

AGENCIA DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
DE ANDALUCÍA (AETSA)

Anticuerpos monoclonales asociados a quimioterapia en el tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico: eficacia, seguridad y eficiencia comparadas

Informe de evaluación de medicamentos

Monoclonal antibodies associated with chemotherapy as first line therapy in metastatic colorectal cancer: relative efficacy, safety and efficiency. *Executive summary*

CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y
POLÍTICAS SOCIALES

Agencia de Evaluación de Tecnologías
Sanitarias de Andalucía (**AETSA**)

Informe de evaluación de medicamentos

Anticuerpos monoclonales asociados a quimioterapia en el tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico: eficacia, seguridad y eficiencia comparadas



Avda. de la Innovación s/n. Edificio ARENA 1. Planta baja
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES
41020 Sevilla - España (Spain)
Tlf.: +34 955 006 309 - Fax: +34 955 006 327
e-mail: aetsa.csbs@juntadeandalucia.es

2011

INFORME_6

Anticuerpos monoclonales asociados a quimioterapia en el tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico: eficacia, seguridad y eficiencia comparadas

Informe de evaluación de medicamentos

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

JUNTA DE ANDALUCÍA

Autores: María Auxiliadora Castillo Muñoz, Ruth, Ubago Pérez, José Antonio Navarro Caballero, Sergio Márquez Peláez, Rocío Rodríguez López, Antonio Romero Tabares y Carmen Beltrán Calvo, en nombre del grupo de trabajo.

Fecha: Septiembre de 2011

Castillo Muñoz, María Auxiliadora

Anticuerpos monoclonales asociados a quimioterapia en el tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico: eficacia, seguridad y eficiencia comparadas. María Auxiliadora Castillo Muñoz, Ruth Ubago Pérez, José Antonio Navarro Caballero, Sergio Márquez Peláez, Rocío Rodríguez López, Antonio Romero Tabares y Carmen Beltrán Calvo, en nombre del grupo de trabajo. — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2013.

151 p. 21 x 29,7 cm.

1. Neoplasias colorrectales / farmacoterapia
2. Anticuerpos monoclonales / uso terapéutico I. Ubago Pérez, Ruth II. Navarro Caballero, José Antonio III. Márquez Peláez, Sergio IV. Rodríguez López, Rocío V. Romero Tabares, Antonio VI. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa

Avda. de la Innovación. Edificio Arena 1, planta baja.

41020 Sevilla

España – Spain

ISBN: 978-84-15600-15-2

Autoría y colaboraciones

Equipo de la AETSA

M^a Auxiliadora Castillo Muñoz. *Especialista en Farmacia Hospitalaria. Técnico de evaluación. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA).*

Ruth Ubago Pérez. *Especialista en Farmacia Hospitalaria. Técnico de evaluación. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA).*

José Antonio Navarro Caballero. *Economista. Jefe del Área de Gestión Operativa y Economía de la Salud. AETSA*

Sergio Márquez Peláez. *Técnico de evaluación. Área de Gestión Operativa y Economía de la Salud. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA).*

Carmen Beltrán Calvo. *Jefa del Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA).*

Sandra Flores Moreno. *Especialista en Farmacia Hospitalaria. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA).*

Rocío Rodríguez López. *Documentalista. Servicio de Documentación. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA).*

Antonio Romero Tabares. *Jefe del Servicio de Documentación e Información. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA).*

Asesores clínicos (por orden alfabético):

Manuel Benavides Orgaz. *Oncólogo médico. Hospital Regional Carlos Haya (Málaga).*

Jaime Espín Balbino. Economista. Profesor de la Escuela Andaluza de Salud Pública.

María José Estepa Alonso. *Farmacéutica Hospitalaria. Hospital Infanta Cristina (Badajoz).*

Juan Francisco Marin Pozo. *Farmacéutico Hospitalario. Hospital Universitario Ciudad de Jaén (Jaén).*

Carmen Martínez Díaz. *Farmacéutica Hospitalaria. Hospital Universitario Puerto Real (Cádiz).*

Bernardo Santos Ramos. *Farmacéutico Hospitalario. Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla).*

Jaime Torelló Iserte. Farmacólogo. *Servicio de Farmacología. Centro Andaluz de Farmacovigilancia. Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla).*

Coordinación

Carmen Beltrán Calvo. *Jefa de Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETSA).*

Dirección

Teresa Molina López. *Directora de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETSA).*

Contribuciones de autoría:

SFM y CBC han intervenido en la planificación, desarrollo y supervisión del proyecto.

CBC ha realizado la coordinación del proyecto.

MACM, RUP, JANC, SMP, CBC, SFM, MBO, JEB, MJEA, JFMP, CMD, BSR y JTI han intervenido en el planteamiento de la pregunta de investigación.

RRL y ART han realizado las búsquedas bibliográficas.

MACM y RUP han establecido la metodología de la evaluación de eficacia y seguridad, han realizado la selección de artículos, valoración de la calidad metodológica, extracción de datos, síntesis, análisis estadístico de los resultados y redacción del informe de eficacia y seguridad.

JTI ha realizado la evaluación de la seguridad a partir de las notificaciones en FEDRA.

MACM, RUP, SFM, MBO, JEB, MJEA, JFMP, CMD, BSR y JTI han intervenido en la interpretación de los resultados de eficacia y seguridad y conclusiones.

JANC y SMP han establecido la metodología de la evaluación de la eficiencia. Han realizado la selección de artículos, valoración de la calidad metodológica, extracción de datos, síntesis de los resultados, elaboración del análisis económico propio e impacto presupuestario y redacción del informe de evaluación de eficiencia y conclusiones.

JANC, SMP, MACM, RUP, SFM, MBO, JEB, MJEA, JFMP, CMD, BSR y JTI han intervenido en la interpretación de los resultados de eficiencia.

Todos los autores han revisado y aprobado el informe final.

Conflicto de interés

Todos los miembros del Grupo de Trabajo han realizado una declaración de intereses que se explicita en el Anexo X.

Índice

Listado de abreviaturas.....	11
Resumen ejecutivo.....	15
Executive summary.....	21
Introducción.....	27
Justificación.....	31
Metodología del grupo de trabajo	33
Parte 1: Evaluación de la eficacia y seguridad	35
Objetivos	37
Metodología	39
Resultados	43
Resultados de eficacia	43
Resultados de seguridad.....	65
Discusión.....	83
Parte 2: Evaluación de la eficiencia	91
Objetivos	93
Metodología	95
Resultados	97
Revisión sistemática de eficiencia	97
Evaluación crítica de la documentación aportada por la industria	105
Evaluación económica basada en la revisión sistemática de eficacia de este informe y aplicada al SSPA	107
Conclusiones de eficacia, seguridad y eficiencia	117
Referencias	119
Anexos	129
Anexo I. Estrategias de búsqueda de la revisión sistemática de eficacia	129
Anexo II. Motivos de exclusión de los estudios de la revisión sistemática de eficacia del tratamiento con anticuerpos monoclonales en primera línea de CCRm.....	131
Anexo III. Calidad de los ECAs incluidos en la revisión sistemática de eficacia de primera línea de tratamiento con anticuerpos monoclonales en CCRm	134
Anexo IV. Estrategias de búsqueda de la revisión sistemática de seguridad	135

Anexo V. Motivos de exclusión de los estudios de la revisión sistemática de seguridad del tratamiento con anticuerpos monoclonales en primera línea de CCRm.....	136
Anexo VI. Calidad de los estudios incluidos en la revisión sistemática de seguridad.....	138
Anexo VII: ECAs en desarrollo	144
Anexo VIII. Estrategias de búsqueda de la revisión sistemática de eficiencia.....	145
Anexo IX. Calidad de los estudios incluidos en la revisión sistemática de eficiencia	146
Anexo X. Declaración de Intereses	148
Glosario.....	150

Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Características diferenciales de los anticuerpos monoglonaes	30
Parte 1: Evaluación de la eficacia y seguridad.....	35
Tabla 2. Características de los ECAs incluidos en la evaluación de la eficacia de los anticuerpos monoclonales en el tratamiento en primera línea del CCRm	45
Tabla 3. Características basales de los pacientes incluidos en los estudios.....	51
Tabla 4. Dosis y posología de los tratamientos evaluados en los ECAs	53
Tabla 5. Resultados de eficacia de los ECAS con anticuerpos monoclonales en primera línea del CCRm	56
Tabla 6. SG por subgrupos	59
Tabla 7. SG y SLP según quimioterapia concomitante.....	59
Tabla 8. Tasa de resección completa en los estudios de cetuximab, en pacientes KRAS nativo	61
Tabla 9. SG y SLP en pacientes KRAS nativo según el estado ECOG basal.....	63
Tabla 10. Eventos Adversos.....	68
Tabla 11. Principales características basales de los pacientes	70
Tabla 12. Principales efectos adversos.....	71
Tabla 13. Mortalidad y efectos adversos de grado 3/4 en cada ECA.....	73
Tabla 14. Resultados de los metanálisis de las variables de seguridad de grado 3/4	74
Tabla 15. Principales características basales de los pacientes	75
Tabla 16. Efectos adversos de grado 3/4 de cetuximab en el estudio MABEL	76
Tabla 17. Incidencia de EA de grado 3/4 observados con panitumumab en los ECAs realizados en pacientes con CCRm.....	78
Tabla 18. Resultados de los metanálisis de las variables de seguridad de grado 3/4	79
Tabla 19. Distribución según criterio de gravedad de la RAM	81
Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de los documentos para la revisión sistemática de eficacia.....	43
Figura 2. Estudios con anticuerpos monoclonales en primera línea de tratamiento del CCRm	44
Figura 3. Diagrama de flujo del proceso de selección de los documentos para la revisión sistemática de seguridad	65
Figura 4. Estudios que evalúan la seguridad de bevacizumab en pacientes con CCRm	66
Figura 5. Estudios que evalúan la seguridad de cetuximab en pacientes con CCRm	71
Figura 6. Estudios que evalúan la seguridad de los panitumumab en pacientes con CCRm	76

Parte 2: Evaluación de la eficiencia	91
Tabla 1. Referencias localizadas según base de datos utilizada y artículos finalmente incluidos	97
Tabla 2. Artículos excluidos a texto completo y motivo de exclusión	97
Tabla 3. Resumen de los estudios incluidos.....	99
Tabla 4. Resumen de los resultados más relevantes de los estudios incluidos	103
Tabla 5. Coste farmacológico de la alternativa cetuximab asociado a FOLFIRI	108
Tabla 6. Resultados del coste-eficacia incremental: caso base	108
Tabla 7. Resumen de resultados caso base y análisis de sensibilidad realizados para cetuximab asociado a FOLFIRI frente a FOLFIRI	110
Tabla 8. Coste farmacológico de la alternativa panitumumab asociado a FOLFOX-4	111
Tabla 9. Resultados del coste-eficacia incremental: caso base	111
Tabla 10. Resumen de resultados caso base y análisis de sensibilidad realizados para panitumumab asociado a FOLFOX-4 frente a FOLFOX-.....	112
Tabla 11. Coste farmacológico de la alternativa bevacizumab asociado a XELOX	113
Tabla 12. Resultados del coste-eficacia incremental	113
Tabla 13. Resultados del coste-eficacia incremental	114
Tabla 14. Resultados del coste-eficacia incremental	114
Tabla 15. Resultados del coste-eficacia incremental	114
Tabla 16. Resultados del impacto presupuestario	115
Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de los documentos para la revisión sistemática sobre eficiencia	98

Listado de abreviaturas

- 5-FU:** 5-fluorouracilo
- AAS:** ácido acetil salicílico
- ACB:** análisis coste-beneficio
- ACE:** análisis coste-efectividad
- ACU:** análisis coste-utilidad
- AETSA:** Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
- AINE:** antiinflamatorio no esteroideo
- AIP:** análisis de impacto presupuestario
- ALP:** año libre de progresión
- AMC:** análisis de minimización de costes
- ASCO:** American Society of Clinical Oncology
- ASCO GI:** ASCO Gastrointestinal Cancers
- AVAC:** año de vida ajustado por calidad
- AVG:** año de vida ganado
- BSC:** best supportive care
- CA19-9:** antígeno carbohidrato 19-9
- CADIME:** Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos
- CAFV:** Centro Andaluz de Farmacovigilancia
- CASPe:** Critical Appraisal Skills Programme, adaptado por CASP España
- CCR:** cáncer colorrectal
- CCRm:** cáncer colorrectal metastásico
- CCS:** Colorectal cancer subscale
- CEA:** antígeno carcinoembrionario
- CEA Registry:** Cost-Effectiveness Analysis Registry
- CHMP:** Committee for Medicinal Products for Human Use
- CRD:** Center for Reviews and Dissemination
- EA:** eventos adversos
- EAG:** eventos adversos graves
- ECA:** ensayo clínico aleatorizado
- ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group
- EGFR:** receptor del factor de crecimiento epidérmico
- EMA:** European Medicines Agency

EMBASE: Excerpta Medica Database

FACT-C: Functional assessment of cancer therapy colorectal

FEDRA: Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas

FDA: Food and Drug Administration

FLOX: 5-FU en bolo + leucovorín + oxaliplatino

FOLFIRI: 5-FU en infusión + leucovorín + irinotecán

FOLFOX: 5-FU en infusión + leucovorín + oxaliplatino

FOLFOXIRI: 5-FU en infusión + leucovorín + oxaliplatino + irinotecán

FUFA: 5-fluorouracilo + leucovorín

GENESIS: grupo de evaluación de novedades, estandarización e investigación en selección de medicamentos

HR: hazard ratio

IC: intervalo de confianza

IFL: 5-FU en bolo + leucovorín + irinotecán

IL: interleuquina

ITT: intention to treat

ITTm: modified intention to treat

MEDLINE: Medical literature analysis and retrieval system online

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NCI: National Cancer Institute

NHS EED: National Health Service Economic Evaluation Database

NNH: number needed to harm

NNT: number needed to treat

n.s.: no significativo

OR: odds ratio

OxMdG: oxaliplatin modified de Gramont Regimen

pP: per protocolo

PS: performance status

R0: tasa de resección completa

RAM: reacciones adversas a medicamentos

RR: riesgo relativo

RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours

SAS: Servicio Andaluz de Salud

SEFH: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

sig: significativo

SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

SG: supervivencia global

SLP: supervivencia libre de progresión

SNC: sistema nervioso central

SSPA: Sistema Sanitario Público Andaluz

THP: tiempo hasta la progresión

TOI: Trial outcome index

TR: tasa de respuesta

VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular

XELOX o CAPEOX o CAPOX: Capecitabina + oxaliplatino

XELIRI o CAPEIRI o CAPIRI: Capecitabina + irinotecán

WHO: World Health Organization

WOK: Web of Knowledge

Resumen ejecutivo

Introducción

En la actualidad, a nivel mundial, el cáncer colorrectal (CCR) es la tercera neoplasia más frecuente en la población. En Andalucía, se estima que en el periodo 2010-2014, el CCR será, al igual que en España, la segunda causa más frecuente de mortalidad por cáncer.

