



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.º 031-DETS-IETSI-2022**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE BEVACIZUMAB MÁS CAPECITABINA
PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS MAYORES CON
CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO, ECOG 0-2, SIN
TRATAMIENTO PREVIO, NO TRIBUTARIO A QUIMIOTERAPIA
BASADA EN PLATINO (OXALIPLATINO) NI IRINOTECÁN**



Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías
en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021



**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD**

Agosto, 2022

EQUIPO REDACTOR

1. Vladimir Ernesto Santos Sánchez – gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (e) – IETSI – EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – sub gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI – EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza – director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación – IETSI – EsSalud.
4. Karen Estefany Neira Cruzado – equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras tecnologías Sanitarias – IETSI – EsSalud.



CONSULTOR EN ASPECTOS CLÍNICOS

- Dr. Nelson Cuevas Muñoz, médico oncólogo, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud.



CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a la tecnología evaluada.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de bevacizumab más capecitabina para el tratamiento de pacientes adultos mayores con cáncer colorrectal metastásico, ECOG 0-2, sin tratamiento previo, no tributario a quimioterapia basada en platino (oxaliplatino) ni irinotecán. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 031-DETS-IETSI-2022. Lima, Perú. 2022.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología ad hoc para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021, se ha elaborado el presente dictamen que expone la evaluación de la eficacia y seguridad de bevacizumab más capecitabina para el tratamiento de pacientes adultos mayores con cáncer colorrectal metastásico, ECOG 0-2, sin tratamiento previo, no tributario a quimioterapia basada en platino (oxaliplatino) ni irinotecán. Así, el médico Nelson Cuevas Muñoz, especialista en oncología médica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, siguiendo la **Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envió al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI la solicitud de uso por fuera del Petitorio Farmacológico de EsSalud el producto farmacéutico producto bevacizumab más capecitabina.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con la médica especialista en oncología médica Sally Corrales Sequeiros, además de los representantes del equipo técnico del IETSI, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

Población	Paciente adulto mayor* con cáncer colorrectal metastásico, ECOG 0-2, en primera línea de terapia para enfermedad metastásica, no tributario de quimioterapia basada en platino (oxaliplatino) ni irinotecán.
Intervención	Bevacizumab más capecitabina.†
Comparador	Capecitabina.‡
Desenlace	Sobrevida global. Calidad de vida. Sobrevida libre de progresión. Eventos adversos.

*Mayor de 65 años.

†Bevacizumab 7.5 mg/kg cada 21 días por vía intravenosa más capecitabina 1000mg/m² BID (D1 – D14) vía oral, cada 21 días por 6 ciclos. De haber respuesta (enfermedad estable, respuesta parcial y completa según los criterios RECIST) continuar hasta progresión o toxicidad.

‡1000 mg/m² BID (D1 – D14) vía oral, cada 21 días por 6 ciclos. De haber respuesta (enfermedad estable, respuesta parcial y completa según los criterios RECIST) continuar hasta progresión o toxicidad.

II. ASPECTOS GENERALES

En el Dictamen Preliminar N° 002-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017 se detallan los aspectos generales del cáncer colorrectal metastásico (CCRM). Brevemente, en Perú, en el 2020, el CCR fue la quinta causa de muerte por cáncer en pacientes mayores de 65 años, con una tasa de muerte estandarizada por edad de 52 muertes por cada 100000 habitantes, y una incidencia ajustada por edad de 95 casos por cada 100000 habitantes (GLOBOCAN, 2020). En Estados Unidos, se ha estimado que el 20 % de los pacientes con CCR presentan enfermedad metastásica (Siegel et al., 2022), y que la sobrevivencia de cinco años en pacientes con CCRM es del 15 %, siendo la más baja comparada con el CCR localizado o regional (NIH, 2022).

En pacientes adultos mayores con CCRM, la selección del tratamiento debe basarse en el estado funcional del paciente, la presencia de comorbilidades, y la toxicidad específica del medicamento (Sanoff, 2021). En este grupo de pacientes, se debe prestar especial atención a los riesgos que puede generar la quimioterapia, ya que los adultos mayores no solo pueden presentar comorbilidades, sino también una disminución en la función orgánica debido a la avanzada edad (i.e. hígado, riñón, médula ósea, corazón, entre otros) (Lichtman, 2021).

En general, el objetivo terapéutico del CCRM es prolongar la sobrevivencia global (SG) y mantener la calidad de vida durante el mayor tiempo posible (Clark & Sanoff, 2022a). La terapia sistémica inicial del CCRM puede darse con diferentes clases de medicamentos, como: fluoropirimidinas (i.e. fluorouracilo, leucovorina, capecitabina, entre otros), irinotecán, oxaliplatino, o bevacizumab, entre otros; que pueden emplearse en monoterapia o en combinación (Clark & Sanoff, 2022b). No obstante, existe un subgrupo de pacientes, predominantemente adultos mayores con comorbilidades y CCRM o CCR avanzado, que no son candidatos a tratamientos de primera línea basados en oxaliplatino e irinotecán (CADTH, 2015). En este subgrupo de pacientes se puede considerar el uso de capecitabina con o sin bevacizumab, entre otras opciones (Sanoff, 2021).

