaron a quimioterapia de primera línea (de preferencia quimioterapia basada en oxaliplatino) sola o en combinación con bevacizumab. Estas opciones de tratamiento no están gradadas. Sin embargo, se menciona la evidencia utilizada para dichas recomendaciones. En relación a la evidencia en referencia al uso de bevacizumab en combinación con quimioterapia en pacientes que no han recibido previamente bevacizumab esta se basa en los resultados del artículo de Giantonio BJ et al., 2007(13). En este artículo se reportan los resultados del estudio E3200 en el cual se compara bevacizumab más FOLFOX4 en comparación a FOLFOX4 solo.



Debido a que el comparador de dicho estudio se basa en un esquema de quimioterapia a base de oxaliplatino (FOLFOX4) y no en FOLFIRI (el comparador de interés de la presente pregunta PICO), éste ensayo (i.e., E3200) no se consideró dentro del presente dictamen. Sin embargo, se menciona en la presente descripción de esta GPC, para tener en consideración cual fue la evidencia utilizada detrás de la recomendación de uso de bevacizumab más quimioterapia como tratamiento de segunda línea. Dicha recomendación de uso de bevacizumab más quimioterapia no se basa en el esquema de quimioterapia FOLFIRI sino en el esquema de quimioterapia FOLFOX4, el cual no es de interés para la presente pregunta PICO. Adicionalmente, en este ensayo, se excluyó a pacientes que hubieran recibido previamente quimioterapia a base de oxaliplatino (definiendo de unas de las características de la población de interés de la presente pregunta PICO).




En relación a la rigurosidad metodológica de esta GPC, esta no ha podido ser evaluada ya que, en la publicación de las recomendaciones, Aranda et al., 2015(12) no se hace mención del proceso de desarrollo de la GPC. Asimismo, tampoco se ha tenido acceso al documento metodológico de la GPC, por lo tanto, no es posible tener conocimiento del proceso de selección de la evidencia utilizada. Por otro lado, es de notar que las recomendaciones en relación a los posibles tratamientos, como se menciona previamente, no están gradadas. Sin embargo, sí se referencia la evidencia utilizada detrás de dicha recomendación.






**National Comprehensive Cancer Network (NCCN)- "Colon cancer"<sup>4</sup>, 2016(14).**

Según esta guía (NCCN v2.2016) para el tratamiento de pacientes con cáncer de colon avanzando o metastásico que han recibido previamente terapia a base de oxaliplatino, pero sin irinotecán; dentro de los tratamientos recomendados se menciona el uso de FOLFIRI con o sin bevacizumab o irinotecán con o sin bevacizumab. Además, se menciona que bevacizumab es el agente anti-angiogénico de preferencia debido a su toxicidad y/o costo. Con respecto a

<sup>4</sup> Las mismas recomendaciones se incluye dentro de la GPC de cáncer de recto. Al tratarse de enfermedad metastásica no hay distinción en el tratamiento sistémico.



irinotecán se menciona que este debe ser utilizado con cuidado y con una disminución de la dosis en pacientes que presenten enfermedad de Gilbert o niveles de bilirrubina sérica elevada. La gradación de estas recomendaciones es 2A, es decir que dichas recomendaciones se basan en evidencia de baja calidad, pero existe un consenso uniforme por parte del panel de NCCN de que la intervención es la apropiada. En relación a la evidencia detrás de la recomendación de bevacizumab como segunda línea de tratamiento en pacientes que no han utilizado previamente bevacizumab, esta se basa en los resultados del artículo Bennouna et al., 2013(15) ensayo ML 18147; en los resultados de Masi G et al., 2015(16) ensayo BEBYP; y en los resultados de Iwamoto S et al., 2015(17) ensayo EAGLE. Sin embargo, es de notar que el ensayo EAGLE incluyó a pacientes que habían recibido bevacizumab como primera línea de tratamiento.



Con respecto a la rigurosidad metodológica de esta GPC, la evidencia de dicha GPC proviene de una revisión realizada utilizando el motor de búsquedas PubMed, de la cual no se especifica si esta fue sistemática y/o realizada por más de un revisor. Adicionalmente, NCCN también evalúa solicitudes externas, las cuales pueden provenir de la industria farmacéutica, en las cuales se solicitan reconsideraciones de las recomendaciones previamente realizadas. En relación a los criterios de inclusión para las búsquedas realizadas, estos no se mencionan dentro del documento metodológico de las GPC realizadas por NCCN; pero sí se menciona los tipos de estudios a ser considerado dentro de las actualizaciones realizadas en la GPC, los cuales incluyen ensayos clínicos de fase II, fase III y fase IV; otras GPC; meta análisis; revisiones sistemáticas; y estudios de validación. Con respecto a las fuerzas y limitaciones de la evidencia considerada, éstas no se mencionan, pero sí se hace una breve descripción de la evidencia considerada. La gradación de las recomendaciones realizadas en esta GPC se basa en cuatro categorías propias, en las cuales se considera el nivel de evidencia utilizado y el consenso de panel de expertos realizadores de la GPC en relación a si la intervención es apropiada o no, mas no se menciona fuerza de recomendación. En esta GPC sí se hace mención de los beneficios clínicos y de los riesgos, estos se encuentran a manera de resumen en la sección de la evidencia considerada por la guía. Adicionalmente, en esta GPC si existe relación entre las recomendaciones brindadas y la evidencia utilizada. Por último, se menciona que el panel de NCCN, se reúne para discutir la inclusión de las nuevas recomendaciones y la evidencia, en las cuales los miembros deben declarar su conflicto de interés. En relación a las actualizaciones, estas se hacen de forma regular anualmente. Sin embargo, puede haber actualizaciones en un periodo menor de presentarse nueva evidencia, o aprobaciones de nuevos fármacos, o cambios en las indicaciones de uso de los ya previamente aprobados.

## ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2012- *“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” (TA242) (11).*

En esta ETS se evaluaron tres tipos distintos de terapias biológicas como tratamientos de segunda línea en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Dentro de las tres terapias biológicas evaluadas se consideró el uso de bevacizumab en combinación con regímenes de quimioterapia que no contuvieran oxaliplatino. Así, esta ETS, luego de realizar la evaluación de efectividad clínica y de costo efectividad, concluye que ninguna de las terapias biológicas es recomendada para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico que ha progresado a quimioterapia de primera línea. Es de notar que, en esta ETS los evaluadores de NICE reportaron no haber encontrado ninguna evidencia directa que cumpliera los criterios de inclusión de su ETS en relación a bevacizumab (i.e., bevacizumab en combinación con regímenes de quimioterapia que no contuvieran oxaliplatino) y que la mejor evidencia disponible en ese entonces provenía del ensayo clínico de fase III E3200(13), estudio en el que se comparó la eficacia y seguridad de FOLFOX-4 en combinación con bevacizumab versus FOLFOX-4 solo, y versus bevacizumab solo, como alternativas de tratamiento de segunda línea para pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Debido a que NICE no encuentra evidencia que permita evaluar bevacizumab en combinación con algún régimen de quimioterapia que no incluya oxaliplatino (como en el caso de FOLFIRI, intervención de interés del presente dictamen), NICE concluye que no se puede confirmar en cuánto se extendería la vida con dicha combinación de tratamiento en el contexto de segunda línea y que la evidencia existente para primera línea o de segunda línea pero en combinación con otros regímenes de quimioterapia no son suficientes para poder realizar una recomendación favorable. Adicionalmente, no se presenta ninguna evaluación fármaco económica en relación al uso de bevacizumab más un régimen de quimioterapia que no sea a base de oxaliplatino (e.g., FOLFIRI). Por último, NICE menciona que en la actualidad existen otras opciones como tratamientos de segunda línea. Siendo irinotecán una de dichas opciones para pacientes que previamente hayan recibido FOLFOX (i.e., régimen de quimioterapia a base de oxaliplatino, como es el caso de la población de interés de la presente pregunta PICO).



### III. ENSAYOS CLÍNICOS

Los ensayos incluidos en el presente dictamen no han sido realizados en la población de interés de la presente pregunta PICO, ya que ambos ensayos incluyeron pacientes que hubieran recibido previamente quimioterapia (ya sea a base de oxaliplatino o irinotecán) en combinación con bevacizumab. Sin embargo, a la fecha no se han encontrado resultados de ensayos que permitan evaluar la intervención en relación al comparador de interés en pacientes con las mismas características de la población de interés del dictamen. Así, la mejor evidencia disponible a la fecha se considera evidencia indirecta. Sin embargo, es necesario tomar cautela ya que luego de analizar al detalle dicha evidencia indirecta esta podría no ser extrapolable a nuestra población de interés y por lo tanto no nos permitiría ayudar a responder la pregunta PICO del presente dictamen.

**Bennouna J et al., 2013- "Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3"**(15)

Este estudio (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00700102), a pesar de tratarse del estudio más grande publicado a la fecha, solo podría aportar evidencia indirecta al presente dictamen, porque el mismo evaluó la eficacia y seguridad de bevacizumab en combinación con quimioterapia de segunda línea a elección (FOLFIRI simplificado, FOLFOX-4, FOLFOX-4 simplificado, FOLFOX-6, FUFOX, XELIRI, XELOX u otros regímenes de quimioterapia de segunda línea) en comparación con quimioterapia sola, y en pacientes que habían recibido previamente bevacizumab en combinación con quimioterapia a base de oxaliplatino o irinotecán como primera línea de tratamiento, considerando solo de manera parcial y de forma no precisa las características de interés de la presente pregunta PICO.

Este ensayo clínico de fase III, aleatorizado (1:1), de etiqueta abierta, multicéntrico (220 centros en 15 países) con un poder estadístico del 90% suficiente para detectar un aumento del 30% en las medianas de supervivencia (HR, 0.77). El objetivo del estudio fue evaluar el efecto de la supervivencia global en pacientes que continuaron con bevacizumab luego de haber progresado a bevacizumab más quimioterapia estándar, ya sea a base de oxaliplatino (como la población de la pregunta PICO del presente dictamen) o a base de irinotecán, como tratamiento de primera línea. Se incluyeron a pacientes adultos con diagnóstico histológico confirmado de cáncer de colorrectal metastásico (con una o más lesiones susceptibles de medición unidimensional), ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 a 2, con enfermedad tumoral positiva hasta 4 semanas antes de comenzar el tratamiento del estudio de acuerdo con los criterios RECIST evaluados por el investigador, con tratamiento previo con bevacizumab más quimioterapia estándar de primera línea a base de fluoropirimidinas más oxaliplatino (41%) o irinotecán (59%), que no eran candidatos para metastasectomía (irresecables). Los pacientes fueron excluidos si tenían un diagnóstico de enfermedad progresiva más de 3 meses después de la última administración de bevacizumab, si su SLP al tratamiento de primera línea fue de

menos de 3 meses, y si los pacientes no completaron al menos 3 meses (consecutivos) de terapia de primera línea con bevacizumab. Un aspecto importante a tener en consideración es que este estudio fue iniciado en el año 2006 como el estudio AIO KRK 0504 pero enmendado el año 2008, luego de que fuera adquirido por laboratorios Roche, para convertirse en el estudio ML18497 para cambiar la variable desenlace primaria del estudio de SLP a SG, cambiar los criterios de estratificación de la aleatorización e incrementar el tamaño de muestra de 572 a 810 participantes.