En el momento del diagnóstico de la enfermedad existen metástasis en el 15-25% de los casos y hasta en un 40% de los CCR diagnosticados en estadios tempranos desarrollan metástasis durante la evolución de la enfermedad.

Objetivos

- Evaluar la eficacia de bevacizumab, cetuximab y panitumumab, en primera línea de tratamiento del cáncer colorrectal metastásico (CCRm), en pacientes que toleren quimioterapia basada en fluoropirimidinas con irinotecán y/o oxaliplatino frente a esta quimioterapia.
- Evaluar la seguridad de bevacizumab, cetuximab y panitumumab, en el tratamiento del CCRm.
- Evaluar la eficiencia de bevacizumab, cetuximab y panitumumab, en primera línea de tratamiento del CCRm, en pacientes que toleren quimioterapia basada en fluoropirimidinas con irinotecán y/o oxaliplatino frente a esta quimioterapia.

Metodología

Se constituyó un grupo multidisciplinar de trabajo para la realización del informe de evaluación.

Para responder a los objetivos de eficacia, seguridad y eficiencia se realizaron búsquedas exhaustivas de la literatura publicada en las principales bases de datos referenciales.

Los criterios de selección de la revisión sistemática de eficacia fueron estudios realizados en pacientes con CCRm, previamente no tratados para la enfermedad metastásica, que recibieron bevacizumab, cetuximab o panitumumab asociados a quimioterapia basada en fluoropirimidinas con irinotecán y/o oxaliplatino, en los que se evaluó la supervivencia global (SG), tasa de resección completa, tasa de metastasectomía, calidad de vida, supervivencia libre de progresión (SLP) y tasa de respuesta (TR). Los criterios de selección de la revisión sistemática de seguridad fueron estudios realizados en pacientes con CCRm, tratados con bevacizumab, cetuximab o panitumumab. Los diseños a incluir fueron informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) e informes de evaluación de la EMA (discusión científica). Los abstracts de ECAs previamente publicados en revistas científicas se incluyeron si aportaron datos actualizados de variables de eficacia definidas inicialmente en la metodología de los ECAs incluidos. Además, en la evaluación de la seguridad se incluyeron estudios observacionales.

Los criterios de selección de los estudios de la revisión sistemática de eficiencia fueron evaluaciones económicas completas con análisis de minimización de costes (AMC), análisis coste-efectividad (ACE), análisis coste-utilidad (ACU), análisis coste-beneficio (ACB) e informes de evaluación que incluyeran evaluaciones económicas de bevacizumab, cetuximab o panitumumab asociados a quimioterapia basada en fluoropirimidinas con irinotecán y/o oxaliplatino en primera línea de tratamiento del CCRm.

La evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas se realizó empleando la escala específica de evaluación del SIGN y la evaluación de la calidad de ensayos clínicos, estudios de cohortes y evaluaciones económicas con los cuestionarios CASPe de lectura crítica de la literatura.

Resultados de la revisión sistemática de eficacia

En la revisión sistemática de eficacia se incluyeron catorce documentos que evaluaron la eficacia del tratamiento con anticuerpos monoclonales en pacientes con CCRm, previamente no tratados para la enfermedad metastásica. Estos documentos fueron seis ECAs [(dos de bevacizumab (Hurwitz *et al.* y Saltz *et al.*), tres de cetuximab (OPUS, CRYSTAL y MRC COIN) y uno de panitumumab (PRIME)], siete actualizaciones de los ECAS [cuatro a texto completo y tres abstracts de la ASCO] y el informe de evaluación de la EMA (discusión científica) del estudio pivotal de bevacizumab, que incluía los resultados de eficacia por subgrupos.

Bevacizumab

En el estudio de Hurwitz *et al.*, la mediana de SG fue de 20,3 meses para bevacizumab asociado a IFL vs. 15,6 meses para IFL (HR: 0,66; p< 0,001). En el estudio de Saltz *et al.*, la mediana de SG fue de 21,3 meses para bevacizumab asociado a XELOX/FOLFOX-4 vs. 19,9 meses para XELOX/FOLFOX-4 (HR: 0,89; IC 97,5%: 0,76-1,03).

En el estudio de Hurwitz *et al.* no se evaluó la tasa de metastasectomía y en el estudio de Saltz *et al.* no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en esta variable.

En el estudio de Hurwitz *et al.*, la mediana de SLP fue de 10,6 meses para bevacizumab asociado a IFL vs. 6,2 meses para IFL (HR:0,54; p< 0,001). En el estudio de Saltz *et al.*, la mediana de SLP fue de 9,4 meses para bevacizumab asociado a XELOX/FOLFOX-4 vs. 8,0 meses para XELOX/FOLFOX-4 (HR: 0,83; IC 97,5%: 0,72-0,95).

En el ECA de Hurwitz *et al.*, la TR fue del 44,8 y 34,8% para bevacizumab asociado a IFL e IFL, respectivamente (p= 0,004). En el ECA de Saltz *et al.*, la TR fue del 38% en ambos grupos de tratamiento (OR: 1,00; IC 97,5%: 0,78-1,28).

Cetuximab

Se han incluido únicamente los resultados de eficacia correspondientes a la población KRAS nativa.

En relación a la SG, la mediana fue 23,5 meses para cetuximab asociado a FOLFIRI vs. 20 meses para FOLFIRI en el ECA CRYSTAL (HR: 0,80; p= 0,0093). En el ECA OPUS, la mediana de SG fue de 22,8 meses para cetuximab asociado a FOLFOX-4 vs. 18,5 meses para FOLFOX-4 (HR: 0,85; IC 95%: 0,60-1,22). En el ECA MRC COIN, la SG fue de 17 meses para cetuximab asociado a XELOX/OxMdG vs. 17,9 meses para XELOX/OxMdG (HR: 1,04; IC 95%: 0,87-1,23).

En el ECA CRYSTAL, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento en la tasa de resección completa (5,1 y 2,0% en los pacientes de los grupos con y sin cetuximab, respectivamente). En el ECA OPUS, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento en la tasa de resección completa (7,3 y 3,1%, con y sin cetuximab, respectivamente).

En términos de SLP, en el ECA CRYSTAL, la mediana fue de 9,9 meses para cetuximab asociado a FOLFIRI vs. 8,4 meses para FOLFIRI (HR: 0,70; p=0,0012). En el ECA OPUS, la mediana de SLP fue de 8,3 meses para cetuximab asociado a FOLFOX-4 vs. 7,2 meses para FOLFOX-4 (HR: 0,57, IC 95%: 0,37-0,86). En el ECA MRC COIN, la mediana de SLP fue de 8,6 meses para ambos grupos de tratamiento (HR: 0,96; IC 95%: 0,82-1,12).

La variable TR fue del 57,3% para el grupo con cetuximab asociado a FOLFIRI vs. 39,7% para el grupo con FOLFIRI en el ECA CRYSTAL (OR: 2,07; p< 0,001). En el ECA OPUS, la TR fue del 57% para el grupo cetuximab asociado a FOLFOX-4 y del 34% para el grupo con FOLFOX-4 (OR: 2,55; IC 95%: 1,38-4,72). En el ECA MRC COIN, la TR fue del 64% para el grupo cetuximab asociado quimioterapia y del 57% para el grupo sólo con quimioterapia (OR: 1,35; IC 95%: 1,00-1,82, p= 0,049).

Panitumumab

Se han incluido únicamente los resultados de eficacia correspondientes a la población KRAS nativa.

En el ECA PRIME, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SG entre los grupos de tratamiento. La mediana de SG fue de 23,9 meses para panitumumab asociado a FOLFOX-4 frente a 19,7 meses para FOLFOX-4 (HR: 0,88; IC 95%: 0,73-1,06). Según el ECOG basal, se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SG entre ambos grupos de tratamiento para los pacientes con ECOG 0/1. La mediana de SG fue de 25,8 meses para panitumumab asociado a FOLFOX-4 frente a 20,7 meses para FOLFOX-4 (HR: 0,77; IC 95%: 0,62-0,95).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento en la tasa de resección, ni en la tasa de metastasectomía.

La mediana de SLP fue de 10 meses para el grupo con panitumumab asociado a FOLFOX-4 vs. 8,6 meses para el grupo con FOLFOX-4 (HR: 0,80; IC 95%: 0,67-0,95). Según el ECOG basal, se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SLP entre ambos grupos de tratamiento para los pacientes con ECOG 0/1. La mediana de SLP fue de 10,4 meses para el grupo con panitumumab asociado a FOLFOX-4 frente a 8 meses para el grupo con FOLFOX-4 (HR: 0,74; IC 95%: 0,60-0,91). Para los pacientes KRAS nativo con ECOG 2, se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SLP a favor del grupo tratado con FOLFOX-4. La mediana de SLP fue de 4,8 meses para el grupo con panitumumab asociado a FOLFOX-4 frente a 7,6 meses para el grupo con FOLFOX-4.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la TR (57 y 48%, en el grupo de intervención y grupo control, respectivamente; OR: 1,47; IC 95%: 1,07-2,04).

Resultados de la revisión sistemática de seguridad

En la revisión sistemática de seguridad se incluyeron trece documentos. Cuatro estudios (dos revisiones sistemáticas con metanálisis de ECAs y dos estudios observacionales) evaluaron la seguridad del tratamiento con bevacizumab, cinco ECAs y un estudio observacional evaluaron cetuximab y tres ECAs evaluaron panitumumab en pacientes con CCRm.

Bevacizumab asociado a quimioterapia no aumentó de forma estadísticamente significativa el riesgo de presentar un efecto adverso (EA) mortal. Sin embargo aumentó el riesgo de desarrollar toxicidad grave. Se incrementó el riesgo de eventos trombóticos arteriales de grado 3/4 (RR: 1,57; IC 95%: 1,07-2,32), de perforación gastrointestinal de cualquier grado (RR: 5,04; IC 95%: 1,72–14,79), de hipertensión de grado 3/4 (RR: 4,27; IC 95%: 2,80–6,51) y de interrupción del tratamiento debido a EAs graves (RR:1,21; IC 95%: 1,03-1,43).

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en las reacciones cutáneas, rash acneiforme, reacciones relacionadas con la administración, eritrodismesia palmoplantar, rash, diarrea, hipomagnesemia e hipokalemia de grado 3/4 entre los grupos de tratamiento con y sin cetuximab.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la toxicidad cutánea, paroniquia, diarrea, hipokalemia e hipomagnesemia de grado 3/4 entre los grupos de tratamiento con y sin panitumumab.

Resultados de la revisión sistemática de eficiencia

En la revisión sistemática de eficiencia se incluyeron seis estudios (cuatro ACEs y dos ACUs) que estimaron los valores de la ratio coste-efectividad incremental en términos de año de vida ganado (AVG) y año de vida ajustado por calidad (AVAC).

De los seis documentos incluidos, cinco evaluaron bevacizumab (Wong *et al.*, Alegre *et al.*, Shiroiwa *et al.*, Tappenden *et al.* y Casado *et al.*) y uno cetuximab (Meads *et al.*). No se ha localizado ninguna evaluación económica que evaluara panitumumab en primera línea de tratamiento de pacientes con CCRm, que cumpliera los criterios de inclusión.

Las ratios coste-efectividad incrementales por AVG y AVAC de los estudios incluidos superaban ampliamente el umbral de eficiencia. Con los análisis de sensibilidad probabilísticos que se presentaron se afirmó que la probabilidad de que estos tratamientos fueran coste-efectivos era prácticamente nula.

Evaluación económica basada en la revisión sistemática de eficacia y seguridad del presente informe y aplicada al sistema sanitario público andaluz

A partir de la revisión sistemática de eficacia, se han realizado estimaciones de ratios coste-eficacia en las opciones de anticuerpos monoclonales asociados a quimioterapia estándar en las que se han observado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en la SG o en la SLP. El punto de vista de los análisis fue el del sistema de salud, considerando únicamente los costes directos farmacológicos.

Para bevacizumab asociado a XELOX frente a XELOX se estimó una ratio de 154.19 € por año libre de progresión (ALP) sin optimización de viales (133.997 € por ALP con optimización de viales).

Para cetuximab asociado a FOLFIRI frente a FOLFIRI, la ratio estimada fue de 138.507 € por AVG sin optimización de viales (118.314 € por AVG con optimización de viales) y 323.184 € por ALP sin optimización de viales (276.066 € por ALP con optimización de viales). Con cetuximab asociado a FOLFOX-4 se estimó un valor de 441.026 € ó 376.728 € por ALP sin y con optimización de viales, respectivamente.

Para panitumumab asociado a FOLFOX-4 frente a FOLFOX-4 en el subgrupo de pacientes KRAS nativo con ECOG 0 y 1, la ratio calculada fue de 97.888 € por AVG (82.222 € por AVG con optimización de viales) y 356.798 € por ALP sin optimización de viales (299.696 € por ALP con optimización de viales).

Asumiendo que el 85% de los pacientes con CCRm reciben tratamiento y que la dosis total se mantiene, el impacto presupuestario, para un año, con anticuerpos monoclonales en primera línea de CCRm supondría, respecto al gasto real en farmacia hospitalaria en el SSPA, un 7,32% en la opción bevacizumab y cetuximab y un 7,48% con bevacizumab y panitumumab, en ambos casos sin reutilización de viales (6,29 y 6,34%, respectivamente, con optimización de viales).

Conclusiones de eficacia, seguridad y eficiencia

Bevacizumab en primera línea de tratamiento de CCRm

- Bevacizumab asociado a IFL mejora la SG, SLP y TR sin modificar la calidad de vida, frente a la administración de IFL. Sin embargo, IFL no es un comparador adecuado y actualmente se encuentra en desuso.
- No se ha localizado ningún ECA en el que se compare de forma directa bevacizumab asociado a FOLFIRI vs. FOLFIRI en primera línea de tratamiento del CCRm.
- Cuando se evalúa bevacizumab asociado a XELOX/FOLFOX-4 frente a esta quimioterapia, sólo se observa una mayor eficacia en la SLP. Si se analizan los resultados por subgrupos, se observan diferencias significativas en la SLP únicamente en el subgrupo de pacientes aleatorizados a bevacizumab asociado a XELOX vs. XELOX.
- Cuando se evalúa bevacizumab asociado a XELOX/FOLFOX-4 frente a esta quimioterapia no se observa una mayor eficacia en términos de SG, ni TR.
- La asociación de bevacizumab a la quimioterapia no aumenta el riesgo de presentar un EA mortal, aunque aumenta el riesgo de EAs graves como eventos tromboticos arteriales, perforación gastrointestinal e hipertensión y además aumenta el riesgo de interrupción del tratamiento por EAs graves.
- Al no existir evidencia de una mejora en la SG de los pacientes tratados con bevacizumab asociado a la quimioterapia estándar, no es posible calcular un coste por AVAC o AVG.
- La ratio coste-eficacia calculada por ALP para bevacizumab asociado a XELOX supera entre cuatro y cinco veces el umbral normalmente umbral se tome como referencia, debe tenerse en cuenta que no es directamente aplicable a ALP.