A la fecha, dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud para el tratamiento de pacientes con CCRM no tributarios a quimioterapia basada en platino (oxaliplatino) ni irinotecán, se cuenta con capecitabina en monoterapia. No obstante, los especialistas consideran que la adición de bevacizumab a capecitabina, generaría un beneficio para el paciente, al aumentar la sobrevivencia libre de progresión (SLP).

En el Perú, bevacizumab cuenta con registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo las denominaciones de MVASI®, AVASTIN® y ABXEDA®, descrito en la Tabla 2. Bevacizumab forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) (MINSA, 2018), con indicación

abierta; y del Petitorio Farmacológico de EsSalud para otras enfermedades diferentes de CCRM (EsSalud, 2022).

Tabla 2. Registro sanitario de bevacizumab en el Perú

Nombre	Registro sanitario	Titular del registro	Presentación	Costo Unitario	Costo del tratamiento‡
MVASI® 100 mg/4ml	BE01197	VARIFARMA PERU S.A.C.	Vial de 4 mL	S/ 988.00*	S/ 35,814.96
AVASTIN® 100 mg/4ml	BE00650	Roche Farma (PERU) S.A.	Vial de 4 mL	S/ 774.34*	S/ 28,123.2
ABXEDA® 100 mg/4ml	BE01222	FARMINDUSTRI A S.A.	Vial de 4 mL	S/ 805.31†	S/ 29,238.12

(*) Obtenido del Observatorio de precios de DIGEMID (<http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>). Fecha de acceso: 17 de mayo del 2022.

(†) Obtenido del sistema informático SAP R/3-EsSalud. Fecha de compra: 20 de marzo del 2022.

(‡) Considerando seis ciclos de tratamiento con bevacizumab más capecitabina. El precio de capecitabina fue de S/ 0.735 por tableta de 500 mg, obtenido del sistema informático SAP R/3-EsSalud. Fecha de compra: 16 de mayo del 2022.

Así, el objetivo del presente dictamen preliminar es evaluar la eficacia y seguridad de bevacizumab más capecitabina para el tratamiento de pacientes adultos mayores con CCRM, ECOG 0-2, sin tratamiento previo, no tributario a quimioterapia basada en platino (oxaliplatino) ni irinotecán.

III. METODOLOGÍA

La búsqueda bibliográfica exhaustiva se llevó a cabo con el objetivo de identificar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de bevacizumab más capecitabina para el tratamiento de pacientes adultos mayores con cáncer colorrectal metastásico, ECOG 0-2, sin tratamiento previo, no tributario a quimioterapia basada en platino (oxaliplatino) ni irinotecán. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed, The Cochrane Library y LiLACS. Adicionalmente, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas, evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, tales como: The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), The European Society for Medical Oncology (ESMO), The American Society of Clinical Oncology (ASCO), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), Scottish Medicines Consortium (SMC), Haute Autorité de Santé (HAS), Institute for Clinical and Economic Review (ICER), Agency for Healthcare Research and Quality's (AHRQ), National Health

and Medical Research Council (NHMRC), New Zealand Guidelines Group (NZGG), Canadian Medical Association (CMA), American College of Physicians Clinical Practice Guidelines, Registered Nurses Association of Ontario (RNAO), y Comissão nacional de incorporação de tecnologías no sus (CONITEC). Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual en las bases The Guidelines International Network (G-I-N), el portal de la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), y el repositorio institucional de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Finalmente, se realizó una búsqueda manual en el portal ClinicalTrials.gov del National Institutes of Health (NIH) para identificar ensayos clínicos en desarrollo o que aún no hayan sido publicados.