### **Sobrevida global**

Entre el 1 de febrero del año 2006 y el 9 de junio del año 2010, 409 (50%) pacientes fueron asignados a bevacizumab más quimioterapia y 411 (50%) al grupo de quimioterapia sola, con tiempos de seguimiento similares (medianas de seguimiento, 11.1 vs, 9.6 meses; [RIQ], 6.4 a 15.6 meses vs. 5.4 a 13.9 meses) entre los grupos bevacizumab en combinación con quimioterapia y quimioterapia sola. Así, en el análisis realizado en la población por intención a tratar se observó una mediana de SG de 11.2 (IC95%, 10.4 a 12.2) meses para el grupo de bevacizumab más quimioterapia, en comparación a una mediana de SG de 9.8 (IC95% 8.9 a 10.7) meses para el grupo de quimioterapia sola. Se estimó un hazard ratio[HR] estratificado de 0.83; IC95%, 0.71 a 0.97; valor  $p$ , 0.0211. Es decir que el riesgo instantáneo de morir fue 29% menor en el grupo que recibió bevacizumab más quimioterapia y que esta diferencia fue estadísticamente significativa. Por otro lado, el HR sin estratificar fue de 0.81 (IC95%0.69 a 0.94; valor  $p=$  0.0062). Sin embargo, es de notar, que a pesar de que los HR estimados son estadísticamente significativos, los intervalos de confianza de las medianas de sobrevida global se cruzan y no se presenta un valor  $p$  que permita identificar si la diferencia es estadísticamente significativa.



### **Análisis de subgrupo de interés de sobrevida global**

Como se mencionó previamente, en este ensayo se incluyeron pacientes que habían recibido previamente bevacizumab en combinación con quimioterapia, ya sea a base de oxaliplatino o de irinotecán. Por lo tanto, en este ensayo se realizó un análisis de subgrupo en relación al tratamiento previamente utilizado. Así, en el subgrupo de los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia a base de oxaliplatino (e.g., FOLFOX), como primera línea de tratamiento (como nuestra población de interés); se observó un HR de 0.79 (IC95%0.62 a 1.00; no se reporta el valor  $p$ ). Sin embargo, cabe resaltar que a diferencia de nuestra población de interés donde solo se incluye a pacientes que hayan recibido como tratamiento de primera línea quimioterapia a base de oxaliplatino, este ensayo incluye a pacientes que también hubiera utilizando bevacizumab en primera línea. Adicionalmente, no se realizan análisis específicamente para los pacientes a los cuales se les dio como segunda línea de tratamiento bevacizumab más quimioterapia FOLFIRI (como nuestra intervención de interés).



### **Sobrevida libre de progresión**

Con relación a la sobrevida libre de progresión (SLP), la mediana de SLP fue de 5.7 (IC95%, 5.2 a 6.2) meses para el grupo de bevacizumab más quimioterapia y de 4.1 (IC95% 3.7 a 4.4) meses para el grupo de quimioterapia sola, con un HR estratificado de 0.67; IC al 95%, 0.58 a 0.78; valor  $p$ , <0.0001). Es decir que el riesgo instantáneo de progresión disminuyó en 33% para el grupo de bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con el grupo de quimioterapia sola y que esta diferencia fue estadísticamente significativa. Por otro lado, el HR no estratificado fue de 0.68 (IC95% 0.59 a 0.78; valor  $p$  <0.0001). Es de notar que la sobrevida libre de progresión se usa como un desenlace subrogado o sustituto de la sobrevida global. Sin embargo, muchas veces diferencias encontradas en este desenlace no logran traducirse a diferencias en el desenlace duro de sobrevida global, o en desenlaces de gran relevancia como mejoras en la calidad de vida. Por lo tanto, la información obtenida de este desenlace se toma como información parcial mas no información concluyente.

### **Tasa de respuesta objetiva**

No se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de respuesta objetiva (TRO, 5% vs. 4%; valor  $p$ , 0.31).

### **Calidad de vida**

No se reportan resultados de calidad de vida.

### **Eventos adversos**

En cuanto a la seguridad de ambos tratamientos en este estudio, en el análisis de la población por intención a tratar ( $n$ , 401 para el grupo de bevacizumab más quimioterapia vs 409 para el grupo de quimioterapia sola), solo se incluyeron a los pacientes que recibieron al menos una dosis de bevacizumab. Así, no se observaron mayores diferencias en términos de incidencia de evento adversos (98% vs 99%, respectivamente; valor  $p$  no reportado), eventos adversos grado de severidad 3 a 5 (64% vs. 57%, respectivamente; valor  $p$  no reportado) y eventos adversos fatales (i.e., solo grado de severidad 5) (11/401 vs 11/409, respectivamente; valor  $p$  no reportado). De las muertes observadas, cuatro muertes del grupo bevacizumab más quimioterapia (hemorragia gastrointestinal superior [ $n$  = 1], accidente cerebrovascular [ $n$  = 1], muerte súbita [ $n$  = 1], y neutropenia [ $n$  = 1]) fueron reportadas como secundarias al tratamiento, mientras que tres muertes de las observadas en el grupo quimioterapia sola (perforación intestinal [ $n$  = 1], deterioro de la salud física general [ $n$  = 1], e insuficiencia renal aguda [ $n$  = 1]) fueron reportadas como secundarias al tratamiento.