Cetuximab en pacientes KRAS nativo, en primera línea de tratamiento de CCRm

- Cetuximab asociado a FOLFIRI aumenta la SG, la tasa de resección completa, la SLP y la TR.
- Cetuximab asociado a esquemas de quimioterapia basada en oxaliplatino aumenta la TR. No se observa una mayor eficacia en términos de SG.
- Según la quimioterapia basada en oxaliplatino asociada a cetuximab, los resultados obtenidos en la SLP son distintos. Cetuximab asociado a FOLFOX-4 aumenta la SLP, mientras que no se observa un aumento en esta variable en la asociación de cetuximab a XELOX o a OxMdG.
- No existe evidencia en relación a la calidad de vida.
- La administración de cetuximab conlleva un aumento de reacciones cutáneas, rash acneiforme, reacciones relacionadas con la administración, eritrodismestesia palmoplantar, rash, diarrea, hipomagnesemia e hipokalemia de grado 3/4.
- La ratio coste-eficacia calculada por AVG, para la única alternativa en la que se observan diferencias significativas en términos de SG entre los grupos de tratamiento (cetuximab asociado a FOLFIRI frente a FOLFIRI) supera entre cuatro y cinco veces el umbral normalmente aceptado para considerar una tecnología como eficiente.

Panitumumab en pacientes KRAS nativo, en primera línea de tratamiento de CCRm

- Panitumumab asociado a FOLFOX-4 mejora la SLP y la TR sin mejorar la SG, ni la tasa de resección completa, en los pacientes KRAS nativo. Sin embargo, la SG aumenta para el subgrupo de pacientes con ECOG 0/1.
- No se han localizado ECAs (publicados o en desarrollo) en primera línea de CCRm, en los que se compare de forma directa panitumumab asociado a quimioterapia basada en fluoropirimidinas con irinotecán vs. esta quimioterapia.
- No existe evidencia en relación a la calidad de vida.
- La administración de panitumumab aumenta la toxicidad cutánea, paroniquia, diarrea, hipokalemia e hipomagnesemia de grado 3/4.
- La ratio coste-eficacia calculada por AVG, para los pacientes KRAS nativo con ECOG 0 y 1 supera tres veces el umbral normalmente aceptado para considerar una tecnología como eficiente.

Asumiendo que el 85% de los pacientes con CCRm reciben tratamiento y que la dosis total se mantiene, el impacto presupuestario, para un año, con anticuerpos monoclonales en primera línea de CCRm supondría, respecto al gasto real en farmacia hospitalaria en el SSPA, un 7,32% en la opción bevacizumab y cetuximab y un 7,48% con bevacizumab y panitumumab, en ambos casos sin reutilización de viales (6,29 y 6,34%, respectivamente, con optimización de viales).

Executive summary

Introduction

Nowadays, colorectal cancer is the third most common cancer in the world population. In Andalusia, as in Spain, it is estimated that in the period 2010-2014, colorectal cancer will be the second most common cause of cancer mortality.

At the time of diagnosis of the disease, there are metastases in 15-25% of cases and up to 40% of the colorectal cancers diagnosed in early stages develop metastases during the course of the disease.

Objectives

- To evaluate the efficacy of bevacizumab, cetuximab and panitumumab, for the first line therapy in metastatic colorectal cancer, in adult patients who tolerate fluoropyrimidin-based chemotherapy with irinotecan and/or oxaliplatin versus this chemotherapy.
- To evaluate the safety of bevacizumab, cetuximab and panitumumab, in metastatic colorectal cancer.
- To evaluate the efficiency of each monoclonal antibody (bevacizumab, cetuximab and panitumumab), for the first line therapy in metastatic colorectal cancer, in adult patients who tolerate fluoropyrimidin-based chemotherapy with irinotecan and/or oxaliplatin versus this chemotherapy.

Methodology

A multidisciplinary work panel of experts was constituted in order to elaborate an assessment report.

To accomplish evidence-based response to efficacy, safety and efficiency objectives, exhaustive searches of the published literature in referential data sources were performed in the major reference databases.

Studies regarding adult patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (mCRC) were included in the efficacy assessment. Patients received bevacizumab, cetuximab or panitumumab with fluoropyrimidin-based chemotherapy with irinotecan and/or oxaliplatin. The overall survival (OS), the rate of complete resection, the rate of metastasectomy, quality of life, progression free survival (PFS) and the response rate (RR) were evaluated. Studies regarding patients with metastatic colorectal cancer treated with bevacizumab, cetuximab or panitumumab were included in the safety assessment.

The designs included were health technology assessment reports, metanalysis, systematic reviews, randomized clinical trials (RCTs), and EMA's evaluation report. Abstracts of RCTs previously published in scientific journal were included whether updated data of efficacy outcomes initially described in the methodology of the trials were reported. In the safety assessment, in addition to the previously indicated designs observational studies were included.

The selection criteria of the studies included in the efficiency assessment were economic evaluations of cost-minimisation, cost effectiveness, cost-utility and cost benefit and evaluation reports that included economic evaluation of bevacizumab, cetuximab or

panitumumab in metastatic colorectal cancer patients treated with fluoropyrimidin-based chemotherapy with irinotecan and/or oxaliplatin.

Critical appraisal, data extraction and qualitative synthesis were conducted, independently, by two investigators. Critical appraisal, quality assessment, and potential sources of bias for systematic reviews were performed by means of SIGN scale and for RCTs, observational studies and economic evaluations were performed by means of CASPE questionnaires (Critical Appraisal Skills Programme).

Efficacy and safety results

In the systematic review of efficacy, 14 scientific papers were included: six RCTs [two of bevacizumab (Hurwitz *et al.* and Saltz *et al.*), three of cetuximab (OPUS, CRYSTAL and MRC COIN), and one of panitumumab (PRIME)], seven updates of the RCTs (four published as full text documents, and three abstracts from the ASCO meeting) and the assessment report from the EMA where the results of efficacy by subgroups from the pivotal study of bevacizumab were included.

Bevacizumab

In the study of Hurwitz *et al.*, median OS was 20.3 months for bevacizumab plus IFL vs. 15.6 months for IFL (HR= 0.66; $p < 0.001$). In the study of Saltz *et al.*, median OS was 21.3 months for bevacizumab plus XELOX/FOLFOX-4 vs. 19.9 months for XELOX/FOLFOX-4 (HR: 0.89; 97.5% CI: 0.76-1.03).

In the study of Hurwitz *et al.*, the rate of metastasectomy was not evaluated, and in the study of Saltz *et al.* there were no significant differences between both groups.

In the study of Hurwitz *et al.*, median PFS was 10.6 months for bevacizumab plus IFL vs. 6.2 months for IFL (HR: 0.54; $p < 0.001$). In the study of Saltz *et al.*, median PFS was 9.4 months for bevacizumab plus XELOX/FOLFOX-4 vs. 8.0 months for XELOX/FOLFOX-4 (HR: 0.83; 97.5% CI: 0.72-0.95).

In the RCT of Hurwitz *et al.*, RR was 44.8 and 34.8% for bevacizumab plus IFL and IFL, respectively ($p = 0.004$). In the RCT of Saltz *et al.*, RR was 38% in both groups (OR: 1.00; CI 97.5%: 0.78-1.28).

Cetuximab

Only efficacy outcomes for KRAS wild population were included in the systematic review.

Median OS was 23.5 months for cetuximab plus FOLFIRI vs. 20 months for FOLFIRI in the RCT CRYSTAL (HR: 0.80; $p = 0.0093$). In the RCT OPUS, median OS was 22.8 months for cetuximab plus FOLFOX-4 vs. 18.5 months for FOLFOX-4 (HR: 0.85; CI 95%: 0.60-1.22). In the RCT MRC COIN, median OS was 17 months for cetuximab plus XELOX/OxMdG vs. 17.9 months for XELOX/OxMdG (HR: 1.04; CI 95%: 0.87-1.23).

In the RCT CRYSTAL, statistically significant differences were observed between treatment groups in the rate of complete resection (5.1 and 2.0%, in the groups with and without cetuximab, respectively). In the RCT OPUS, there were no statistically significant differences between treatment groups in the rate of complete resection (7.3 and 3.1%, in the groups with and without cetuximab, respectively).

In the RCT CRYSTAL, median PFS was 9.9 months for cetuximab plus FOLFIRI vs. 8.4 months for FOLFIRI (HR: 0.70; $p = 0.0012$). In the RCT OPUS, median PFS was 8.3 months for cetuximab plus FOLFOX-4 vs. 7.2 months for FOLFOX-4 (HR: 0.57; 95% CI: 0.37-0.86). In the RCT MRC COIN, median PFS was 8.6 months for both treatment groups (HR: 0.96; 95% CI: 0.82 to 1.12).

RR was 57.3% for the group with cetuximab plus FOLFIRI vs. 39.7% for the group with FOLFIRI, in the RCT CRYSTAL (OR: 2.07, $p < 0.001$). In the RCT OPUS, RR was 57% for cetuximab plus FOLFOX-4 and 34% for FOLFOX-4 (OR: 2.55; 95% CI: 1.38-4.72). In the RCT MRC COIN, RR was 64% for cetuximab plus chemotherapy and 57% for chemotherapy alone (OR: 1.35; 95% CI: 1.00-1.82; $p = 0.049$).

Panitumumab

Only efficacy outcomes for KRAS wild population were included in the systematic review.

In the RCT PRIME, there were no statistically significant differences in OS between the treatment groups. Median OS was 23.9 months for panitumumab plus FOLFOX-4 vs. 19.7 months for FOLFOX-4 (HR: 0.88; 95% CI: 0.73 to 1.06). According to the baseline ECOG, statistically significant differences were observed in OS between the two treatment groups for patients with ECOG 0 and 1. In this patients, median OS was 25.8 months for panitumumab plus FOLFOX-4 versus 20.7 months for FOLFOX-4 (HR: 0.77; 95% CI: 0.62-0.95).

There were no statistically significant differences between treatment groups in the resection rate, or in the rate of metastasectomy.

Median PFS was 10 months for the panitumumab group plus FOLFOX-4 vs. 8.6 months for the group with FOLFOX-4 (HR: 0.80; 95% CI: 0.67 to 0.95). According to the baseline ECOG, there were statistically significant differences in PFS between the two treatment groups for patients with ECOG 0 and 1. Median PFS was 10.4 months for the panitumumab group plus FOLFOX-4 versus 8 months for the FOLFOX-4 group (HR: 0.74; 95% CI: 0.60 to 0.91). For patients with ECOG 2, there were statistically significant differences in PFS in favour of the group treated with FOLFOX-4. Median PFS was 4.8 months for the panitumumab group plus FOLFOX-4 versus 7.6 months for the FOLFOX-4 group.

There were statistically significant differences between groups in RR (57 and 48% in the intervention and control groups, respectively, OR: 1.47; 95% CI: 1.07 to 2.04).

Safety results

In the systematic review of safety 13 scientific paper were included. Four studies (two systematic reviews with metanalysis of RCT, and two observational studies) evaluated the safety of the treatment with bevacizumab, five RCTs and an observational study analyzed the safety of the treatment with cetuximab, and three RCTs evaluated the safety of the treatment with panitumumab in patients with metastatic colorectal cancer.

Bevacizumab in combination with chemotherapy did not significantly increased the risk of a fatal adverse event (AE). Nevertheless, bevacizumab increased the risk of serious toxicity. There was an increase in the risk of arterial thrombotic events of grade 3/4 (RR: 1.57; 95% CI: 1.07-2.32), gastrointestinal perforation of any grade (RR: 5.04; 95% CI: 1.72 to 14.79), hypertension grade 3/4 (RR: 4.27; 95% CI: 2.80 to 6.51) and treatment discontinuation due to serious AEs (RR: 1.21; 95% CI: 1.03 to 1.43).

There were statistically significant differences between the treatment groups with and without cetuximab in the rate of skin reactions, acneiform rash, reactions related to administration of the drug, palmoplantar erythrodysesthesia, rash, diarrhea, hypomagnesemia and hypokalemia grade 3/4.

There were statistically significant differences in the rate of skin toxicity, paronychia, diarrhea, hypokalemia and hypomagnesemia grade 3/4 between the treatment groups with and without panitumumab.

Efficiency results

In the systematic review of the efficiency of monoclonal antibodies in the treatment of metastatic colorectal cancer, six studies that estimated the incremental cost-effectiveness ratios in terms of life years gained (LYG) and quality adjusted life year (QALY) were included (four cost effectiveness analysis, and two cost utility analysis).

Of the six documents included, five evaluated bevacizumab (Wong *et al.*, Alegre *et al.*, Shiroiwa *et al.*, Tappenden *et al.* and Casado *et al.*) and one study, cetuximab (Meads *et al.*). Economic assessments about panitumumab in the first line treatment of mCRC that met the inclusion criteria were not found.

The incremental cost-effectiveness ratios per LYG and QALY of the included studies far exceeded the threshold of efficiency. In the probabilistic sensitivity analyses, it was stated that the probability that these treatments were cost-effective was virtually null.

Economic evaluation based on the systematic review of efficacy and safety of this report applied to the Andalusian Public Health System (SSPA)

Taking into account the results of the systematic review of efficacy, cost-effectiveness ratios were estimated in the options of monoclonal antibodies associated with standard chemotherapy in which statistically significant differences were observed between treatment groups in the outcomes OS or PFS. The analysis was performed taking into account the health system perspective, considering only the direct costs of the drugs.

The ratio estimated for bevacizumab plus XELOX *versus* XELOX was €154,198 per progression-free life-year gained (PFLYG) without optimization of vials (€133,997 per PFLYG with optimization of vials).

The ratio estimated for cetuximab plus FOLFIRI *vs.* FOLFIRI was €138,507 per LYG without optimization of vials (€118,314 per LYG with optimization of vials) and €323,184 per PFLYG without optimization of vials (€276,066 per PFYG with optimization of vials). Cetuximab plus FOLFOX-4, a value of €441,026 or €376,728 per PFYG was estimated without and with optimization of vials, respectively.