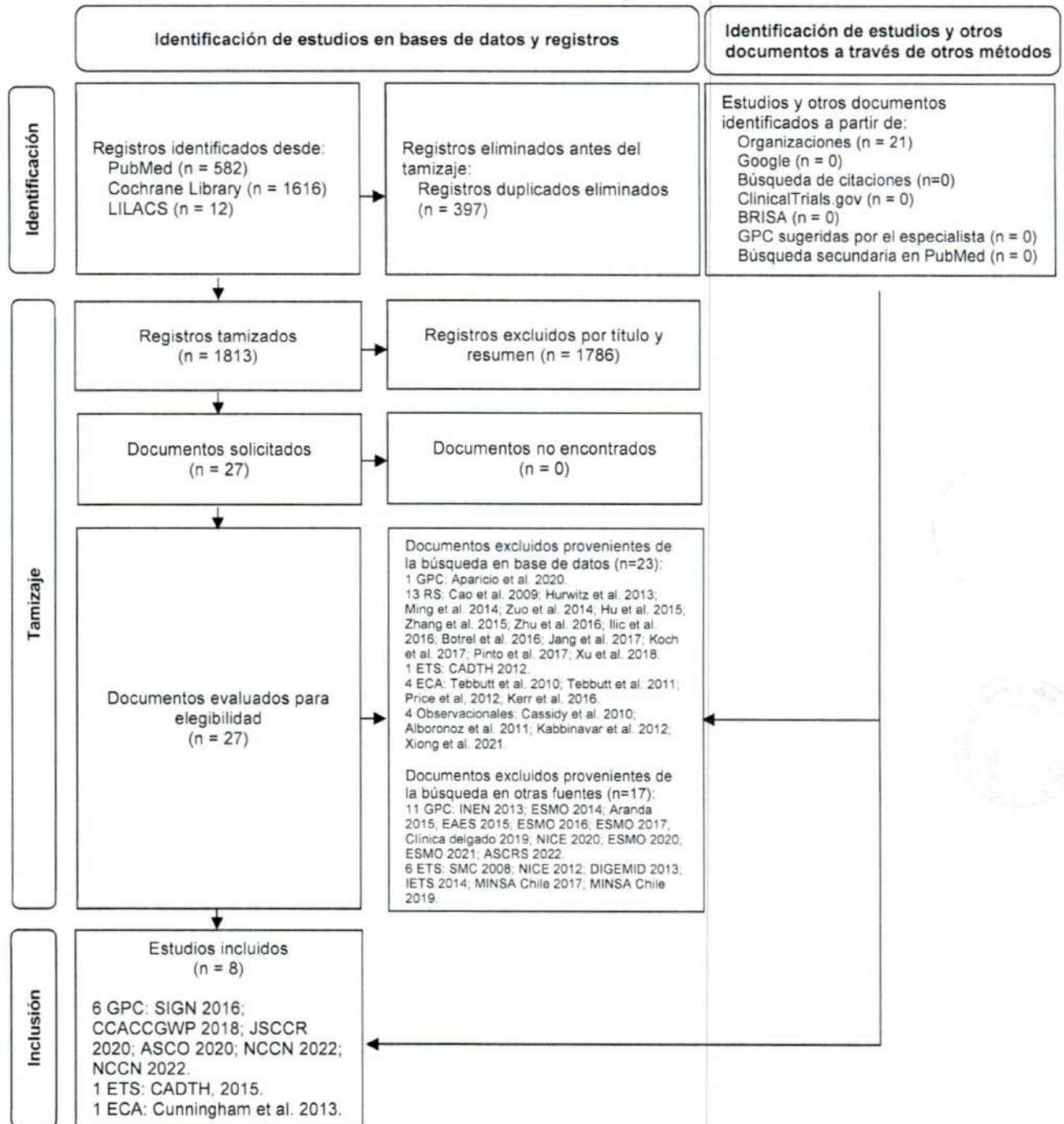
La metodología de tipo escalonada fue utilizada para la selección de documentos a ser incluidos en el presente dictamen. De acuerdo con los criterios de elegibilidad, se priorizaron durante la selección: guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos con o sin metaanálisis (MA), y ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) de fase III.

Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>) para una revisión manual por título y resumen. La secuencia para la selección final de los documentos incluidos en el presente dictamen está descrita en el flujograma de selección bibliográfica en la sección de resultados (Figura 1). Las estrategias de búsqueda, específicas para cada una de las bases de datos empleadas, se describen a detalle en las Tabla 1, 2 y 3 del material suplementario.



IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; RS: revisión sistemática; ECA: ensayo clínico aleatorizado; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; ASCRS: American Society of Colon and Rectal Surgeons; CCACCGWP: Cancer Council Australia Colorectal Cancer Guidelines Working Party; EAES: European Association for Endoscopic Surgery; ESMO: European Society for Medical Oncology; INEN: Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas; JSCCR: The Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum; DIGEMID: Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas; CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; IETS: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; ASCO: American Society of Clinical Oncology. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71

Luego de la búsqueda bibliográfica, se incluyeron seis GPC elaboradas por The Cancer Council Australia Colorectal Cancer Guidelines Working Party (CCACCGWP) (Nott et al., 2017), ASCO (Chiorean et al., 2020), The Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) (Hashiguchi et al., 2020), SIGN (SIGN, 2016), y la NCCN, que elaboró dos GPC, una para pacientes con cáncer de colon (NCCN, 2022a) y otra para pacientes con cáncer rectal (NCCN, 2022b). Además, se incluyó una ETS elaborada por CADTH (CADTH, 2015), y el ECA de fase III, denominado AVEX (Cunningham et al., 2013).

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Cinco de las seis GPC (dos de la NCCN, JSCCR, CCACCGWP, y ASCO) coinciden en recomendar el uso de capecitabina en monoterapia o junto con bevacizumab, entre otras opciones; sin embargo, las poblaciones en quienes se recomienda presentan ciertas diferencias. Así, el uso de capecitabina con o sin bevacizumab es recomendado por las dos guías de la NCCN para pacientes con CCRM en los que no se recomienda la terapia intensiva; por la ASCO para los pacientes con CCRM con RAS *wild type* o mutado y neuropatía preexistente, adulto mayor, comorbilidades, o no candidatos a quimioterapia agresiva; por la JSCCR para los pacientes con CCR no resecable y buen estado funcional, pacientes que no pueden recibir terapia sistémica intensiva, y pacientes con CCRM de tipo *wild-type*; y por el CCACCGWP para los pacientes con CCRM no resecable, no candidatos a quimioterapia intensiva (basada en oxaliplatino o irinotecán) y estado funcional deficiente o comorbilidades significativas, y para los pacientes con CCRM no resecable que probablemente no sean aptos para recibir regímenes con dobles citotóxicos. En contraste, la GPC de la SIGN da una recomendación en contra del uso de bevacizumab en combinación con quimioterapias basadas en fluoropirimidinas para pacientes con CCRM. La SIGN señala que esta decisión se debió a que la evidencia de costo efectividad de bevacizumab fue considerada insuficiente.