En resumen, el ensayo clínico ML18147 representa el estudio más grande publicado a la fecha en el cual se ha evaluado la eficacia y seguridad de bevacizumab en combinación con quimioterapia como tratamiento de segunda línea para pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Sin embargo, a pesar de ello el mismo solo aportaría evidencia indirecta para el presente dictamen porque la elección de la quimioterapia en combinación con bevacizumab se dejó a criterio del médico tratante, (incluyendo FOLFIRI simplificado, como una posibilidad de elección dentro de las siete alternativas de quimioterapia utilizadas: FOLFOX4, FOLFOX4 simplificado, FOLFOX6, FUFOX, XELIRI y XELOX) en comparación con la quimioterapia de elección sola. Se debe tener en cuenta que el estudio se realizó en pacientes previamente tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia de primera línea a base de oxaliplatino o irinotecán. Así, a pesar de que el estudio podría aportar evidencia indirecta relevante para el presente dictamen no es posible evaluar la intervención (i.e., bevacizumab más quimioterapia FOLFIRI) y comparador (i.e., quimioterapia FOLFIRI) de interés dentro de la población de interés (pacientes con cáncer colorrectal metastásico que ha progresado quimioterapia a base de oxaliplatino sola). Por otro lado, con relación a los resultados observados, se encontró que bevacizumab más quimioterapia en comparación con quimioterapia sola ofrecía un incremento estadísticamente significativo de la SG (~1.4 meses) y SLP (~1.6 meses), pero a su vez se incrementó ligeramente la incidencia de eventos adversos de grado 3-5 (~7%). Asimismo, es de notar que en este ensayo no se evalúa, o al menos no se reporta, la calidad de vida. Además, es de notar que debido a que el estudio pasó a la compañía ROCHE luego de haber sido iniciado, el proceso de estratificación no fue el mismo para todos los pacientes y por ello se tuvo que obtener de forma retrospectiva para los primeros pacientes las variables de estratificación utilizados para los siguientes pacientes. Por último, es necesario considerar que a pesar de mencionarse que existe un enmascaramiento de los datos a través de un estadístico independiente, existe un alto riesgo de sesgo en relación a los desenlaces de interés, en especial a los desenlaces no duros (como son, la supervivencia libre de progresión, tasa de respuesta objetiva, y eventos adversos), ya que el ensayo fue de etiqueta abierta, en donde tanto los pacientes como los investigadores (los cuales recibieron honorarios por parte de la empresa poseedora de la patente, ROCHE) tienen conocimiento del grupo de intervención y de comparación. Asimismo, los financiadores del estudio (i.e., ROCHE empresa que posee la patente de bevacizumab, Avastin) tuvieron acceso a toda la data y a la publicación final del artículo donde se reportan los resultados finales (i.e., Bennouna et al. el año 2013).

**G Masi et al., 2014 -“Continuation or reintroduction of bevacizumab beyond progression to first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final results of the randomized BEBYP trial (2008-2012)(16)”.**

Este estudio (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00720512) fue detenido prematuramente cuando se publicaron los resultados finales del estudio ML18147 por razones éticas y porque en el mismo tuvo una velocidad de registro de eventos de progresión más lenta

de lo esperado. Al igual que el estudio ML18147, este estudio también aportaría solo evidencia indirecta para el presente dictamen, porque el mismo fue diseñado para verificar que el mantenimiento o re inducción de bevacizumab en combinación con quimioterapia FOLFIRI o FOLFOX-4, en pacientes que habían recibido como tratamiento en primera línea bevacizumab en combinación con quimioterapia (FOLFIRI, FOLFOX, o FOLFIRINOX). El desenlace principal fue la sobrevida libre de progresión.



Ensayo clínico de fase III, aleatorizado (1:1), de etiqueta abierta, multicéntrico (19 centros, todos en Italia). El mismo fue diseñado con un poder suficiente para encontrar un HR de 0.70 a favor del grupo experimental correspondiente a un incremento de la SLP de 4.0 a 5.7 meses con un poder del 80% y un error tipo de dos colas de 0,05. La población de estudio estuvo compuesta por pacientes adultos con diagnóstico confirmado histológicamente de adenocarcinoma colorrectal metastásico irresecable, que progresaron a terapia de primera con bevacizumab en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas (n, 5), FOLFIRI (n, 117), FOLFOX (n, 49) y FOLFIRINOX (n, 29), que no eran candidatos para metastasectomía primaria (irresecables). Se excluyeron pacientes que estuvieran embarazadas o en lactancia, con mala absorción intestinal, neuropatía periférica sintomática, presencia o historia de metástasis cerebral, historia de otras neoplasias adicionales a cáncer de colon, infecciones activas no controladas, coagulación intravascular diseminada, enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, hipertensión no controlada, sangrado activo no controlado, coagulopatía, heridas serias no curadas, uso de anticoagulantes, historia de eventos hemorrágicos o tromboembólicos dentro de los seis meses antes del tratamiento. La aleatorización se realizó de manera estratificada según estado funcional ECOG (0 vs. 1 ó 2), intervalo libre de la quimioterapia (>3 meses vs. ≤3 meses) y régimen de quimioterapia de segunda línea (FOLFIRI vs. mFOLFOX-6). La elección de quimioterapia de segunda línea quedó a criterio de los investigadores que escogieron la misma según la quimioterapia de primera línea administrada en cada caso.