For panitumumab associated with FOLFOX-4 *versus* FOLFOX-4, in the subgroup of patients with wild KRAS and ECOG 0/1, the ratio estimated was €97,888 per LYG without optimization of vials (€82,222 per LYG with optimization of vials) and €356,798 per PFLYG without optimization of vials (€299,696 per PFLYG with optimization of vials).

Assuming that 85% of patients with mCRC are treated and that the total dose is maintained, the budgetary impact, for one year, with monoclonal antibodies in the first line mCRC would be 7.32% of the real expenditure in hospital pharmacy in the SSPA, in the bevacizumab and cetuximab option and 7.48% in the option with bevacizumab and panitumumab, in both cases without reuse of vials (6.29 and 6.34% respectively, with optimization of vials).

Efficacy, safety and efficiency conclusions

Bevacizumab in the first line treatment in mCRC

- Bevacizumab plus IFL improves OS, PFS, and RR without changing the quality of life, compared to the administration of IFL. However, IFL is not an appropriate comparator and it is currently not used.
- There are no RCTs which directly compare bevacizumab plus FOLFIRI *versus* FOLFIRI in first line treatment of mCRC.
- When bevacizumab plus XELOX/FOLFOX-4 *versus* this chemotherapy is evaluated,

there is a greater efficacy only in the PFS. If the results are analyzed by subgroups, there are significant differences in PFS only in the subgroup of patients randomized to bevacizumab plus XELOX vs. XELOX.

- When bevacizumab plus XELOX/FOLFOX-4 is evaluated *versus* this chemotherapy, there is no greater efficacy in terms of OS or RR.
- The combination of bevacizumab with chemotherapy does not increase the risk of a fatal AE, but bevacizumab increases the risk of serious AEs like arterial thrombotic events, gastrointestinal perforation and hypertension, and also increases the risk of withdrawal of treatment for serious AEs.
- With no evidence of an improvement in OS for patients treated with bevacizumab combined with standard chemotherapy, it is not possible to calculate a cost per QALY or per LYG.
- The cost-effectiveness ratio calculated per PFLYG for bevacizumab plus XELOX is more than four to five times the generally accepted threshold for considering a technology as efficient. Although this threshold is taken as a reference, it should be noted that it is not directly applicable to PFLYG.

Cetuximab in KRAS wild patients, in the first line treatment in mCRC

- Cetuximab plus FOLFIRI increases OS, the rate of complete resection, PFS and RR.
- Cetuximab oxaliplatin-based chemotherapy increases RR. The efficacy with cetuximab in terms of OS is not higher. Than the efficacy with oxaliplatin-based chemotherapy.
- According to the oxaliplatin-based chemotherapy associated with cetuximab, the results obtained in PFS are different. Cetuximab plus FOLFOX-4 increases the PFS, while there is no increase in this outcome in the association of cetuximab to XELOX or OxMdG.
- There is no evidence in relation to the quality of life.
- Cetuximab administration leads to an increase in skin reactions, acneiform rash, reactions related to administration, palmoplantar erythrodysesthesia, rash, diarrhea, hypomagnesemia, and hypokalemia grade 3/4.
- The cost-effectiveness ratio calculated per LYG, for the only alternative in which significant differences in terms of OS between groups are observed (cetuximab *versus* FOLFIRI associated with FOLFIRI), exceeds four to five times the threshold generally accepted to consider a technology as efficient.

Panitumumab in KRAS wild patients, in the first line treatment in mCRC

- Panitumumab plus FOLFOX-4 improves PFS and RR without improving overall survival, nor the rate of complete resection in KRAS wild patients. However, OS increases for the subgroup of patients with ECOG 0/1.
- There are no RCTs (published or ongoing) in first line mCRC, which directly compare panitumumab plus fluoropyrimidine-based chemotherapy with irinotecan vs. this chemotherapy.
- There is no evidence regarding to the quality of life.
- The administration of panitumumab increases skin toxicity, paronychia, diarrhea, hypokalemia, and hypomagnesemia grade 3/4.
- The cost-effectiveness ratio calculated per LYG, for KRAS wild patients with ECOG 0 and 1 is three times the commonly accepted threshold for considering a technology as efficient.

Assuming that 85% of patients with mCRC are treated and that the total dose is

maintained, the budgetary impact, for one year, with monoclonal antibodies in first line mCRC would be 7.32% of real expenditure in hospital pharmacy in the SSPA in the option with bevacizumab and cetuximab and 7.48% in the option with bevacizumab and panitumumab, in both cases without reuse of vials (6.29 and 6.34% respectively, with optimization of vials).

Introducción

Descripción del CCR

Epidemiología del CCR

A nivel mundial, la incidencia anual de cáncer se estima en 12,7 millones de personas (año 2008). En la actualidad, el CCR es la tercera neoplasia más frecuente en la población (tras las neoplasias de pulmón y mama), con 1,2 millones de casos nuevos (9,7% del total de los nuevos casos de cáncer) (1).

En Europa, sin embargo, las estimaciones actuales sitúan al CCR como la neoplasia más frecuente. De los 3,2 millones de neoplasias diagnosticadas anualmente, aproximadamente 436.000 (el 13,6% del total) se localizan en colon y recto (2).

En España, la tasa ajustada de CCR estimada es de 60,4 y 34,1 casos por cada 100.000 hombres y mujeres, respectivamente (año 2008) (2). Se estima que el número de casos nuevos de CCR anuales se sitúa entorno a los 21.000 (año 1998) (3).

En Andalucía, las estimaciones anuales sitúan al CCR como la segunda neoplasia más frecuente. Para el año 2007, de las 16.729 neoplasias estimadas en hombres, aproximadamente 2.893 (17,3% del total) se localizan en colon y recto. En mujeres, de las 11.426 neoplasias estimadas, 2.270 (19,9% del total) se localizan en colon y recto (4).

El CCR constituye la cuarta causa de mortalidad por cáncer a nivel mundial y la segunda causa en Europa, llegando a producir 608.000 y 212.000 muertes anuales, respectivamente (el 8,0% y 12,3% del total de las muertes por cáncer) (1;2)

La mortalidad e incidencia en España son menores que en los países del norte de Europa (3). En España, el CCR es la segunda causa más frecuente de mortalidad por cáncer, con el 11% de las defunciones por cáncer en hombres y del 15% en mujeres, según datos del año 2000 (3;5).

En Andalucía, se estima que en el periodo 2010-2014, el CCR será, al igual que en España, la segunda causa más frecuente de mortalidad por cáncer, con el 11% de defunciones por cáncer en hombres y del 16% en mujeres (4).

La tendencia reciente a la estabilización de la mortalidad puede deberse a las mejoras obtenidas en el diagnóstico precoz (son tumores bastante accesibles a la exploración con sigmoidoscopia), a la generalización de las colonoscopias en grupos de riesgo identificados y a los avances en las técnicas quirúrgicas y en el tratamiento sistémico.

Aunque el pronóstico del CCR ha mejorado considerablemente durante las últimas décadas, una vez que el tumor ha progresado y es irreseccable, la enfermedad continúa siendo incurable y la supervivencia mediana oscila entre 14 y 24 meses (5).

Diagnóstico del CCRm

En el momento del diagnóstico hay metástasis en el 15-25% de los casos y hasta un 40% de los CCR diagnosticados en estadios tempranos desarrollan metástasis durante la evolución de la enfermedad. El diagnóstico se realiza a través de la anamnesis, la exploración física y pruebas complementarias como (5;6):

- Pruebas de laboratorio [bioquímica (fosfatasa alcalina y lactato deshidrogenasa), hematología, función hepática y renal].
- Marcadores tumorales: CEA y CA19-9.
- Colonoscopia completa.
- Biopsia tumoral (tipo histológico, grado tumoral y estado mutacional KRAS).
- Tomografía axial computerizada (TAC) torácica, abdominal y pélvica, ecografía endorrectal, tomografía por emisión de positrones (PET) y en determinados casos, resonancia magnética nuclear (RMN) pélvica.

Tratamiento del CCRm

La resección completa es, después del aumento de la SG, la variable clínica de mayor relevancia en estos pacientes, ya que la resección completa es la única opción terapéutica potencialmente curativa. Tras la resección completa de las metástasis, la supervivencia a los cinco años se sitúa entre el 30 y 50% y a los diez años entre el 17 y 26% (5;7;8). Sin embargo, sólo entre el 10 y el 20% de los pacientes con CCRm presentan metástasis inicialmente resecables.

Los criterios para considerar una metástasis hepática no resecable pueden variar según el estudio y normalmente no están adecuadamente definidos. No existe consenso en la definición de no resecabilidad. Los criterios para determinar la idoneidad para reseca la enfermedad metastásica se centran principalmente en la probabilidad de alcanzar márgenes quirúrgicos negativos, manteniendo una reserva hepática adecuada, independientemente del número de metástasis hepáticas presentes (6).

El hígado es la localización más frecuente de la enfermedad metastásica y hasta en el 50% de los pacientes es la única localización metastásica. Aproximadamente, el 10% de las metástasis exclusivamente hepáticas son potencialmente resecables y en el 14% de los pacientes con metástasis hepáticas inicialmente no resecables se produce la conversión a metástasis resecables con la administración de la quimioterapia. La reducción del tumor previa a la cirugía puede disminuir el riesgo de una excisión quirúrgica incompleta y de que se diseminen las células tumorales durante la cirugía (9).

En los pacientes con enfermedad metastásica resecable (sincrónica o metacrónica) puede considerarse la quimioterapia perioperatoria. La terapia de conversión o neoadyuvante puede permitir la resección de las metástasis en pacientes con metástasis inicialmente no resecables.

En pacientes con enfermedad metastásica no resecable, la selección de la terapia inicial depende de varios factores entre los que destacan los relacionados con el paciente (edad, estado basal y comorbilidad), aquellos dependientes del tumor (estado mutacional KRAS, localización y resección del tumor primario), intención del tratamiento (realización de metastasectomía) y toxicidad de los medicamentos.

En la actualidad, las terapias de mayor eficacia son FOLFOX, FOLFIRI, XELOX y FOLFOXIRI (este último esquema presenta mayor toxicidad). Actualmente están comercializados tres anticuerpos monoclonales (bevacizumab, cetuximab y panitumumab), que pueden ser administrados en combinación con la quimioterapia.

Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales actúan en vías implicadas en el control de la supervivencia celular, progresión del ciclo celular, angiogénesis, migración celular e invasión celular/metástasis. A continuación se describe el mecanismo de acción de cada uno de ellos:

- Bevacizumab: se une al VEGF, inhibiendo la unión de éste a los receptores Flt-1 (VEGFR-1) y KDR (VEGFR-2), situados en la superficie de las células endoteliales. La neutralización de la actividad biológica del VEGF produce una regresión de la vascularización de los tumores, normaliza la vasculatura residual del tumor e inhibe la neovascularización tumoral, inhibiendo por tanto la angiogénesis (10).
- Cetuximab: es un anticuerpo IgG1 monoclonal quimérico cuya diana específica es el receptor del EGFR. Cetuximab se une al EGFR con una afinidad aproximadamente 5-10 veces superior a la de los ligandos endógenos. Bloquea la unión de estos al EGFR, lo que provoca la inhibición de la función del receptor. Además induce la internalización de EGFR, lo que puede conllevar una disminución de los receptores disponibles en la superficie celular. También dirige a las células efectoras inmunitarias citotóxicas hacia las células tumorales que expresan EGFR (citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo) (11).
- Panitumumab: es un anticuerpo monoclonal recombinante totalmente humano IgG2, que se une con gran afinidad y específicamente al EGFR. Panitumumab se une al dominio de fijación del ligando del EGFR e inhibe la autofosforilación del receptor inducida por todos los ligandos conocidos del EGFR. La unión del panitumumab al EGFR provoca la internalización del receptor, inhibición del crecimiento celular, inducción de la apoptosis y descenso en la producción de IL-8 y del VEGF (12).

Estado mutacional del biomarcador KRAS

En los tumores, la activación del gen KRAS mediante el EGFR contribuye al aumento de la proliferación, supervivencia y producción de factores proangiogénicos. Las mutaciones del gen KRAS, principalmente en los codones 12 y 13 producen la activación constitutiva de la proteína KRAS, independientemente de la señalización del EGFR.

En el CCRm, la incidencia de mutaciones del gen KRAS es de aproximadamente el 40% (13). Datos recientes demuestran que los pacientes con CCRm con gen KRAS de tipo nativo tienen una probabilidad significativamente mayor de beneficiarse del tratamiento con anti-EGFR en comparación con los pacientes con KRAS mutado (14;15).

Indicación clínica aprobada por la EMA

- Bevacizumab (10): tratamiento de pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto, en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas.
- La dosis recomendada de bevacizumab es de 5 o 10 mg/kg administrados como perfusión intravenosa una vez cada dos semanas o de 7,5 o 15 mg/kg administrados una vez cada tres semanas.
- Cetuximab (11): tratamiento de pacientes con CCRm, con expresión del EGFR, con gen KRAS de tipo nativo:
 - En combinación con quimioterapia basada en irinotecán o FOLFOX-4.
 - En monoterapia en aquellos pacientes en los que haya fracasado el tratamiento con oxaliplatino e irinotecán y que no toleren irinotecán.

La primera dosis de cetuximab es de 400 mg/m². Las dosis posteriores son de 250 mg/m² semanales.

- **Panitumumab (12):** tratamiento de pacientes con CCRm, con expresión del EGFR, con gen KRAS de tipo nativo:
 - en primera línea de tratamiento con FOLFOX.
 - en segunda línea en combinación con FOLFIRI, en pacientes que han recibido en primera línea quimioterapia basada en fluoropirimidinas excluyendo irinotecán.
 - en monoterapia tras el fracaso de regímenes de quimioterapia que contengan fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán.

La dosis recomendada es de 6 mg/kg., administrada una vez cada dos semanas.

En la Tabla 1 se indica la presentación y posología de los tres anticuerpos monoclonales.