Las dos guías de la NCCN recomiendan el uso de capecitabina en monoterapia o con bevacizumab con el mismo nivel de evidencia (nivel 2A¹) pero no indican la fuerza de la recomendación. Por su parte, la JSCCR recomienda capecitabina más bevacizumab con el más alto nivel de evidencia (nivel A²) y fuerza de recomendación (fuerte); pero para la recomendación de capecitabina en monoterapia no se detalla el nivel de la evidencia ni la fuerza de recomendación del uso. En contraste, la ASCO recomienda con una mayor fuerza de recomendación (fuerte) el uso de fluoropirimidinas, como capecitabina, a diferencia de la recomendación de uso de fluoropirimidinas más bevacizumab que se realizó con una menor fuerza (moderada), y no brinda información

¹ Basado en evidencia de nivel bajo, con un consenso uniforme del NCCN de que la intervención fue apropiada.

² Cuando tenían una alta confianza en el efecto estimado.

sobre el nivel de calidad de la evidencia. Por otro lado, las recomendaciones de la CCACCGWP se basaron en la opinión de expertos y fueron formuladas por consenso, por lo que no se observaron diferencias en los niveles de gradación entre las recomendaciones de uso de capecitabina en monoterapia o con bevacizumab.

Las dos GPC de la NCCN basaron sus recomendaciones en los resultados del ECA AVEX (Cunningham et al., 2013), que será analizado más adelante en el presente dictamen. En el análisis crítico de las GPC de la NCCN se observó que, los autores realizaron su RS en una sola base de datos; a pesar de esto, la evidencia analizada coincidió con la evidencia encontrada en otras guías; lo cual reduce el riesgo de sesgo en la selección de la evidencia. Por otro lado, las recomendaciones de la CCACCGWP, a pesar de basarse en la opinión de expertos y de ser formuladas por consenso, fueron revisadas por expertos externos; lo que genera más confianza sobre las recomendaciones brindadas, porque quiere decir que, además de los autores, otros especialistas verificaron, entre otros aspectos, la pertinencia de las recomendaciones. En relación con el conflicto de interés, un número reducido de los autores de ambas GPC, de la NCCN (2/16 autores) y el CCACCGWP (5/89 autores), reportó haber recibido beneficios de la empresa farmacéutica Roche, fabricante de bevacizumab.

Las recomendaciones de la GPC de la JSCCR se basaron en el ECA MAX que evaluó el uso combinado de capecitabina, bevacizumab y mitomicina (Tebbutt et al., 2010). El ECA MAX no fue considerado en la evidencia del presente dictamen, porque evaluó una dosis de capecitabina diferente a la indicada en la etiqueta de la DIGEMID y la intervención consideró el uso de bevacizumab capecitabina y mitomicina, este último medicamento no forma parte de la intervención evaluada en el presente dictamen. Por su parte, en la GPC de la ASCO se señala que basó sus recomendaciones en otras GPC (no se indica cuántas ni cuales) y en el consenso del panel. En esta última guía, se observó que la RS fue restringida a GPC, pero los autores no realizaron un análisis crítico de estudios primarios. A pesar de esto, la guía fue revisada por expertos externos que evaluaron la pertinencia de las recomendaciones. Por otro lado, sobre la GPC de la SIGN se debe tener en consideración que, es la más antigua de las seis guías analizadas en el presente dictamen, y además, en el documento se hace referencia a la ETS de SMC (SMC, 2008) que evaluó el uso de bevacizumab en combinación con la quimioterapia basada en fluoropirimidinas para el tratamiento de pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto. No obstante, en esta ETS, la evidencia provino de estudios que evaluaron terapias con capecitabina más oxaliplatino, las cuales no forman parte de la intervención evaluada en el presente dictamen. Al igual que las guías de la NCCN y el CCACCGWP, un número reducido de los autores de la GPC de la ASCO (2/16 autores) reportó haber recibido beneficios de la empresa farmacéutica Roche, fabricante de bevacizumab. En las GPC de la JSCCR y SIGN no se brindó información sobre el conflicto de interés de los autores; lo cual se tuvo en cuenta porque existe evidencia que muestra que el patrocinio de estudios por parte de farmacéuticas puede aumentar la probabilidad de sesgos a favor del medicamento en estudio (Lundh



et al., 2017). Por todo lo mencionado, la confiabilidad en las recomendaciones de la guía de JSCCR y SIGN es limitada.

La ETS de la CADTH recomienda el reembolso de bevacizumab (Avastin) en combinación con una fluoropirimidina, como capecitabina, para el tratamiento de los pacientes con CCRM o CCR avanzado en los cuales la quimioterapia con oxaliplatino o irinotecán no es viable. Esta recomendación es condicional a que se mejore la costo-efectividad del tratamiento hasta un nivel aceptable para el sistema de salud canadiense. Adicionalmente, señala que el reembolso de bevacizumab debe darse para pacientes con nivel de funcionalidad ECOG 0-2, y el tratamiento debe darse hasta que se desarrolle toxicidad inaceptable o haya progresión de la enfermedad. La CADTH basó su recomendación en el ECA AVEX (Cunningham et al., 2013), que será analizado en el presente dictamen, y el ECA MAX que evaluó el uso de bevacizumab más capecitabina y mitomicina (Tebbutt et al., 2010) y que, como se indicó previamente, no fue considerado en la evidencia del presente dictamen. Los autores, luego de analizar la evidencia, señalaron que bevacizumab más capecitabina podría ofrecer un beneficio clínico, basado en la mejora de la SLP que se observó en comparación con capecitabina. La CADTH, también tomó en consideración que la calidad de vida fue similar entre los grupos, desenlace que fue analizado solo en el ECA MAX. En relación con el perfil de seguridad la CADTH indicó que, a pesar de que la terapia bevacizumab más capecitabina presentaba un alto reporte de eventos adversos (EA) en comparación con capecitabina monoterapia, estos fueron esperados y manejables. Además, la CADTH consideró que el reporte de EA de grado 3 (proteinuria, eventos tromboembólicos y perforación gastrointestinal) en el grupo de bevacizumab más capecitabina fue bajo y manejable.