## **RESULTADOS INTERINOS**

### **Sobrevida global**

Entre abril del año 2008 y junio del año 2012 cuando el estudio fue interrumpido, 184 pacientes de los 262 proyectados originalmente fueron asignados aleatoriamente (1:1) a los grupos bevacizumab más quimioterapia (ITT, 92) o quimioterapia sola (ITT, 92), habiendo progresado la mayoría de los participantes enrolados (63% y 64%, respectivamente, a bevacizumab más FOLFIRI). Con una mediana de seguimiento de 45.3 meses, los investigadores reportaron haber encontrado en el análisis de la población por intención a tratar diferencias estadísticamente significativas en la SG, favoreciendo al grupo de bevacizumab más quimioterapia (HR ajustado, 0.77; IC95%, 0.56 a 1.06). Sin embargo, las medianas de SG favorecieron al grupo de quimioterapia



sola con 15.5 meses versus 14.1 meses para el grupo de bevacizumab más quimioterapia

### **Sobrevida libre de progresión**

La mediana de SLP de grupo de bevacizumab más quimioterapia fue de 6.8 meses versus 5.0 meses para el grupo de quimioterapia sola; con un HR ajustado de 0.70; IC95%, 0.52 a 0.95; valor  $p = 0.010$ ). En este ensayo, a diferencia del ensayo ML18147, realizó análisis por subgrupo según la quimioterapia de segunda línea utilizada, según el gráfico donde se reporta dichos resultados, se observa un HR de 0.83 para los pacientes que recibieron como segunda línea quimioterapia FOLFIRI. Sin embargo, en el gráfico de análisis por subgrupo se observa que los intervalos cruzan el valor nulo (no se menciona los valores exactos de los intervalos), haciendo que esta diferencia no sea estadísticamente significativa y además es de notar que los pacientes no fueron estratificados por tipo de quimioterapia, por ello y por la misma naturaleza de análisis por subgrupo no se podría decir con seguridad que las características de ambos grupos estuviesen balanceadas, perdiéndose así la característica de la aleatorización.

### **Tasa de respuesta objetiva global**

En términos de tasas de respuesta objetiva global, esta fue de 21% para el grupo de bevacizumab más quimioterapia versus 17% para el grupo de quimioterapia sola; sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa, con un valor  $p = 0.573$ .

Al respecto es importante precisar que, en este estudio no se realizó ningún análisis comparando específicamente bevacizumab más quimioterapia FOLFIRI versus quimioterapia FOLFIRI, ni en el manuscrito final ni en los dos resúmenes enviados a los congresos internacionales (54, 55).

### **Eventos adversos**

En cuanto a la seguridad de ambos tratamientos en este estudio en el análisis de la población por intención a tratar, con medianas de ciclos de tratamiento similares entre los grupos bevacizumab más quimioterapia y quimioterapia sola (mediana, 9 con rangos 1-13 versus 8 con rangos 1-19, respectivamente), no se encontraron diferencias en términos de tasas de eventos adversos de cualquier grado de severidad (94% versus 94%, respectivamente), eventos adversos de grado de severidad 3 o 4 (44% versus 43%, respectivamente) y eventos adversos serios (7% versus 7%, respectivamente). Entre estas últimas se incluyó una muerte por isquemia del sistema nervioso central registrada en el grupo de bevacizumab más quimioterapia. Asimismo, este estudio reportó que la incidencia de toxicidades relacionadas con bevacizumab de

tipo hipertensión, hemorragia y proteinuria, fue mayor en el grupo bevacizumab más quimioterapia, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Este estudio fue detenido a decisión de los propios investigadores, ya que luego de que el ensayo ML18147 (el cual tuvo un diseño muy similar al ensayo BEBYP) demostró diferencias en la sobrevida global, consideraron no ético seguir enrolando pacientes al brazo que no recibía la intervención. Adicionalmente, también mencionaron que otra de las razones para detener el estudio se debió a la baja tasa de reclutamiento de los participantes. Asimismo, es de notar que en el estudio ML18147 no se alcanzó un HR de SG de 0.70 (diferencia para la cual estimaron el tamaño de muestra), encontrando un HR de 0.83. Esto podría haber sido un factor importante para que los investigadores del ensayo BEBYP decidieran detener este estudio, ya que el bajo número de eventos de progresión registrados al inicio disminuye sustancialmente el poder de su estudio para probar la hipótesis principal del mismo. Por otro lado, al igual que el estudio ML18147 este estudio solo aportaría evidencia indirecta para el presente dictamen, ya que su objetivo fue analizar la utilidad de bevacizumab más quimioterapia teniendo FOLFIRI como una de las dos alternativas de quimioterapia utilizadas (además de FOLFOX-4) en comparación con quimioterapia sola, y porque el estudio se realizó en pacientes previamente tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia de primera línea (FOLFIRI, FOLFOX Y FOLFIRINOX). Por último, este estudio encontró que bevacizumab más quimioterapia en comparación con quimioterapia ofrecía como beneficio un incremento significativo de la SLP (~1.8 meses) pero no de la SG (siendo el valor p del HR marginal y con medianas de sobrevida mayores para el grupo de quimioterapia sola) o la TRO. Adicionalmente, no se observaron mayores diferencias en la incidencia de eventos adversos 3 o 4, serios o fatales y no se reportó calidad de vida. Es de notar que este al ser de etiqueta abierta tiene un alto riesgo de sesgo en relación a los desenlaces no duros (i.e., SLP, TRO, y eventos adversos), se reporta que la SLP fue analizada también por un revisor independiente, pero sin ser cegado al grupo de intervención. Sin embargo, a diferencia del estudio ML18147 este ensayo no fue financiado por la empresa dueña de la patente de bevacizumab, avastin ROCHE; disminuyendo así el sesgo por parte del financiador. Sin embargo, algunos de los autores presentaron conflicto de interés por recibir honorarios por parte de ROCHE, así como de otras compañías farmacéuticas.