Tabla 1. Características diferenciales de los anticuerpos monoglonaes			
	Bevacizumab Avastin®	Cetuximab Erbix®	Panitumumab Vectix®
Presentación	Concentrado para solución para perfusión 25 mg/ml (cada vial contiene bien 100 mg en 4 ml o bien 400 mg en 16 ml)	Concentrado para solución para perfusión 5 mg/ml (cada vial de 20 ml contiene 100 mg de cetuximab)	Concentrado para solución para perfusión 20 mg/ml (cada vial contiene 100 mg en 5 ml, 200 mg en 10 ml o 400 mg en 20 ml)
Posología	5 o 10 mg/kg una vez cada 2 semanas o 7,5 o 15 mg/kg una vez cada 3 semanas	primera dosis: 400 mg/m ² dosis posteriores de 250 mg/m ² semanales	6 mg/kg una vez cada dos semanas
Características	perfusión intravenosa		
Precio unitario (PVL)	341,71 € (vial 100 mg) 1.272,89 € (vial 400 mg)	192,30 € (vial 100 mg)	400,13 € (vial 100 mg) 1.600 € (vial 400 mg)
Laboratorio	Roche Farma	Merck Farma y Química	Amgen

Justificación

La Dirección Gerencia del SAS, en base a lo establecido en la Resolución SC 0369/09 de 7 de agosto de Armonización de los criterios de utilización de medicamentos en los centros del SAS, ha encomendado a la AETSA la elaboración de un informe que evalúe la eficacia, seguridad y eficiencia de los anticuerpos monoclonales en primera línea de tratamiento del CCRm, en base a la mejor evidencia científica disponible.

Metodología del grupo de trabajo

Para la realización del informe se constituyó un grupo de trabajo multidisciplinar coordinado y dirigido por la AETSA. El grupo estaba integrado por metodólogos, documentalistas, oncólogos médicos, farmacólogos clínicos, farmacéuticos hospitalarios y economistas de la salud.

La revisión externa fue realizada por oncólogos, farmacéuticos hospitalarios y economistas de la salud a propuesta de las sociedades científicas andaluzas de cancerología y farmacia hospitalaria, de los responsables de los planes integrales de oncología y farmacia hospitalaria de Andalucía y de la AETSA.

Se han realizado dos revisiones sistemáticas de la literatura, una para evaluar la eficacia de bevacizumab, cetuximab y panitumumab en primera línea de tratamiento del CCRm y otra para evaluar la seguridad de bevacizumab, cetuximab y panitumumab en el tratamiento del CCRm (parte 1).

La evaluación de la eficiencia se realizó mediante tres análisis: revisión sistemática de la literatura, evaluación crítica de la documentación aportada por la industria y evaluación económica de *novoo* (parte 2).

Parte 1:

Evaluación de la eficacia y seguridad

Objetivos

Objetivos principales

- Evaluar la eficacia de bevacizumab, cetuximab y panitumumab, en primera línea de tratamiento del CCRm, en pacientes que toleren quimioterapia basada en fluoropirimidinas con irinotecán y/o oxaliplatino frente a esta quimioterapia.
- Evaluar la seguridad de bevacizumab, cetuximab y panitumumab, en el tratamiento del CCRm.

Metodología

Para responder a los objetivos de eficacia y seguridad, se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura publicada en las principales bases de datos hasta el 27 de enero de 2011.

Las bases de datos consultadas para la revisión sistemática fueron *the Cochrane Library*, bases de datos del CRD, *MEDLINE* y *EMBASE*. Además, se realizaron búsquedas en otros sistemas de información (WOK) y en diversas páginas webs de agencias de medicamentos (EMA y FDA) y de evaluación de tecnologías sanitarias. Asimismo, se revisaron los abstracts de la ASCO y ASCO GI de los años 2010 y 2011 y la base de datos FEDRA.

El 14 de marzo de 2011 se actualizó la búsqueda y, hasta el 8 de junio de 2011, se establecieron alertas periódicas en las bases *MEDLINE* y *EMBASE*.

En los Anexos I y IV se especifican las estrategias de búsqueda de las revisiones sistemáticas de eficacia y seguridad, respectivamente, en las principales bases de datos. En el resto de bases, las búsquedas se realizaron con lenguaje libre o utilizando los términos controlados propios de cada una de ellas. No se ha aplicado restricción por idioma en la estrategia de búsqueda.

Además, se realizó una búsqueda manual “cruzada”, a partir de las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados.

Las búsquedas bibliográficas de eficacia y seguridad fueron efectuadas por tres técnicos expertos en documentación e información de medicamentos de la AETSA y CADIME, de manera independiente y en bases de datos complementarias, con el objetivo de localizar el máximo de información disponible relacionada con el tema.

1. Criterios de selección de la revisión sistemática

1.1. Eficacia de los anticuerpos monoclonales en primera línea de tratamiento del CCRm

Criterios de inclusión:

- **Población:** pacientes con CCRm, previamente no tratados para la enfermedad metastásica.
- **Intervención:** tratamiento con los anticuerpos monoclonales bevacizumab, cetuximab o panitumumab asociados a quimioterapia basada en fluoropirimidinas con irinotecán y/o oxaliplatino.
- **Comparador:** fluoropirimidinas asociadas a irinotecán y/o oxaliplatino.
- **Resultados:** SG, tasa de resección completa, tasa de metastasectomía, calidad de vida, SLP y TR.
- **Diseño:** informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis, revisiones sistemáticas, ECAs o informes de evaluación de la EMA (discusiones científicas).

Además, se consideraron los abstracts (ASCO y ASCO GI) de ECAs previamente publicados en revistas científicas con proceso de revisión por pares, que aportaban datos actualizados de variables de eficacia definidas inicialmente en la metodología de ECAs incluidos.

Criterios de exclusión:

- **Intervención:** tratamiento concomitante con bevacizumab y un anti-EGFR.
- **Comparador:** evaluación del mismo anticuerpo en ambos grupos en un ECA.
- **Diseño:** estudios de intervención no controlados, estudios observacionales, revisiones narrativas, series de casos, casos clínicos y editoriales.

1.2. Seguridad de los anticuerpos monoclonales en el tratamiento del CCRm

Criterios de inclusión:

- **Población:** pacientes con CCRm.
- **Intervención:** tratamiento con anticuerpos monoclonales (bevacizumab, cetuximab o panitumumab).
- **Comparador:** mismo anticuerpo en ambos grupos de un ECA, quimioterapia y/o mejor tratamiento de soporte.
- **Resultados:** EAs y EAs de grado 3/4.
- **Diseño:** informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis, revisiones sistemáticas, informes de evaluación de la EMA, ECAs, estudios de intervención no controlados y estudios observacionales.

Los ECAs, estudios de intervención no controlados y estudios observacionales, sólo se incluyeron si presentaban un tamaño muestral superior al de los grupos de intervención de los ECAs incluidos en la revisión sistemática de eficacia realizada en este informe.

Criterios de exclusión:

- **Intervención:** tratamiento concomitante con bevacizumab y un anti-EGFR.
- **Diseño:** revisiones narrativas, series de casos, casos clínicos y editoriales.

2. Selección, evaluación de la calidad y síntesis de los estudios de eficacia y seguridad

- Para la realización de las revisiones sistemáticas, en primer lugar se seleccionaron los artículos por título y resumen. Posteriormente, se realizó la lectura a texto completo y se excluyeron los estudios que no cumplieron los criterios de inclusión.
- La evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas y metanálisis se efectuó utilizando la escala específica de evaluación del SIGN (16). Para la evaluación de la calidad de ECAs y estudios observacionales se usaron las escalas CASPe (17;18).

La calidad de los ECAs y estudios observacionales, valorada en función de su validez interna, se ha establecido puntuando con un 1 las respuestas afirmativas y con 0 las negativas o dudosas (por no estar la información explícita en la metodología del estudio).

- La valoración general de la calidad de cada ECA se ha resumido de la siguiente forma: calidad alta = 6; calidad media-alta = 5; calidad media = 4; calidad media-baja = 3 y calidad baja < 3.
- En los estudios observacionales, la valoración se ha establecido de la siguiente manera: calidad alta = 5; calidad media = 4; calidad media-baja = 3 y calidad baja < 3.

- Para garantizar la reproducibilidad y minimizar los sesgos tanto la selección, como la lectura crítica, extracción de datos y síntesis cualitativa de los estudios de eficacia y seguridad se realizó por dos metodólogos, de manera independiente. Las discrepancias se resolvieron mediante discusión, hasta alcanzar el consenso.
- El Centro Andaluz de Farmacovigilancia ha realizado un análisis de las reacciones adversas asociadas a los tres anticuerpos monoclonales para el tratamiento del CCR, a partir de las notificaciones en la base de datos FEDRA.

Resultados

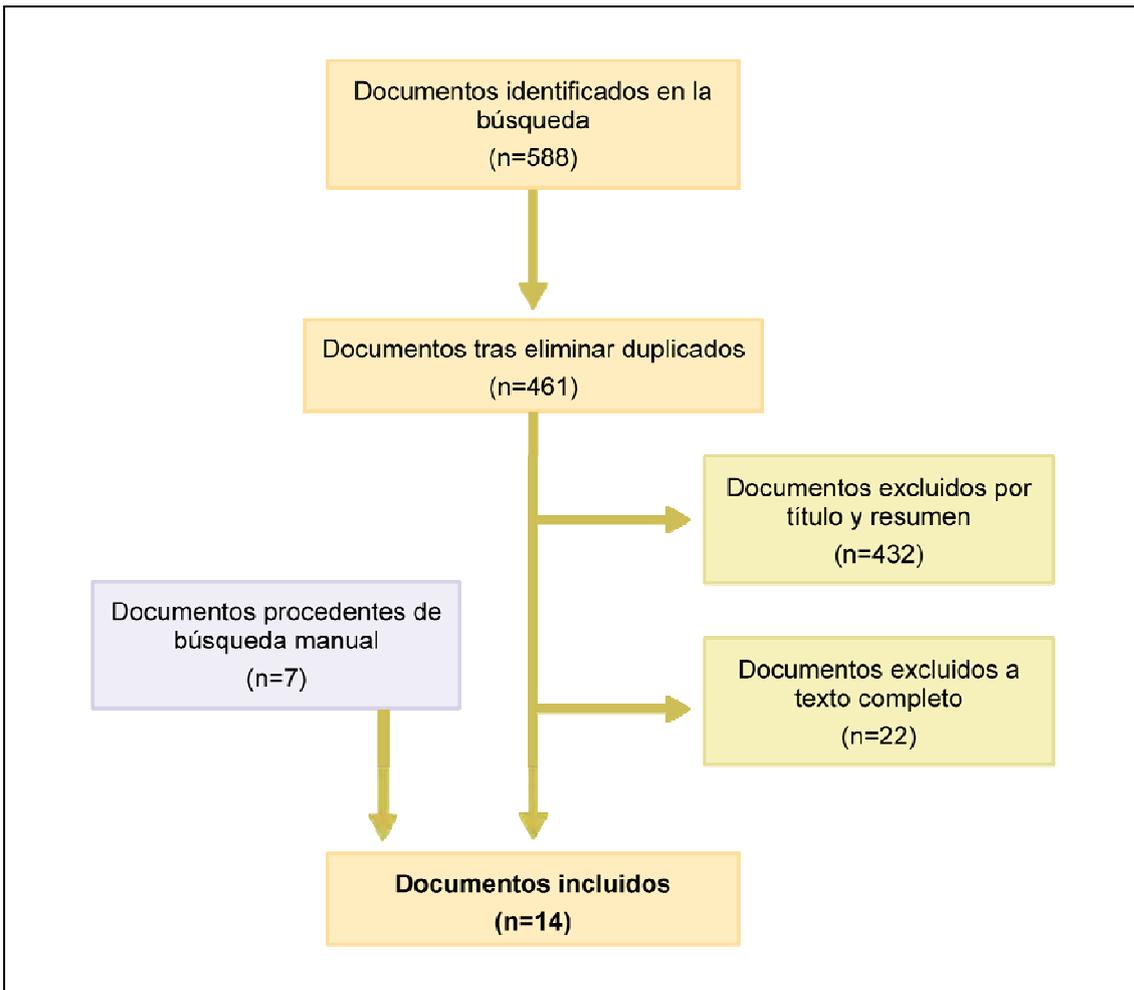
Resultados de eficacia

1. Resultados de la búsqueda bibliográfica de eficacia

En la búsqueda bibliográfica de eficacia del tratamiento con anticuerpos monoclonales en pacientes con CCRm se localizaron 588 documentos en las diferentes bases de datos (269 en EMBASE, 244 en MEDLINE, 37 en el CRD, 34 en la WOK y cuatro en la *Cochrane Database of Systematic Reviews*). En la Figura 1 se observa el diagrama de flujo del proceso de selección de los documentos en la revisión sistemática de eficacia. Se obtuvo el texto completo de 36 documentos, de los cuales, catorce cumplieron finalmente los criterios de inclusión.

Los motivos de exclusión de los estudios se indican en el Anexo II.

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de los documentos para la revisión sistemática de eficacia



2. Descripción de los documentos incluidos en la revisión sistemática de eficacia

Se incluyeron catorce documentos que evaluaron la eficacia del tratamiento con anticuerpos monoclonales en pacientes con CCRm, previamente no tratados para la enfermedad metastásica. Estos documentos fueron seis ECAs [(dos de bevacizumab (Hurwitz *et al.* (19) y Saltz *et al.* (20)), tres de cetuximab (OPUS (21), CRYSTAL (22) y MRC COIN (23)) y uno de panitumumab (PRIME) (24)], siete actualizaciones de los ECAs [cuatro publicaciones a texto completo (25-28) y tres abstracts de la ASCO y ASCO GI (29-31)] y el informe de evaluación de la EMA (discusión científica) del estudio pivotal de bevacizumab (que incluía los resultados de eficacia por subgrupos) (32). Los datos de los abstracts están pendientes de publicación en revistas científicas con proceso de revisión por pares para una valoración completa.

En la Figura 2 se indican los estudios con los anticuerpos monoclonales en primera línea de tratamiento del CCRm.

Figura 2. Estudios con anticuerpos monoclonales en primera línea de tratamiento del CCRm

<p>Hurwitz <i>et al.</i> 2004 (19) Discusión científica de la EMA (32) Kabbinavar <i>et al.</i> 2008 (calidad de vida) (25) Bevacizumab + IFL vs. IFL n= 813</p>	<p>Saltz <i>et al.</i> 2004 (20) Okines <i>et al.</i> 2009 (datos de R0) (32) Bevacizumab + FOLFOX-4/XELOX vs. FOLFOX-4/XELOX n= 1.401</p>
<p>Estudio CRYSTAL Van Cutsem <i>et al.</i> 2009 (describe la metodología) (22) Van Cutsem <i>et al.</i> 2011 (datos de KRAS en un 89% de la población) (27) Van Cutsem <i>et al.</i> 2011 (datos de R0 de subgrupos, abstract de la ASCO GI) (29) Cetuximab + FOLFIRI vs. FOLFIRI n= 1.217; n_{KRAS nativo} = 666</p>	<p>Estudio OPUS Bokemeyer <i>et al.</i> 2009 (describe la metodología) (21) Bokemeyer <i>et al.</i> 2011 (datos de KRAS en un 93% de la población y datos de SG) (28) Van Cutsem <i>et al.</i> 2011 (datos de R0 de subgrupos, abstract de la ASCO GI) (29) Cetuximab + FOLFOX-4 vs. FOLFOX-4 n= 344; n_{KRAS nativo} = 179</p>
<p>Estudio MRC COIN Maughan <i>et al.</i> 2011 (23) Cetuximab + QT basada en oxaliplatino vs. QT basada en oxaliplatino n= 1.630; n_{KRAS nativo} = 729</p>	<p>Estudio PRIME Douillard <i>et al.</i> 2010 (24) Siena <i>et al.</i> 2011 (datos de eficacia según ECOG, abstract de la ASCO) (30) Douillard <i>et al.</i> 2011 (datos de eficacia actualizados, abstract de la ASCO) (31) Panitumumab + FOLFOX-4 vs. FOLFOX-4 n= 1.183; n_{KRAS nativo} = 656</p>

En la Tabla 2 se indican las principales características de los ECAs incluidos en la revisión sistemática de la eficacia de los anticuerpos monoclonales en primera línea de tratamiento del CCRm.