Respecto a la validez del desenlace de SLP como subrogado de la SG o calidad de vida en pacientes con CCRM, la CADTH, luego de analizar dos RS que evaluaron la correlación entre la SLP y la SG en estudios de primera línea de tratamiento (Giessen et al., 2013; Tang et al., 2007), no pudo concluir que la SLP sea un desenlace subrogado de SG en pacientes con CCRM. Para el presente dictamen, el IETSI realizó una búsqueda rápida de la evidencia disponible, identificándose dos RS con MA (Colloca et al., 2016; Montagnani et al., 2016) que analizaron el uso de bevacizumab más quimioterapias como tratamientos sistémicos de primera línea. No obstante, al evaluar ambas RS considerando los criterios descritos por Buyse et al. e IQWiG (Buyse et al., 2000; IQWiG, 2011), se observa que estos no se cumplen. En este punto es importante señalar que, IQWiG sostiene que no necesariamente se pueden transferir conclusiones de la validez de los subrogados entre diferentes enfermedades, grados de enfermedad o entre diferentes intervenciones (IQWiG, 2011). Esto es relevante porque en ambas RS no solo se incluyeron ECA que evaluaran el uso de bevacizumab más capecitabina, como el ECA AVEX, sino también ECA que evaluaran el uso de bevacizumab más quimioterapias basadas con oxaliplatino y/o irinotecán; por lo tanto, los resultados de estas RS podrían no ser aplicables a la población objetivo del presente dictamen.



Asimismo, en ambas RS no se evaluó la asociación entre la SLP y la SG tanto a nivel individual como a nivel de ECA, como se indica en los criterios descritos por Buyse et al. (Buyse et al., 2000), sino solo a nivel de ECA. Por estas razones, no es posible concluir que la SLP sea un desenlace subrogado de la SG en pacientes adultos mayores con CCRM, ECOG 0-2, sin tratamiento previo, no tributario a quimioterapia basada en platino (oxaliplatino) ni irinotecán.

El ECA AVEX de fase III, etiqueta abierta, y multicéntrico analizó 280 pacientes mayores de 70 años con CCRM no resecable, ECOG 0-2, que no habían recibido quimioterapia o terapia adyuvante con anti-VEGF previamente, y no candidatos a quimioterapias con oxaliplatino o irinotecán. Los pacientes fueron aleatorizados en un ratio 1:1 para recibir bevacizumab³ más capecitabina⁴ (n=140) o capecitabina (n=140), cada tres semanas, estratificado por ECOG (0-1 versus 2) y región geográfica (no se brinda información sobre las categorías). El desenlace primario del ECA fue la SLP, y los desenlaces secundarios, de interés para el presente dictamen, fueron la SG y el reporte de EA. El análisis de eficacia se realizó en la población con intención a tratar (ITT), es decir en todos los pacientes aleatorizados. Hasta la fecha de corte del análisis de eficacia (enero, 2012), la mediana de seguimiento fue de 24.8 meses (15.1 a 37.7) en el grupo de bevacizumab más capecitabina y de 21.6 meses (12.8 a 31.9) para el grupo de capecitabina monoterapia. Por otro lado, el análisis de seguridad se realizó en los pacientes que recibieron al menos una dosis del medicamento de estudio. Hasta la fecha de corte del análisis de seguridad (marzo, 2013), la mediana de seguimiento fue de 34.4 meses (23.9 a 48.5) en el grupo de bevacizumab más capecitabina y de 29.2 meses (25.5 a 42) en el grupo de capecitabina en monoterapia. El estudio fue financiado por la empresa Roche, fabricante de bevacizumab, esta empresa participó del diseño, la colección de los datos, análisis e interpretación de los datos, y formó parte del equipo de redacción del reporte. El artículo reporta los resultados finales del ECA AVEX, utilizando un nivel de significancia preespecificado de 0.05.