## V. DISCUSIÓN

Se realizó una revisión de la mejor evidencia disponible hasta diciembre 2016 en relación al uso de bevacizumab en combinación con el esquema de quimioterapia FOLFIRI para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico que progresaron a quimioterapia de primera línea basada en oxaliplatino. Así, se identificaron tres GPC, una ETS y dos ensayos clínicos de fase III que podrían brindar evidencia de manera indirecta en relación a la pregunta PICO de interés del presente dictamen.



Con respecto a las GPCs, se identificaron 9 GPC en relación al tratamiento de cáncer colorrectal realizadas por la American Society of Clinical Oncology (ASCO), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), European Society of Medical Oncology (ESMO) de Europa, Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), National Comprehensive Consortium Network (NCCN), 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 y Scottish Medicines Consortium (SMC). De las cuales, solo tres mencionaron el tratamiento de bevacizumab en combinación con quimioterapia como opción de tratamiento de segunda línea para enfermedad metastásica. Adicionalmente a ello, solo se observó que la GPC realizada por la NCCN, recomendaba bevacizumab combinado con quimioterapia FOLFIRI como una alternativa recomendable para el manejo de pacientes que progresaban a quimioterapia a base de oxaliplatino. Sin embargo, es importante precisar que esta GPC si bien recomienda el uso de bevacizumab en combinación con quimioterapia FOLFIRI, esta es solo una alternativa más de varias opciones recomendadas para la población de interés, tales como irinotecán o FOLFIRI (ambas alternativas se encuentran actualmente disponibles dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud). Todas las posibles alternativas de tratamiento de segunda línea para pacientes que han progresado a quimioterapia a base de oxaliplatino, como tratamiento de primera línea, tienen el mismo nivel de recomendación 2A. Es decir, que dichas recomendaciones se basaron en evidencia de baja calidad, pero con consenso uniforme por parte del panel de NCCN. Asimismo, a pesar de que NCCN menciona que bevacizumab es la terapia biológica de elección en combinación con quimioterapia, también se menciona que esta representaba una alternativa de tratamiento altamente tóxica que incrementa sustancialmente el riesgo de eventos severos y fatales comparado con quimioterapia sola.




Así, en cuanto a la evaluación de la seguridad de la combinación de bevacizumab con quimioterapia (incluyendo FOLFIRI), como lo menciona la GPC de la NCCN, existe un cuerpo de evidencia que da cuenta que el uso de bevacizumab en combinación con quimioterapia (incluyendo FOLFIRI) se asocia con un incremento sustancial en la incidencia de eventos adversos severos comparado con quimioterapia sola, incluyendo los meta-análisis publicados por Ranpura en el año 2011 (28) y Dai et al el año 2011

(29). En el primero se reportó que bevacizumab más quimioterapia comparado con quimioterapia sola incrementaba el riesgo de muertes secundarias al tratamiento (RR, ~1.33), siendo las causas más frecuentes hemorragia (23.5%), neutropenia (12.2%) y perforación gastrointestinal (7.1%). Mientras que el segundo meta-análisis se reportó que bevacizumab (en combinación con quimioterapia) se asocia con un aumento significativo del riesgo de eventos adversos de grado 3 ó 4 (RR, ~1.07), hipertensión (RR, ~3.06), hemorragia gastrointestinal/perforación intestinal (RR, ~2.53), cualquier sangrado (RR, ~2.03), proteinuria (RR, ~1.47) y eventos trombóticos (RR, ~1.44).


En relación a la ETS realizada por NICE, en esta se concluye no recomendar el uso de bevacizumab en combinación con regímenes de quimioterapia que no contengan oxaliplatino (e.g., FOLFIRI), así como tampoco se recomienda el uso de panitumumab ni de cetuximab, los cuales son evaluados en la misma ETS. En relación al uso de bevacizumab, NICE observa que a la fecha de realización de dicha ETS (2012) aun no existía evidencia que permitiera establecer la ganancia en extensión de vida que ofrecía la combinación bevacizumab con quimioterapia como tratamiento de segunda línea. Adicionalmente a ello, NICE menciona que en la actualidad existen otras alternativas de tratamiento de segunda línea, especificando que para pacientes que han recibido regímenes que contengan oxaliplatino como tratamiento de primera línea, existe irinotecán como posible alternativa. Es de notar que dicha alternativa se encuentra actualmente en el petitorio de medicamentos de EsSalud.

Por último, en relación a ensayos clínicos, como se mencionó previamente, si bien a la fecha no existen ensayos que brinden evidencia directa en relación a la pregunta PICO de interés, existen dos ensayos de fase III que podrían contribuir con evidencia indirecta, el ensayo ML18147 y BEBYP. De acuerdo con los resultados finales del estudio ML18147, que fueron reportados por Bennouna et al el año 2013 (24), bevacizumab más quimioterapia en comparación con quimioterapia sola ofrece como beneficio un incremento significativo de la SG (~1.4 meses) y SLP (~1.6 meses) pero a su vez también incrementa en casi un 7% la incidencia de eventos adversos severos. No obstante, de las diferencias encontradas en la SG es de notar que este no alcanzó la diferencia propuesta de un HR de 0.70, encontrando un HR de 0.83, a pesar de tener un tamaño de muestra importante (810 participantes enrolados en 22 países). En relación al análisis del subgrupo de relevancia para el presente dictamen (i.e., pacientes que hubieran progresado a quimioterapia a base de oxaliplatino), tomando en cuenta que igual estos fueron en combinación con bevacizumab y no quimioterapia a base de oxaliplatino sola, como en la población de la presente pregunta PICO; se observó un HR de 0.79; IC95%, 0.62 a 1.00; valor p no reportado, siendo estadísticamente no significativo. En este estudio no se evaluó calidad de vida ni se realizó un análisis diferenciado que comparara específicamente al grupo de bevacizumab más FOLFIRI versus al grupo de FOLFIRI.