Tabla 2. Características de los ECAs incluidos en la evaluación de la eficacia de los anticuerpos monoclonales en el tratamiento en primera línea del CCRm										
Estudio Referencia	Tipo de Estudio	Calidad	n	Intervención	Comparador	Variables resultado primarias	Variables resultado secundarias	Análisis [§]	Tiempo de tratamiento (mediana, semanas)	Tiempo de seguimiento o (mediana, meses)
Hurwitz et al. (19)	Fase III	Alta	813	Bevacizumab + IFL	Placebo + IFL	SG	SLP, TR (criterios RECIST, comité independiente) y calidad de vida	ITT	Hasta progresión o toxicidad no tolerable o un máximo de 96 semanas. grupo intervención: 40,4 grupo placebo: 27, 6	-
Saltz et al. (20)	Fase III	Alta	1401	Bevacizumab + FOLFOX-4 o XELOX	Placebo + FOLFOX-4 o XELOX	SLP	SG, TR (criterios RECIST, comité independiente) metastasectomía y R0	ITT*	Hasta progresión o 48 semanas. grupo intervención: 27,1 (190 días) grupo placebo: 25,1 (176 días)	27,6
CRYSTAL (27)	Fase III	Media	1217 (666 KRAS nativo)	Cetuximab + FOLFIRI	FOLFIRI	SLP	SG, TR (criterios WHO modificados, comité independiente cegado), metastasectomía y R0	pP	Hasta progresión o toxicidad no tolerable. grupo intervención: cetuximab: 25 irinotecán y 5-FU: 26 grupo control: irinotecán y 5-FU: 25,7	grupo intervención: 46,8 grupo control: 46,2
OPUS (28)	Fase II	Media	344 (179 KRAS nativo)	Cetuximab + FOLFOX-4	FOLFOX-4	TR (criterios WHO modificados, comité independiente cegado)	SG, SLP, metastasectomía y R0	pP	Hasta progresión o toxicidad no tolerable. grupo intervención**: cetuximab: 25 oxaliplatino y 5-FU: 24 grupo control**: oxaliplatino y 5-FU: 24	-

Tabla 2. Características de los ECAs incluidos en la evaluación de la eficacia de los anticuerpos monoclonales en el tratamiento en primera línea del CCRm (continuación)

Estudio Referencia	Tipo de Estudio	Calidad	n	Intervención	Comparador	Variables resultado primarias	Variables resultado secundarias	Análisis [§]	Tiempo de tratamiento (mediana, semanas)	Tiempo de seguimiento (mediana, meses)
MRC COIN (23)	-	Media-alta	1630 (729 KRAS nativo)	Cetuximab + QT basada en oxaliplatino	QT basada en oxaliplatino	SG	SLP, TR (criterios RECIST, no comité independiente)	ITT	Hasta progresión o toxicidad no tolerable. grupo intervención con OxMdG: 28,1 grupo intervención con XELOX: 25,1 grupo control con OxMdG: 29,3 grupo control con XELOX: 24,1	grupo intervención: 23 grupo control: 21
PRIME (24)	Fase III	Media	1183 (656 KRAS nativo)	Panitumumab + FOLFOX-4	FOLFOX4	SLP	SG,TR (criterios RECIST, comité independiente cegado), metastasectomía, R0	ITT***	Hasta progresión o toxicidad no tolerable. grupo intervención**: panitumumab: 22 oxaliplatino: 22 5-FU: 24 grupo control**: oxaliplatino: 22 5-FU: 24	grupo intervención**: 13,2 grupo control**: 12,5

§ Análisis de las variables primarias.

* En el ECA de Saltz *et al.* se aleatorizaron 1401 pacientes y la población incluida en el análisis de eficacia fue de 1400 pacientes. Un paciente se excluyó al no firmar el consentimiento informado, ni recibir el tratamiento.

** Población KRAS nativa.

*** En el ECA PRIME, el análisis de eficacia se realizó con la población ITT, considerando sólo los pacientes a los que se había determinado el estado mutacional KRAS. Por tanto, aunque se aleatorizaron 1183 pacientes, en el análisis se incluyeron 1096 pacientes.

3. Calidad de los estudios

La calidad de los ECAs de bevacizumab fue alta (19;20) y la del ECA MRC COIN (23) fue media-alta. Los ECAs CRYSTAL (22), OPUS (21) y PRIME (24) presentaron una calidad metodológica media.

- En todos los estudios, a excepción del PRIME (24) se especificó el método utilizado para la asignación aleatoria de los pacientes a los tratamientos.
- Los dos ECAs de bevacizumab (19,20) fueron doble ciego. El diseño fue abierto en los ECAs de cetuximab y panitumumab (21,22,24).
- La TR fue evaluada por un comité independiente en todos los estudios, excepto en el ECA MRC COIN (23). El comité realizó de forma ciega la evaluación de la TR y de la progresión de la enfermedad en los ECAs CRYSTAL (22), OPUS (21) y PRIME (24). En el ECA MRC COIN, los autores indicaron que no se consideró la evaluación de la TR por un comité externo ya que la variable principal era la SG.
- El análisis estadístico de eficacia se realizó por ITT en todos los estudios incluidos, a excepción de los ECAs CRYSTAL (22) y OPUS (21). En estos estudios se indicó que el análisis de eficacia para la población total fue por ITT, aunque sólo se consideraron 337 pacientes de los 344 aleatorizados en el ECA OPUS (21) y 1.198 pacientes de los 1.217 aleatorizados en el estudio CRYSTAL (22). Se incluyeron en el análisis de eficacia todos los pacientes en los que se determinó el estado mutacional KRAS.

En todos los ECAs, las características basales estuvieron balanceadas entre los grupos de tratamiento.

Los resultados de la evaluación crítica de los ECAs según la escala CASPe se indican en el Anexo III.

4. Criterios de inclusión y de exclusión de los estudios

Los criterios de inclusión de los pacientes, comunes en los seis ECAs fueron:

- Pacientes sin quimioterapia o tratamiento biológico previo para el CCRm.
- ECOG de 0 a 2 (a excepción de los ECAs de bevacizumab, en los que se incluían pacientes con ECOG menor o igual a 1). Entre el 4 y el 10% de los pacientes KRAS nativo incluidos en los ECAs con anti-EGFR presentó en el momento basal un ECOG 2. En el estudio MRC COIN, el estado general se midió con la escala WHO, que es equivalente a la ECOG.

En el ECA de Saltz *et al.* (20) y en los estudios OPUS (21), CRYSTAL (22) y MRC COIN (23) se incluyeron pacientes con enfermedad metastásica inicialmente no resecable. Esta información no se especificó en el ensayo de Hurwitz *et al.* (19), ni en el estudio PRIME (24). En ninguno de los ECAs incluidos en este informe se definieron los criterios de irreseabilidad. En todos los estudios se incluyeron pacientes con una localización metastásica (entre el 36% y 50%) y pacientes con entre 2 y 4 localizaciones metastásicas, además de pacientes tanto con metástasis exclusivamente hepáticas (entre el 17% y 30%) como metástasis extrahepáticas, es decir, se incluyeron pacientes que tras el tratamiento podían ser candidatos a resección curativa y pacientes no resecables tras tratamiento.

En el estudio MRC COIN se incluyeron, además de pacientes con metástasis no resecables, pacientes con enfermedad locorregional. Aproximadamente, un 1% de los pacientes incluidos no presentaban metástasis en el momento basal (5 y 4 pacientes para los grupos intervención y control, respectivamente). Para los pacientes KRAS nativo, un porcentaje similar en ambos grupos (aproximadamente el 66%) presentaron metástasis sincrónicas (23).

En los dos ECAs de bevacizumab, los criterios comunes de exclusión de los pacientes fueron enfermedad cardiovascular clínicamente relevante, ascitis, metástasis del SNC, diátesis hemorrágicas, coagulopatías y anticoagulación a dosis completa (19,20). Además, en el ECA de Hurwitz *et al.* (19) se excluyeron pacientes con cirugía mayor en los 28 días previos al inicio del estudio y uso regular de AINEs o AAS a dosis diarias superiores a 325 mg. Por otra parte, en el estudio de Saltz *et al.* (20) se excluyeron pacientes con heridas no cicatrizadas graves, úlceras, fracturas y proteinuria superior o igual a 500 mg/24h.

En el estudio OPUS se excluyeron pacientes con disfunción metabólica e insuficiencia orgánica grave (22).

En la publicación de Maughan *et al.* del ECA MRC COIN (23) no se detallaron los criterios clínicos de exclusión, que se indicaron que el protocolo del ECA, disponible en la página web de MRC Clinical Trials Unit (33). En el protocolo se especificó que se excluían pacientes con metástasis del SNC y pacientes que hubieran recibido quimioterapia previa con oxaliplatino.

En los ECAs CRYSTAL (21) y PRIME (24) no se especificaron criterios clínicos de exclusión.

5. Diseño de los estudios

En todos los estudios los pacientes fueron tratados hasta la progresión o toxicidad no tolerable.

En cada uno de los ECAs, la duración de la terapia en ambos grupos del tratamiento fue similar, a excepción del estudio de Hurwitz *et al.* (19) en el que el grupo de intervención presentó una mediana de tratamiento superior al grupo control (40,4 vs. 27,6 semanas).

La valoración de la respuesta tumoral se realizó cada ocho semanas en los ECAs OPUS (22), CRYSTAL (21) y PRIME (24), cada 12 semanas en el ECA MRC COIN (23) y cada seis semanas en los ECAs de bevacizumab [en el estudio de Hurwitz *et al.* (19), la evaluación se efectuó cada seis semanas durante las 24 primeras semanas y posteriormente, cada 12].

En el ECA de Hurwitz *et al.* (19) y en el ECA MRC COIN (23), la variable principal fue la SG. En el estudio OPUS (22), la variable principal fue la TR. En los demás ECAs [Saltz *et al.* (20), CRYSTAL (21) y PRIME (24)], la SLP fue la variable principal.

Por otro lado, en el ECA de bevacizumab asociado a XELOX/FOLFOX-4 (20), se eligió un intervalo de confianza del 97,5% para el análisis de eficacia, en lugar del 95% habitual y que se ha empleado en los demás ECAs.

Estudios con bevacizumab

- **Hurwitz *et al.* (19)**

Inicialmente, los pacientes fueron aleatorizados a tres grupos de tratamiento para recibir bevacizumab asociado a IFL, bevacizumab asociado a FUFA o placebo más IFL. Tras la aleatorización de 313 pacientes se realizó un análisis intermedio, por parte de un comité independiente no cegado, para valorar la seguridad del tratamiento con bevacizumab más IFL. Los datos de seguridad no indicaron EAs atribuibles a la adición de bevacizumab a la quimioterapia. Por tanto, como se había establecido en la metodología del estudio, se continuó reclutando pacientes para el grupo bevacizumab más IFL y se cerró el grupo con bevacizumab más FUFA.

El tamaño muestral se calculó para detectar superioridad de bevacizumab asociado a IFL frente a IFL en la SG (HR = 0,75).

Los pacientes se estratificaron según ECOG, localización de la enfermedad primaria (colon vs. recto), número de órganos con metástasis (uno vs. más de uno) y centro de estudio. Los resultados de eficacia por subgrupos se presentaron en la discusión científica de la EMA.

En el estudio de Kabbinavar *et al.* (25) se publicaron los resultados de calidad de vida para 249 pacientes del ECA de Hurwitz *et al.* Se evaluó el tiempo hasta el deterioro de la calidad de vida, mediante la puntuación de CCS, TOI-C y FACT-C. La valoración de esta variable mediante la escala FACT-C se planeó para 100 pacientes en cada grupo de tratamiento para detectar un tamaño del efecto de 0,4 (32).

- **Saltz *et al.* (20)**

El ECA de Saltz *et al.* inicialmente se diseñó para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con FOLFOX-4 frente a XELOX, en primera línea del CCRm. Tras la publicación de los resultados del ECA pivotal de bevacizumab [estudio de Hurwitz *et al.* (19)], el protocolo del estudio se modificó a un diseño factorial 2x2. Los pacientes se aleatorizaban primero a XELOX o FOLFOX-4 y a continuación, a bevacizumab o placebo.

Se establecieron dos objetivos principales:

- Demostrar la no inferioridad de XELOX (con o sin bevacizumab) frente a FOLFOX-4 (con o sin bevacizumab), en la variable SLP.
- Evaluar el efecto en la SLP de bevacizumab frente a placebo, cuando se combina con quimioterapia basada en oxaliplatino (FOLFOX-4 o XELOX).

Los análisis de eficacia que compararon bevacizumab frente a placebo se realizaron considerando exclusivamente los pacientes incluidos a partir de la modificación del protocolo.

El tamaño muestral se calculó para detectar superioridad en la SLP de bevacizumab asociado a quimioterapia frente a quimioterapia (HR= 0,75).

Los pacientes fueron estratificados según ECOG, presencia o ausencia de metástasis hepáticas, nivel de fosfatasa alcalina, número de metástasis (órganos con metástasis) y localización geográfica. No se aportaron resultados de eficacia de estos subgrupos.

Estudios con cetuximab

Los ECAs OPUS (21) y MRC COIN (23) evaluaron el tratamiento con cetuximab asociado a quimioterapia basada en oxaliplatino (FOLFOX-4, OxMdG y XELOX). El ECA CRYSTAL (22) evaluó el tratamiento con cetuximab asociado a quimioterapia basada en irinotecán (FOLFIRI).