Los resultados de eficacia del ECA AVEX, luego de 54 meses de seguimiento, no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la SG entre el grupo de bevacizumab más capecitabina en comparación con capecitabina (20.7 meses versus 16.8 meses; HR: 0.79; IC 95 %: 0.57 a 1.09; p=0.18). Los autores además reportan que la SG a los 12 meses (73.6 % versus 60.0 %) y 24 meses de seguimiento (44.3 % versus 35.1 %) fue mayor en el grupo de bevacizumab más capecitabina en comparación con capecitabina. No obstante, a pesar de que la SG a los 12 meses fue estadísticamente mayor en el grupo de bevacizumab más capecitabina en comparación con capecitabina (RR: 1.23; IC 95 %: 1.04 a 1.45; p=0.0159⁵), no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SG a los 24 meses de seguimiento (RR: 1.27; IC 95 %: 0.94 a 1.69; p=0.1122⁵). Sobre la SLP, los resultados mostraron una mejora

³ 7.5 mg/kg intravenoso en el día 1

⁴ 1000 mg/m² oralmente dos veces en los días 1-14

⁵ Calculado por el equipo técnico de IETSI.

estadísticamente significativa en la SLP a favor del uso de bevacizumab más capecitabina en comparación con capecitabina (9.1 meses versus 5.1 meses; HR: 0.53; IC 95 %: 0.41 a 0.69; $p < 0.0001$). No obstante, como se indicó previamente, hasta el momento de elaboración del presente dictamen, no se ha demostrado que la SLP sea un desenlace subrogado válido de desenlaces clínicamente relevantes para el paciente, como la SG o la calidad de vida; tal y como se muestra en los resultados previamente mostrados.

En el análisis de seguridad del ECA AVEX, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en el reporte de eventos adversos serios (EAS) (30.0 % [40/134] versus 31.0 % [42/136]; RR: 0.97; IC 95 %: 0.67 a 1.39; $p = 0.85^6$), y EAS relacionados con el tratamiento (14.0 % [19/134] versus 8.0 % [11/136]; RR: 1.75; IC 95 %: 0.88 a 3.54; $p = 0.11^6$) entre el uso de bevacizumab más capecitabina versus capecitabina. No obstante, se observó que el reporte de modificación de la dosis por toxicidad fue estadísticamente mayor en el grupo de bevacizumab más capecitabina en comparación con capecitabina (41.0 % [55/134] versus 26.0 % [36/136]; RR: 1.55; IC 95 %: 1.10 a 2.19; $p = 0.01^6$). En relación con cualquier EA, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el reporte de EA que ocasionaron la interrupción o modificación de la dosis (55.0 % [74/134] versus 43.0 % [59/136]; RR: 1.27; IC 95 %: 0.99 a 1.63; $p = 0.05^6$), EA de grado 5 (muerte) relacionados al tratamiento (4.0 % [5/134] versus 3.0 % [4/136]; RR: 1.27; IC 95 %: 0.35 a 4.62; $p = 0.72^6$). Sin embargo, el reporte de EA que ocasionaron la discontinuación del tratamiento (25.0 % [34/134] versus 15.0 % [20/136]; RR: 1.72; IC 95 %: 1.05 a 2.84; $p = 0.03^6$) fue estadísticamente mayor en el grupo de bevacizumab más capecitabina en comparación con capecitabina.

Dentro de las limitaciones del ECA AVEX se observó que el diseño de etiqueta abierta pudo afectar el tipo y magnitud de cuidado que el médico le daba a los pacientes del estudio; así como la medición de los desenlaces estudiados. En cuanto a los beneficios reportados en términos de SLP, se debe volver a mencionar que, hasta el momento de elaboración del presente dictamen, no se ha encontrado evidencia que muestre que la SLP sea un desenlace subrogado de la SG o calidad de vida, que son los desenlaces de relevancia clínica desde la perspectiva del paciente, y, por lo tanto, los desenlaces a ser utilizados para la toma de decisión. Por otro lado, se consideró que la empresa farmacéutica Roche, fabricante de bevacizumab, financió el estudio, y, además, participó en el diseño, análisis y redacción del estudio; lo cual se tuvo en cuenta porque existe evidencia que muestra que el patrocinio de estudios por parte de farmacéuticas puede aumentar la probabilidad de sesgos a favor del medicamento en estudio (Lundh et al., 2017). En relación con el análisis de la SG, se observó que los autores emplearon el modelo estratificado de riesgo proporcionales de Cox para la estimación de la asociación estadística a través del HR, pese a que las curvas de Kaplan-Meier se

⁶ Calculado por el equipo técnico de IETSI.

entrecruzan aproximadamente en el mes 28 del periodo del estudio, no cumpliéndose el supuesto de proporcionalidad de *hazards*. Por ello, debió realizarse un análisis que no requiera de este supuesto de proporcionalidad de *hazards*; por ejemplo, el cálculo del riesgo relativo. Además, la SG fue un desenlace secundario del ECA, por lo que el estudio no fue diseñado para contar con el poder estadístico suficiente para evaluar las diferencias entre los grupos de estudio para este desenlace. Con ello, no se cuenta con evidencia confiable proveniente de los desenlaces de relevancia para el paciente (SG y calidad de vida) que sustenten un beneficio del tratamiento combinado de bevacizumab y capecitabina en comparación con capecitabina monoterapia.