Como se menciona previamente, a pesar de que el estudio ML18147 representa el estudio más grande publicado a la fecha en relación a eficacia y seguridad de bevacizumab en combinación con quimioterapia como tratamiento de segunda línea para pacientes con cáncer colorrectal metastásico, este solo aportaría evidencia indirecta para el presente dictamen porque la elección de la quimioterapia en combinación con bevacizumab se dejó a criterio del médico tratante, pudiendo o no incluir regímenes de quimioterapia a base de irinotecán como FOLFIRI. Asimismo, el estudio se realizó en pacientes previamente tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia de primera línea a base de oxaliplatino o irinotecán. Es por ello que, a pesar de que el estudio podría aportar evidencia indirecta relevante para el presente dictamen no fue posible evaluar la intervención y comparador de interés dentro de la población de interés. Por otro lado, es de notar que debido a que el estudio pasó a ROCHE una vez iniciado, las variables utilizadas para el proceso de estratificación no fueron las mismas en todos los participantes. Por lo tanto, las variables de estratificación utilizadas antes de que el ensayo pasara a ROCHE se tuvieron que obtener de forma retrospectiva. Por último, es necesario considerar que a pesar de que se menciona que existe un enmascaramiento de los datos a través de un estadístico independiente, existe un alto riesgo de sesgo en relación a los desenlaces de interés, especialmente los desenlaces no duros tales como supervivencia libre de progresión, tasa de respuesta objetiva, y eventos adversos; ya que el ensayo fue de etiqueta abierta, en donde tanto los pacientes como los investigadores (los cuales recibieron honorarios por parte de la empresa poseedora de la patente, ROCHE) tienen conocimiento del grupo de intervención y de comparación. Asimismo, los financiadores del estudio (i.e., ROCHE empresa que posee la patente de bevacizumab, Avastin) tuvieron acceso a toda la data y a la publicación final del artículo donde se reportan los resultados finales.



Con respecto al estudio BEBYP, un aspecto importante del mismo es que fue detenido a decisión de los propios investigadores, uno de los motivos de dicha detención debió a que consideraron que no era ético continuar con el ensayo pues en otro estudio de similar diseño (i.e., ML18147), había encontrado diferencias en la supervivencia global entre bevacizumab más quimioterapia y quimioterapia sola. Independientemente de ello, al igual que el estudio ML18147 este estudio solo aportaría evidencia indirecta para el presente dictamen, porque el mismo tuvo un diseño bastante similar al del ensayo ML18147, enfocándose en analizar el uso de bevacizumab más quimioterapia teniendo FOLFIRI como una de las dos alternativas de quimioterapia utilizadas (además de FOLFOX4) en comparación con quimioterapia sola, y porque el estudio se realizó en pacientes previamente tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia de primera línea (FOLFIRI, FOLFOX Y FOLFIRINOX). Con respecto a sus resultados, este estudio encontró que bevacizumab más quimioterapia en comparación con quimioterapia sola ofrecía como beneficio un incremento significativo de la SLP (~1.8 meses) pero ninguno en términos

de SG, TRO o eventos adversos severos, serios o fatales. Adicionalmente, en este ensayo, a diferencia del ensayo ML18147, se realizó un análisis por subgrupo según la quimioterapia de segunda línea utilizada, según el gráfico donde se reporta dichos resultados, se observa un HR de 0.83 para los pacientes que recibieron como segunda línea quimioterapia FOLFIRI. Sin embargo, se observa que los intervalos cruzan el valor nulo, haciendo que esta diferencia no sea estadísticamente significativa. Asimismo, es de notar que los pacientes no fueron estratificados por tipo de quimioterapia, por ello y por la misma naturaleza de análisis por subgrupo no se podría decir con seguridad que las características de ambos grupos estuviesen balanceadas, perdiéndose así la característica de la aleatorización. Es de notar que este al ser de etiqueta abierta, al igual que el ensayo ML18147, tiene un alto riesgo de sesgo en relación a los desenlaces no duros (i.e., SLP, TRO, y eventos adversos), a pesar de que se reporta que la SLP fue analizada por un revisor independiente este tampoco fue cegado al grupo de intervención. Sin embargo, una diferencia importante en relación al estudio ML18147, es que este ensayo no fue financiado por la empresa dueña de la patente de bevacizumab, Avastin ROCHE (aunque algunos de los investigadores recibían honorarios de empresas farmacéuticas incluida ROCHE); disminuyendo así el sesgo por parte del financiador.

En la actualidad el Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con diferentes regímenes de quimioterapia también mencionados en las GPC como tratamientos de segunda línea, incluyendo quimioterapia FOLFIRI e irinotecán como monoterapia. Al ya tener disponible alternativas de tratamiento para la población considerada en la pregunta PICO, bevacizumab requeriría demostrar que ofrece un beneficio adicional al tratamiento con quimioterapia FOLFIRI, lo que no se ha podido demostrar con la evidencia científica existente a la fecha.