En el ECA MRC COIN, los pacientes fueron aleatorizados, inicialmente, a tres grupos de tratamiento para recibir quimioterapia continua basada en oxaliplatino y fluoropirimidinas, esta misma combinación asociada a cetuximab o la misma quimioterapia administrada de forma intermitente. En este informe de evaluación sólo se han considerado los resultados de los grupos de tratamiento continuo. La quimioterapia basada en fluoropirimidinas (5-FU o capecitabina) se seleccionó previamente a la aleatorización, a decisión del investigador, según la política del hospital o la preferencia del paciente. Para la población KRAS nativa, el porcentaje de pacientes tratados con 5-FU y capecitabina fue similar en ambos grupos de tratamiento (el 32 y 34% fue tratado con 5-FU y el 66 y 63% fue tratado con capecitabina, para los grupos intervención y control, respectivamente).

En un análisis intermedio del ECA MRC COIN se observó que la tasa de diarrea de grado 3/4 fue superior a la esperada (30%) en los pacientes tratados con cetuximab asociado a capecitabina. Por tanto, se modificó la dosis de capecitabina de 1.000 mg/m²/12h a 850 mg/m²/12h, en los pacientes del grupo intervención, cuando ya se había aleatorizado el 73% del total de los pacientes. El 19% de los pacientes del grupo cetuximab inició la terapia con dosis de capecitabina reducida.

Debido a la evidencia creciente de que el estado mutacional KRAS es un factor predictivo de la respuesta al tratamiento con un anti-EGFR y a que en los pacientes con tumor KRAS mutado la respuesta a esta terapia es inferior a los KRAS nativo, en los ECAs se realizaron análisis de subgrupos según el estado mutacional KRAS.

En la publicación de los estudios OPUS y CRYSTAL del año 2011 estaban disponibles los datos según el estado mutacional KRAS para el 93% y 89% de los pacientes, respectivamente (27,28). En el 81% de los pacientes del ECA MRC COIN estuvo disponible la información según el estado mutacional KRAS, BRAF y NRAS.

En todos los estudios, los pacientes fueron estratificados según ECOG (0 y 1 vs. 2). En el ECA CRYSTAL, además se estratificaron según la localización geográfica. En este último estudio no se indicaron los resultados de eficacia por subgrupos. En el ECA MRC COIN los pacientes se estratificaron según hospital, esquema de quimioterapia concomitante, quimioterapia adyuvante previa, metástasis hepáticas y metástasis peritoneales. En este estudio, la única variable en la que se indicaron los resultados por subgrupos para pacientes KRAS nativo fue la SLP según quimioterapia concomitante. Para los demás subgrupos se indicó la SLP para los pacientes nativos a KRAS, BRAF y NRAS.

En el estudio CRYSTAL, el tamaño muestral se calculó para detectar un HR de 0,8 en términos de SLP, sin tener en cuenta el estado mutacional KRAS.

En el estudio OPUS, el tamaño muestral se calculó para detectar una diferencia en la TR de al menos el 20% entre ambos grupos de tratamiento, sin tener en cuenta el estado mutacional KRAS (TR del 70% para cetuximab asociado a FOLFOX-4 y del 50% para FOLFOX-4, para pacientes con ECOG 0-1 y 66% y 45%, respectivamente, para ECOG 2).

En el estudio MRC COIN, el tamaño muestral se calculó para detectar en la población KRAS nativa un HR de 0,76 en términos de SG.

Estudios con panitumumab

El ECA PRIME (24) se diseñó para comparar la eficacia de panitumumab asociado a FOLFOX-4 frente a FOLFOX-4 en primera línea de tratamiento del CCRm. Posteriormente se modificó el tamaño muestral para evaluar el tratamiento en los pacientes según el estado mutacional KRAS. En la población KRAS nativa, el tamaño muestral se calculó para detectar en la SLP un HR de 0,71.

Los pacientes fueron estratificados según ECOG y localización geográfica.

6. Características basales de los pacientes incluidos en los estudios

Las principales características basales de los pacientes incluidos en los seis estudios se describen en la Tabla 3.

No se observaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en las características basales en ninguno de los seis ECAs evaluados. Asimismo, en el estudio de Kabbinavar *et al.* (25) las características basales estuvieron balanceadas entre los grupos de tratamiento. En este estudio, la calidad de vida se evaluó en 122 pacientes aleatorizados a bevacizumab asociado a IFL y en 127 pacientes tratados con placebo más IFL.

Tabla 3. Características basales de los pacientes incluidos en los estudios												
Principales características basales de los pacientes	Bevacizumab				Cetuximab						Panitumumab	
	Hurwitz <i>et al.</i> (19)		Saltz <i>et al.</i> (20)		OPUS (28)		CRYSTAL (27)		MRC COIN (23)		PRIME (24)	
	Pacientes KRAS nativo											
	Bevacizumab + IFL N=402	Placebo + IFL N=411	Bevacizumab + FOLFOX/XELOX N=699	Placebo + FOLFOX/XELOX N=701	Cetuximab + FOLFOX N=82	FOLFOX N=97	Cetuximab + FOLFIRI N=316	FOLFIRI N=350	Cetuximab + QT N= 362	QT N=367	Panitumumab + FOLFOX N=325	FOLFOX N=331
Edad (años) mediana (rango)	60 (media)	59 (media)	60 (18-86)	60 (18-83)	62 (24-75)	59 (36-82)	61 (24-79)	59 (19-84)	64 (59-70)	63 (56-69)	62 (27-85)	61 (24-82)
Hombres (%)	59	60	60	56	51	57	62	60	70	67	67	62
ECOG 0 (% pacientes)	58	55	58	60	39	39	58	57	47	48	94	94
ECOG 1 (% pacientes)	41	44	42	40	54	51	38	39	47	45		
ECOG 2 (% pacientes)	< 1	< 1	< 1	0	7	10	4	4	6	7	6	5
Localización (% pacientes)												
Colon	77	81	66	66	-	-	-	-	54	57	66	65
Recto	23	19	26	26	-	-	-	-	33	28	34	35
Colorrectal			9	8	-	-	-	-	13	15	-	-
Metástasis exclusivamente hepáticas (%)	-	-	30,2	29,5	24	30	22	21	24	25	18	17

Tabla 3. Características basales de los pacientes incluidos en los estudios (continuación)												
Principales características basales de los pacientes	Bevacizumab				Cetuximab						Panitumumab	
	Hurwitz <i>et al.</i> (19)		Saltz <i>et al.</i> (20)		OPUS (28)		CRYSTAL (27)		MRC COIN (23)		PRIME (24)	
	Pacientes KRAS nativo											
	Bevacizumab + IFL N=402	Placebo + IFL N=411	Bevacizumab + FOLFOX/ XELOX N=699	Placebo + FOLFOX/ XELOX N=701	Cetuximab + FOLFOX N=82	FOLFOX N=97	Cetuximab + FOLFIRI N=316	FOLFIRI N=350	Cetuximab + QT N= 362	QT N=367	Panitumumab + FOLFOX N=325	FOLFOX N=331
Número de localizaciones con metástasis (%)												
0	-	-	<1	<1	0	0	88	84	1	1	-	-
1	37	39	41	42	39	50			36	38	21	20
2	63	61	36	33	38	32			38	38	34	35
3			16	18	12	13			24	23	44	44
>4			8	7	10	5	-	-				
Quimioterapia adyuvante previa (%)	24	28	24	25	16	22	22	21	-	-	16	17

7. Intervención realizada en los estudios

En la siguiente tabla se indican las dosis y posología de los tratamientos administrados en los ECAs.

Tabla 4. Dosis y posología de los tratamientos evaluados en los ECAs				
Estudio	Anticuerpo monoclonal	Quimioterapia		
Hurwitz <i>et al.</i> (19)	bevacizumab 5 mg/kg el día 1, cada 2 semanas.	IFL (irinotecán 125 mg/m ² , 5-FU 500 mg/m ² y leucovorín 20 mg/m ²) semanalmente durante 4 semanas, en ciclos de 6 semanas.		
Saltz <i>et al.</i> (20)	bevacizumab 7,5 mg/kg el día 1, cada 3 semanas, si XELOX concomitante bevacizumab 5 mg/kg el día 1, cada 2 semanas, si FOLFOX4 concomitante.	<table border="1"> <tr> <td>XELOX: oxaliplatino 130 mg/m² el día 1 y capecitabina 1.000 mg/m² dos veces al día, días 1 al 14 en ciclos de 3 semanas.</td> <td>FOLFOX-4: oxaliplatino 85 mg/m², el día 1, leucovorín 200 mg/m², bolo de 5-FU de 400 mg/m² y una infusión de 22 horas de 600 mg/m², 2 días consecutivos, en ciclos de 2 semanas.</td> </tr> </table>	XELOX: oxaliplatino 130 mg/m ² el día 1 y capecitabina 1.000 mg/m ² dos veces al día, días 1 al 14 en ciclos de 3 semanas.	FOLFOX-4: oxaliplatino 85 mg/m ² , el día 1, leucovorín 200 mg/m ² , bolo de 5-FU de 400 mg/m ² y una infusión de 22 horas de 600 mg/m ² , 2 días consecutivos, en ciclos de 2 semanas.
XELOX: oxaliplatino 130 mg/m ² el día 1 y capecitabina 1.000 mg/m ² dos veces al día, días 1 al 14 en ciclos de 3 semanas.	FOLFOX-4: oxaliplatino 85 mg/m ² , el día 1, leucovorín 200 mg/m ² , bolo de 5-FU de 400 mg/m ² y una infusión de 22 horas de 600 mg/m ² , 2 días consecutivos, en ciclos de 2 semanas.			
OPUS (21)	cetuximab dosis inicial de 400 mg/m ² y posteriormente, 250 mg/m ² semanales.	FOLFOX-4: oxaliplatino 85 mg/m ² el día 1, leucovorín 200 mg/m ² , bolo de 5-FU de 400 mg/m ² y una infusión de 5-FU de 600 mg/m ² 2 días consecutivos, en ciclos de 2 semanas.		
CRYSTAL (22)		FOLFIRI: irinotecán 180 mg/m ² , leucovorín racémico o L-leucovorín a dosis de 400 o 200 mg/m ² , respectivamente, bolo de 5-FU de 400 mg/m ² y una infusión de 5-FU de 46 horas de 2400 mg/m ² , en ciclos de 2 semanas.		
MRC COIN (23)		<table border="1"> <tr> <td>XELOX: oxaliplatino 130 mg/m² el día 1 y capecitabina 1.000 mg/m² dos veces al día, días 1 al 14 de ciclos de 3 semanas. Tras la modificación del protocolo, en el grupo de intervención la dosis de capecitabina se redujo a 850 mg/m² debido a que en el análisis de toxicidad se observó que la tasa de diarrea de grado 3/4 fue mayor de la esperada.</td> <td>OxMdG: oxaliplatino 85 mg/m², leucovorín racémico o L-leucovorín a dosis de 350 o 175 mg/m², respectivamente, bolo de 5-FU de 400 mg/m² y una infusión de 5-FU de 46 horas de 2400 mg/m², en ciclos de 2 semanas.</td> </tr> </table>	XELOX: oxaliplatino 130 mg/m ² el día 1 y capecitabina 1.000 mg/m ² dos veces al día, días 1 al 14 de ciclos de 3 semanas. Tras la modificación del protocolo, en el grupo de intervención la dosis de capecitabina se redujo a 850 mg/m ² debido a que en el análisis de toxicidad se observó que la tasa de diarrea de grado 3/4 fue mayor de la esperada.	OxMdG: oxaliplatino 85 mg/m ² , leucovorín racémico o L-leucovorín a dosis de 350 o 175 mg/m ² , respectivamente, bolo de 5-FU de 400 mg/m ² y una infusión de 5-FU de 46 horas de 2400 mg/m ² , en ciclos de 2 semanas.
XELOX: oxaliplatino 130 mg/m ² el día 1 y capecitabina 1.000 mg/m ² dos veces al día, días 1 al 14 de ciclos de 3 semanas. Tras la modificación del protocolo, en el grupo de intervención la dosis de capecitabina se redujo a 850 mg/m ² debido a que en el análisis de toxicidad se observó que la tasa de diarrea de grado 3/4 fue mayor de la esperada.	OxMdG: oxaliplatino 85 mg/m ² , leucovorín racémico o L-leucovorín a dosis de 350 o 175 mg/m ² , respectivamente, bolo de 5-FU de 400 mg/m ² y una infusión de 5-FU de 46 horas de 2400 mg/m ² , en ciclos de 2 semanas.			
PRIME (24)	panitumumab 6 mg/kg el día 1, cada 2 semanas.	FOLFOX-4: oxaliplatino 85 mg/m ² el día 1, leucovorín 200 mg/m ² y bolo de 5-FU de 400 mg/m ² y una infusión de 5-FU de 600 mg/m ² 2 días consecutivos, en ciclos de 2 semanas.		

8. Principales resultados de eficacia

Los resultados de eficacia se presentan por fármaco y según el orden de relevancia clínica de las variables (Tabla 5).

Sólo se indican los resultados de eficacia de los pacientes KRAS nativo de los estudios con los medicamentos anti-EGFR evaluados.

8.1. Estudios con bevacizumab

Supervivencia global

- **Estudio de Hurwitz *et al.* (19)**

La mediana de SG fue de 20,3 meses para el grupo bevacizumab asociado a IFL vs. 15,6 meses para el grupo placebo asociado a IFL (HR= 0,66; p<0,001).

El uso de tratamiento para segunda línea estuvo balanceado entre ambos grupos (el 55% de los pacientes del grupo bevacizumab y 56% del grupo placebo recibieron quimioterapia). La administración de oxaliplatino fue del 24% *versus* 27%, de irinotecán del 10% en ambos grupos y de capecitabina del 23% en ambos grupos. Ninguno de los pacientes del grupo control recibió bevacizumab en segunda línea, mientras que el 27,3% de los pacientes del grupo de intervención continuó con bevacizumab tras progresión (32). La SG por subgrupos se presenta en la Tabla 6.

- **Estudio de Saltz *et al.* (20)**

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SG. La mediana fue de 21,3 meses para el grupo bevacizumab asociado a XELOX/FOLFOX-4 vs. 19,9 meses para el grupo placebo asociado a XELOX/FOLFOX-4 (HR: 0,89; IC 97,5%: 0,76-1,03).

El 46% de los pacientes en el grupo de intervención y el 53% del grupo placebo recibieron una segunda línea de tratamiento. Los pacientes recibieron irinotecán (34% grupo bevacizumab vs. 42% grupo placebo), 5-FU (23% vs. 31%), capecitabina (8% vs. 7%), cetuximab (9% vs. 12%) y bevacizumab (3% vs. 5%).

Según la quimioterapia concomitante, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SG (Tabla 7).

Resección completa y metastasectomía

En el ECA de Hurwitz *et al.* (19) no se evaluó la tasa de metastasectomía, ni de resección completa.