De este modo, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) la evidencia disponible no muestra que la terapia con bevacizumab más capecitabina, en comparación con capecitabina en monoterapia, genere un beneficio sobre los desenlaces clínicamente relevantes para el paciente (ie. SG o calidad de vida); ii) a pesar de que el reporte de EAS fue similar entre el uso de bevacizumab más capecitabina y capecitabina, se observa que la tasa de discontinuación por EA, así como la tasa de disminución en las dosis por toxicidad, fueron estadísticamente mayores con bevacizumab más capecitabina, en comparación con capecitabina en monoterapia; iii) aunque el ECA AVEX muestra que bevacizumab más capecitabina generaría una mejora en la SLP, en comparación con capecitabina, no se ha encontrado evidencia que muestre que esto se traduzca en una mejora de la SG o de la calidad de vida, los cuales son desenlaces de relevancia clínica para el paciente; iv) en el Petitorio Farmacológico de EsSalud se cuenta con capecitabina como opción de tratamiento para la población objeto del presente dictamen, medicamento que también es recomendado por las GPC internacionales; v) la recomendación de uso de bevacizumab más capecitabina de la CADTH estuvo condicionada a una mejora en la costo-efectividad de bevacizumab, lo cual; no es posible extrapolar a EsSalud debido a las diferencias en los contextos económico, normativo y procedimental entre el Perú y Canadá; vi) en un contexto donde no se ha demostrado que bevacizumab más capecitabina genere un beneficio adicional en comparación a capecitabina monoterapia, el perfil de costo-oportunidad de bevacizumab más capecitabina no sería favorable, debido a su elevado costo en comparación con capecitabina en monoterapia (S/ 35,814.96 en comparación con S/ 246.96).

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación no aprueba el uso de bevacizumab más capecitabina para el tratamiento de pacientes adultos mayores con cáncer colorrectal metastásico, ECOG 0-2, sin tratamiento previo, no tributario a quimioterapia basada en platino (oxaliplatino) ni irinotecán.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Buyse, M., Molenberghs, G., Burzykowski, T., Renard, D., & Geys, H. (2000). The validation of surrogate endpoints in meta-analyses of randomized experiments. *Biostatistics*, 1(1), 49-67. <https://doi.org/10.1093/biostatistics/1.1.49>

CADTH. (2015). *pCORD expert review committee Final Recommendation: Bevacizumab (Avastin) and Capecitabine*. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_avastin_capecitabine_mrcr_fn_rec.pdf

Chiorean, E. G., Nandakumar, G., Fadelu, T., Temin, S., Alarcon-Rozas, A. E., Bejarano, S., Croitoru, A.-E., Grover, S., Lohar, P. V., Odhiambo, A., Park, S. H., Garcia, E. R., Teh, C., Rose, A., Zaki, B., & Chamberlin, M. D. (2020). Treatment of Patients With Late-Stage Colorectal Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline. *JCO Global Oncology*. <https://doi.org/10.1200/JGO.19.00367>

Clark, J. W., & Sanoff, H. K. (2022a). *Systemic chemotherapy for metastatic colorectal cancer: General principles—UpToDate*.

Clark, J. W., & Sanoff, H. K. (2022b). *Systemic therapy for nonoperable metastatic colorectal cancer: Selecting the initial therapeutic approach—UpToDate*.

Colloca, G., Venturino, A., & Guarneri, D. (2016). Analysis of Clinical End Points of Randomised Trials Including Bevacizumab and Chemotherapy versus Chemotherapy as First-line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*, 28(10), e155-164. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2016.05.001>

Cunningham, D., Lang, I., Marcuello, E., Lorusso, V., Ocvirk, J., Shin, D. B., Jonker, D., Osborne, S., Andre, N., Waterkamp, D., Saunders, M. P., & AVEX study investigators. (2013). Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): An open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 14(11), 1077-1085. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70154-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70154-2)

EsSalud. (2022). *Petitorio Farmacológico de ESSALUD Actualizado hasta Resolución N° 19-IETSI-ESSALUD-2022*. http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros_normatv.html

Giessen, C., Laubender, R. P., Ankerst, D. P., Stintzing, S., Modest, D. P., Mansmann, U., & Heinemann, V. (2013). Progression-Free Survival as a Surrogate Endpoint for Median Overall Survival in Metastatic Colorectal Cancer: Literature-Based Analysis from 50 Randomized First-Line Trials. *Clinical Cancer Research*, 19(1), 225-235. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-1515>

GLOBOCAN. (2020). *Estimated number of new cases in 2020, Peru, both sexes, ages 65+*. https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=604&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=1&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=13&ages_group%5B%5D=17&nb_item_s=7&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&half_pie=0&don

ut=0#collapse-group-0-1

Hashiguchi, Y., Muro, K., Saito, Y., Ito, Y., Ajioka, Y., Hamaguchi, T., Hasegawa, K., Hotta, K., Ishida, H., Ishiguro, M., Ishihara, S., Kanemitsu, Y., Kinugasa, Y., Murofushi, K., Nakajima, T. E., Oka, S., Tanaka, T., Taniguchi, H., Tsuji, A., ... Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. (2020). Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *International Journal of Clinical Oncology*, 25(1), 1-42. <https://doi.org/10.1007/s10147-019-01485-z>

IQWiG, I. for Q. and E. in H. C. (2011). *IQWiG Reports – Commission No. A10-05 Validity of surrogate endpoints in oncology—Version 1.1*. https://www.iqwig.de/download/a10-05_executive_summary_v1-1_surrogate_endpoints_in_oncology.pdf

Lichtman, S. M. (2021). *Systemic chemotherapy for cancer in older adults—UpToDate*.

Lundh, A., Lexchin, J., Mintzes, B., Schroll, J. B., & Bero, L. (2017). Industry sponsorship and research outcome. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, MR000033. <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000033.pub3>

MINSA. (2018). *Petitorio nacional único de medicamentos esenciales para el sector salud* (p. 108). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. https://repositorio.digemid.minsa.gob.pe/bitstream/handle/DIGEMID/149/PNUME_2018_Ed.pdf?sequence=3&isAllowed=y

Montagnani, F., Di Leonardo, G., Pino, M. S., Martella, F., Perboni, S., Ribocco, A., & Fioretto, L. (2016). Progression-free Survival as a Surrogate End-point in Advanced Colorectal Cancer Treated with Antiangiogenic Therapies. *Anticancer Research*, 36(8), 4259-4265.