En resumen, a la fecha (diciembre 2016) la mejor evidencia disponible no permite evaluar el uso de bevacizumab más quimioterapia FOLFIRI, en comparación a quimioterapia FOLFIRI sin bevacizumab, en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que hayan progresado a regímenes de quimioterapia a base de oxaliplatino como tratamiento de primera línea. Asimismo, en la actualidad la institución cuenta con alternativas de tratamiento de segunda línea para pacientes que han progresado quimioterapia a base de oxaliplatino también mencionadas en las GPC internacionales. Por lo tanto, no se disponen de argumentos técnicos que justifiquen que bevacizumab en combinación con quimioterapia FOLFIRI suponga un beneficio adicional en relación a FOLFIRI. Asimismo, según lo revisado en las GPC internacionales tampoco se ha observado que el uso de bevacizumab en combinación con quimioterapia FOLFIRI se recomiende de forma preferencial en relación a otras alternativas de tratamiento que también se encuentran dentro del petitorio farmacológico de EsSalud.

## VI. CONCLUSIONES

- En el presente dictamen se evaluó la evidencia científica publicada hasta diciembre 2016 en relación al uso de bevacizumab en combinación con quimioterapia FOLFIRI como una alternativa de tratamiento de segunda línea más eficaz y segura que la quimioterapia FOLFIRI, en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que han progresado a quimioterapia a base de oxaliplatino.
- La mejor evidencia disponible a la fecha no permite evaluar el uso de bevacizumab más quimioterapia FOLFIRI, en comparación a quimioterapia FOLFIRI sin bevacizumab en pacientes que han progresado a regímenes de quimioterapia a base de oxaliplatino sin bevacizumab. Adicionalmente, en el Petitorio Farmacológico de EsSalud existen otras alternativas de tratamiento quimioterapéutico disponibles para pacientes que han progresado a regímenes a base de oxaliplatino, tales como irinotecán y FOLFIRI, las cuales también son consideradas opciones de tratamiento de segunda línea en las GPC internacionales.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) no aprueba el uso de bevacizumab en combinación con quimioterapia FOLFIRI para el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico en pacientes que han progresado a quimioterapia a base de oxaliplatino.



## VII. RECOMENDACIONES

Otras alternativas de tratamiento pueden ser de beneficio para pacientes con cáncer colorrectal metastásico que han progresado a quimioterapia a base de oxaliplatino. Así en la actualidad, el Petitorio Farmacológico de ESSALUD cuenta con alternativas de quimioterapia, tales como FOLFIRI o irinotecán en monoterapia, las cuales se encuentran recomendadas en Guías de Práctica Clínica internacionales como las guías SEOM y NCCN.





## VIII. BIBLIOGRAFÍA

- 
1. Khazaei S, Salehiniya H, Mohammadian-Hafshejani A. Some Facts about Cancer in the World using Registered Cancer in 2012. *Iran J Public Health*. 2015 Nov;44(11):1559–60.
  2. Takayama T, Miyanishi K, Hayashi T, Sato Y, Niitsu Y. Colorectal cancer: genetics of development and metastasis. *J Gastroenterol*. 2006 Mar;41(3):185–92.
  3. 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 Florence Italy*. 2008 Feb;20(1):14–27.
  4. Davidson M, Okines AFC, Starling N. Current and Future Therapies for Advanced Gastric Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2015 Dec;14(4):239–50.
  5. Ellis LM. Mechanisms of action of bevacizumab as a component of therapy for metastatic colorectal cancer. *Semin Oncol*. 2006 Oct;33(5 Suppl 10):S1–7.
  6. FDA- US Food and Drug Administration. FDA Approved Drug Products- Bevacizumab [Internet]. 2017. Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
  7. European Medicines Agency - Find medicine - Avastin [Internet]. [cited 2017 Jan 2]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000582/human\\_med\\_000663.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000582/human_med_000663.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
  8. DIGEMID- Dirección General de Medicamentos, Insumos, y Drogas. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos [Internet]. 2017 [cited 2017 Jan 2]. Available from: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/indexperudis.asp>
  9. Beretta GD, Petrelli F, Stinco S, Cabiddu M, Ghilardi M, Squadroni M, et al. FOLFIRI + bevacizumab as second-line therapy for metastatic colorectal cancer pretreated with oxaliplatin: a pooled analysis of published trials. *Med Oncol Northwood Lond Engl*. 2013 Mar;30(1):486.
  10. Colorectal cancer: diagnosis and management | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [cited 2017 Jan 2]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg131?unlid=5159030072016122975614>
  11. 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 | Guidance and guidelines | NICE
- 
- 
- 

[Internet]. [cited 2017 Jan 2]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta242?unlid=5158873422016122913748>



12. Aranda E, Aparicio J, Alonso V, Garcia-Albeniz X, Garcia-Alfonso P, Salazar R, et al. SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer 2015. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. 2015 Dec;17(12):972–81.



13. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 Apr 20;25(12):1539–44.

14. NCCN- National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)-Colon cancer NCCN v2. 2016.

15. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, Van Cutsem E, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Jan;14(1):29–37.



16. Masi G, Salvatore L, Boni L, Loupakis F, Cremolini C, Fornaro 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. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2015 Apr;26(4):724–30.

17. Iwamoto S, Takahashi T, Tamagawa H, Nakamura M, Munemoto Y, Kato T, et al. FOLFIRI plus bevacizumab as second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer after first-line bevacizumab plus oxaliplatin-based therapy: the randomized phase III EAGLE study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2015 Jul;26(7):1427–33.