NCCN. (2022a). *Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer, Version 1.2022*. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf

NCCN. (2022b). *Clinical Practice Guidelines in Oncology: Rectal Cancer, Version 1.2022*. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf

NIH. (2022). *Cancer Stat Facts: Colorectal Cancer* (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program). <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>

Nott, L., Khattak, M., Price, T., Townsend, A., & Cancer Council Australia Colorectal Cancer Guidelines Working Party. (2017). *Clinical practice guidelines for the prevention, early detection and management of colorectal cancer*. https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Colorectal_cancer/Systemic_chemotherapy_first-line_treatment

Sanoff, H. K. (2021). *Therapy for metastatic colorectal cancer in older adult patients and those with a poor performance status—UpToDate*.

Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E., & Jemal, A. (2022). Cancer statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 72(1), 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21708>

SIGN. (2016). *Diagnosis and management of colorectal cancer—SIGN 126*.



<https://www.sign.ac.uk/media/1064/sign126.pdf>

SMC, S. M. C. (2008). *Bevacizumab, 100mg and 400mg vials (Avastin) Roche*.
https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1322/bevacizumab_avastin_final_may_2008_for_website.pdf



Tang, P. A., Bentzen, S. M., Chen, E. X., & Siu, L. L. (2007). Surrogate end points for median overall survival in metastatic colorectal cancer: Literature-based analysis from 39 randomized controlled trials of first-line chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 25(29), 4562-4568. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.1935>

Tebbutt, N. C., Wilson, K., GebSKI, V. J., Cummins, M. M., Zannino, D., van Hazel, G. A., Robinson, B., Broad, A., Ganju, V., Ackland, S. P., Forgeson, G., Cunningham, D., Saunders, M. P., Stockler, M. R., Chua, Y., Zalcborg, J. R., Simes, R. J., & Price, T. J. (2010). 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*, 28(19), 3191-3198. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.7723>



VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUDA

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed	Resultado
Estrategia	Fecha de búsqueda: 07 de marzo de 2022 (#1 (Colorectal Neoplasms[Mesh] OR Colorectal Neoplas*[tiab] OR Colorectal Tumor*[tiab] OR Colorectal Carcinom*[tiab] OR Colorectal Cancer[tiab] OR Colonic Neoplas*[tiab] OR Colonic Tumor*[tiab] OR Colonic Cancer[tiab] OR Rectal Neoplas*[tiab] OR Rectal Cancer[tiab] OR Rectal Tumor*[tiab]) AND (Neoplasm Metastasis[Mesh] OR Metasta*[tiab]) AND (Bevacizumab[Mesh] OR Bevacizumab[tiab] OR Avastin[tiab] OR Mvasi[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	582



Tabla 2. Búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library		Resultado
	Fecha de búsqueda: 07 de marzo de 2022		
Estrategia	#1	MeSH descriptor: [Colorectal Neoplasms] explode all trees	9008
	#2	(Colorectal NEAR/1 Neoplas*):ti,ab,kw	6251
	#3	(Colorectal NEAR/1 Tumo*):ti,ab,kw	717
	#4	(Colorectal NEAR/1 Carcinom*):ti,ab,kw	1229
	#5	(Colorectal NEAR/1 Cancer):ti,ab,kw	13868
	#6	(Colonic NEAR/1 Neoplas*):ti,ab,kw	1881
	#7	(Colonic NEAR/1 Tumo*):ti,ab,kw	39
	#8	(Colonic NEAR/1 Carcinom*):ti,ab,kw	31
	#9	(Colonic NEAR/1 Cancer):ti,ab,kw	169
	#10	(Rectal NEAR/1 Neoplas*):ti,ab,kw	1902
	#11	(Rectal NEAR/1 Tumo*):ti,ab,kw	152
	#12	(Rectal NEAR/1 Carcinom*):ti,ab,kw	370
	#13	(Rectal NEAR/1 Cancer):ti,ab,kw	3459
	#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	20857
	#15	Neoplasm Metastasis	6540
	#16	Metasta*:ti,ab,kw	46683
	#17	#15 OR #16	46840
	#18	MeSH descriptor: [Bevacizumab] explode all trees	2144
	#19	Bevacizumab:ti,ab,kw	6825
	#20	Avastin:ti,ab,kw	899
	#21	Mvasi:ti,ab,kw	3
	#22	#19 OR #20 OR #21	6888
	#23	#14 AND #17 AND #22	1616

Tabla 3. Búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS		Resultado
	Fecha de búsqueda: 23 de marzo de 2021		
Estrategia	#1	(MH Colorectal Neoplasms OR ((Colorectal OR Colorrectal OR Colorretal OR Colon\$ OR Rectal OR Retal) AND (Neoplas\$ OR Tumo\$ OR Carcinom\$ OR Cancer))) AND (MH Bevacizumab OR Bevacizumab OR Avastin OR Mvasi) AND (MH Neoplasm Metastasis OR Metastas\$) [Words]	12