En el ECA de Saltz *et al.* (20) no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en ninguna de las dos variables:

- El 8,4% de los pacientes que habían recibido bevacizumab asociado a quimioterapia y el 6,1% de los pacientes a los que se les administró placebo asociado a XELOX/FOLFOX-4 fueron sometidos a metastasectomía con intención curativa.
- En la publicación del estudio no estaban disponibles los datos de resección completa, que se publicaron en el artículo de Okines *et al.* (26). La tasa de resección completa fue recogida de forma retrospectiva, siendo del 6,3% en los pacientes que habían recibido bevacizumab asociado a quimioterapia y del 4,9% en los pacientes a los que se les administró placebo asociado a XELOX/FOLFOX-4.
- En pacientes con metástasis exclusivamente hepáticas (n=211 en el grupo de bevacizumab y n=207 en el grupo placebo) no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de resección completa (12,3 vs. 11,6%). Este subgrupo de pacientes no se había considerado en el diseño del estudio (20).

Calidad de vida

- **Estudio de Kabbavar *et al.* (25)**

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento en términos de tiempo hasta el deterioro de la calidad de vida en ninguna de las tres escalas [escala CCS: HR 0,92 (IC 95%: 0,68-1,26), escala TOI-C: HR 1,13 (IC 95%: 0,82-1,55) y escala FACT-C: HR 0,96 (IC 95: 0,69-1,33)].

- **Estudio de Saltz *et al.* (20)**

La calidad de vida no se evaluó en este ECA.

Supervivencia libre de progresión

- **Estudio de Hurwitz *et al.* (19)**

La mediana de SLP fue de 10,6 meses para el grupo bevacizumab asociado a IFL vs. 6,2 meses para el grupo placebo asociado a IFL (HR:0,54; p<0,001).

- **Estudio de Saltz *et al.* (20)**

La mediana de SLP (valorada por el investigador) fue de 9,4 meses para el grupo bevacizumab vs. 8,0 meses para el grupo placebo (HR: 0,83; IC 97,5%: 0,72-0,95).

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SLP en los pacientes aleatorizados a bevacizumab asociado a XELOX vs. XELOX. Mientras que no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el grupo bevacizumab asociado a FOLFOX-4 vs. FOLFOX-4 (Tabla 7).

Tasa de respuesta

En el ECA de Hurwitz *et al.* (19), la TR para el grupo bevacizumab asociado a IFL y placebo asociado a IFL fue del 44,8 y 34,8%, respectivamente (p=0,004).

En el ECA de Saltz *et al.* (20), la TR, evaluada por un comité independiente fue del 38% en ambos grupos de tratamiento (OR: 1,00; IC 97,5%: 0,78-1,28). En este ECA, la TR no se especificó según la quimioterapia concomitante (FOLFOX-4 o XELOX).

Tabla 5. Resultados de eficacia de los ECAS con anticuerpos monoclonales en primera línea del CCRm				
Variables evaluadas	ECAs de BEVACIZUMAB			
	Hurwitz <i>et al.</i> 2004 (20)		Saltz <i>et al.</i> 2008 (21)	
	Bevacizumab + IFL N=402	Placebo + IFL N=411	Bevacizumab + FOLFOX/XELOX N=699	Placebo + FOLFOX/XELOX N=701
SG (meses, mediana) HR (IC 95%)	20,3	15,6	21,3	19,9
	0,66 (no se indica el intervalo) p<0,001		0,89 (IC 97,5%: 0,76-1,03)	
SLP (meses, mediana) HR (IC 95%)	10,6	6,2	9,4	8,0
	0,54 (no se indica el intervalo) p<0,001		0,83 (IC 97,5%: 0,72-0,95)	
TR (%) (comité) OR (IC 95%)	44,8	34,8	38	38
	p=0,004 NNT (IC 95%)=10 (6-31)		1,00 (IC 97,5%: 0,78-1,28)	
TR (%) (investigador) OR (IC 95%)	-		47	49
			0,90 (IC 97,5%: 0,71-1,14)	

Tabla 5. Resultados de eficacia de los ECAS con anticuerpos monoclonales en primera línea del CCRm (continuación)								
Variables evaluadas	ECAs de CETUXIMAB						ECA de PANITUMUMAB	
	ECA CRYSTAL (27)		ECA OPUS (28)		ECA MRC COIN (23)		ECA PRIME (31)	
	Pacientes KRAS nativo							
	Cetuximab + FOLFIRI N=316	FOLFIRI N=350	Cetuximab + FOLFOX N=82	FOLFOX N=97	Cetuximab + QT N=362	QT N=367	Panitumumab + FOLFOX N=325	FOLFOX N=331
SG (meses, mediana, IC 95%) HR (IC 95%)	23,5 (21,2-26,3)	20,0 (17,4-21,7)	22,8 (19,3-25,2)	18,5 (16,4-22,6)	17,0	17,9	23,9 (20,3-27,7)	19,7 (17,6-22,7)
	0,80 (no se indica el intervalo) p=0,0093		0,85 (0,60-1,22)		1,04 (0,87-1,23)		0,88 (0,73-1,06)	
SLP (meses, mediana, IC 95%) HR (IC 95%)	9,9	8,4	8,3 (7,2-12,0)	7,2 (5,6-7,4)	8,6	8,6	10,0 (9,3-11,4)	8,6 (7,5-9,5)
	0,70 (no se indica el intervalo) p= 0,0012		0,57 (0,38-0,86)		0,96 (0,82-1,12)		0,80 (0,67-0,95)	
TR (%, IC 95%) (comité) OR (IC 95%)	57,3	39,7	57 (46-68)	34 (25-44)	-		57 (51-63) n=317	48 (42-53) n=323
	2,07 (no se indica el intervalo) p<0,001 NNT (IC 95%)=6 (4-10)		2,55 (1,38-4,72) NNT (IC 95%)=5 (3-13)				1,47 (1,07-2,04)	
TR (%) (investigador) OR (IC 95%)	-		-		64	57	-	
					1,35 (1,00-1,82) p=0,049 NNT (IC 95%)= 14 (7-1590)			

Tabla 5. Resultados de eficacia de los ECAS con anticuerpos monoclonales en primera línea del CCRm (continuación)								
	ECA de BEVACIZUMAB		ECAS de CETUXIMAB				ECA de PANITUMUMAB	
	Saltz <i>et al.</i> 2008 [§] (20)		ECA CRYSTAL (27)		ECA OPUS ^δ (28)		ECA PRIME (24)	
			Pacientes KRAS nativo					
	Bevacizumab + FOLFOX/XELOX N=699	Placebo + FOLFOX/ XELOX N=701	Cetuximab + FOLFIRI N=316	FOLFIRI N=350	Cetuximab + FOLFOX N=82	FOLFOX N=97	Panitumumab + FOLFOX N=325	FOLFOX N=331
M (%)	8,4	6,1	7,9	4,6	12	3	10,5	9,4
OR (IC 95%)	1,41 (IC 95%: 0,94-2,12)		1,82 (0,96-3,47)		4,35 (1,16-16,39) NNT (IC 95%)=11 (6-82)		1,13 (0,68-1,89)	
R0 (%)	6,3	4,9	5,1	2,0	7,3	3,1	8,3	7,0
OR (IC 95%)	1,32 (IC 95%: 0,83-2,09)		2,65 (1,08-6,50) NNT (IC 95%)= 33 (17-425)		2,47 (0,60-10,22)		1,21 (0,68-2,16)	

En los ECAs de Hurwitz *et al.* y MRC COIN no se evaluó la tasa de metastasectomía, ni la tasa de resección completa.
[§] En el estudio de Saltz *et al.*, los datos de R0 proceden de la publicación de Okines *et al.* 2009 (26).
^δ En el estudio OPUS, los datos de R0 proceden del abstract de Van Cutsem *et al.* 2011 (29).
M= tasa de metastasectomía
Los OR de la tasa de M y R0, los NNT y sus respectivos IC 95% fueron calculados por los metodólogos mediante la calculadora del SIGN (34).

Tabla 6. SG por subgrupos (32)				
	n	Bevacizumab + IFL (meses)	Placebo + IFL (meses)	HR
ECOG				
0	461	24,2	17,9	0,66
≥ 1	352	14,9	12,1	0,69
Localización primaria del tumor				
Colon	644	19,5	15,7	0,74
Recto	169	24,2	14,9	0,47
Número de órganos con metástasis				
Uno	306	20,5	17,9	0,75
Más de uno	507	19,9	14,6	0,62
En todos los análisis las diferencias fueron estadísticamente significativas excepto en pacientes con un órgano con metástasis. Los datos se representaron gráficamente y no se aportó la significación estadística, ni el IC.				

Tabla 7. SG y SLP según quimioterapia concomitante				
	Saltz <i>et al.</i> 2008 (20)			
	Bevacizumab + XELOX N=350	Placebo + XELOX N=350	Bevacizumab + FOLFOX-4 N=349	Placebo + FOLFOX-4 N=351
SG meses (mediana) HR (IC 97,5%)	21,4	19,2	21,2	20,3
	0,84 (0,68-1,04)		0,94 (0,75-1,16)	
SLP meses (mediana) HR (IC 97,5%)	9,3	7,4	9,4	8,6
	0,77 (0,63-0,94)		0,89 (0,73-1,08)	

8.2. Estudios con cetuximab

Supervivencia global

En la población KRAS nativa, en el ECA CRYSTAL se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SG entre los grupos de intervención y control, mientras que en los ECAs OPUS y MRC COIN no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

- **Estudio CRYSTAL (27)**

En los pacientes KRAS nativo, se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SG. La mediana de SG fue 23,5 meses para el grupo con cetuximab vs. 20 meses para el grupo control (HR: 0,80; p=0,0093).

En la población KRAS nativa, aproximadamente un porcentaje similar de pacientes en cada grupo recibió quimioterapia en segunda y posteriores líneas de tratamiento (66,1 vs. 71,7% de los pacientes del grupo cetuximab asociado FOLFIRI frente a FOLFIRI). El 10,8 vs. 30,9% de los pacientes recibieron terapia anti-EGFR, respectivamente.

- **Estudio OPUS (28)**

En los pacientes KRAS nativo no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SG. La mediana de SG fue de 22,8 meses para el grupo cetuximab asociado a FOLFOX-4 vs. 18,5 meses para el grupo con FOLFOX-4 (HR: 0,85; IC 95%:0,60-1,22).

Los pacientes recibieron en segunda y posteriores líneas de tratamiento terapia con anti-VEGF (16% grupo cetuximab asociado a FOLFOX-4 vs. 19% grupo FOLFOX-4), terapia anti-EGFR (10 vs. 18%), cetuximab (10 vs. 16%), irinotecán (45 vs. 48%), oxaliplatino (18 vs. 9%), capecitabina (27 vs. 21%), FUFA (41 vs. 44%) y otros tratamientos no especificados (17 vs. 13%).

- **Estudio MRC COIN (23)**

En los pacientes KRAS nativo no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SG. La mediana de SG fue de 17 meses para el grupo con cetuximab asociado a quimioterapia vs. 17,9 meses para el grupo con quimioterapia (HR: 1,04; IC 95%: 0,87-1,23).

En la población KRAS nativa se observaron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes a los que se les administró una segunda línea de tratamiento [54% grupo de intervención y 65% del grupo control (p=0,0061)]. También se observaron diferencias estadísticamente significativas en los pacientes que recibieron irinotecán (42 vs. 53%, p= 0,0082) y que recibieron fluoropirimidinas (39 vs. 48%, p=0,021). No se observaron diferencias entre ambos grupos en el porcentaje de pacientes que recibieron oxaliplatino (15% vs. 19%, p= 0,20), terapia anti-EGFR (7 vs. 5%, p= 0,33), ni otras terapias (3% en ambos grupos).

Resección completa y metastasectomía

- **Estudio CRYSTAL (27)**

En la población KRAS nativa, el 7,9% de los pacientes del grupo con cetuximab asociado a FOLFIRI vs. el 4,6% de los pacientes del grupo que recibió sólo quimioterapia fueron sometidos a metastasectomía (OR:1,82; IC 95%: 0,96-3,47). En la tasa de resección completa, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento (5,1 y 2,0%, respectivamente; OR: 2,65; IC 95%: 1,08-6,50).

- **Estudio OPUS (28)**

En la población KRAS nativa, el 12% de los pacientes del grupo con cetuximab asociado a FOLFOX-4 vs. el 3% de los pacientes del grupo que recibió sólo quimioterapia fueron sometidos a metastasectomía (p= 0,024) . Sin embargo, este hecho no se tradujo en diferencias significativas en la tasa de resección completa (7,3 y 3,1%, respectivamente) (29).

- **Estudio MRC COIN (23)**

No se especificó la tasa de resección completa en los pacientes KRAS nativo.

Tasa de resección completa hepática y extrahepática

- **Estudios OPUS y CRYSTAL**

En la Tabla 8 se indica, para los estudios OPUS y CRYSTAL, la tasa de resección completa tras metastasectomía en pacientes KRAS nativo, con metástasis exclusivamente hepáticas y metástasis extrahepáticas. Estos subgrupos de pacientes no se habían considerado en el diseño de los estudios. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los subgrupos de pacientes tratados con cetuximab frente a sólo quimioterapia en la tasa de resección completa hepática ni extrahepática (29).

- **Estudio MRC COIN (23)**

En los pacientes KRAS nativo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en la tasa de resección completa de metástasis exclusivamente hepáticas (15% y 13% en los grupos con y sin cetuximab, respectivamente). Este subgrupo de pacientes no se habían considerado en el diseño del ECA (Tabla 8).

Tabla 8. Tasa de resección completa en los estudios de cetuximab, en pacientes KRAS nativo (23,29)						
	Todos los pacientes KRAS nativo		Pacientes con metástasis exclusivamente hepáticas		Pacientes con metástasis extrahepáticas	
CRYSTAL	Cetuximab + QT N=316	QT N=350	Cetuximab + QT N=69	QT N=72	Cetuximab + QT N=247	QT N=278
R0 (%)	5,1	2,0	13,0	5,6	2,8	1,1
OR (IC95%)	2,65 (1,08-6,50)		2,55 (0,75-8,71)		2,67 (0,68-10,45)	
OPUS	Cetuximab + QT N=82	QT N=97	Cetuximab + QT N=25	QT N=23	Cetuximab + QT N=57	QT N=74
R0 (%)	7,3	3,1	16,0	4,3	3,5	2,7
OR (IC95%)	2,47 (0,60-10,22)		4,19 (0,43-40,62)		1,31 (0,18-9,59)	
MRC COIN	Cetuximab + QT N=87	QT N=91	Cetuximab + QT N=87	QT N=91	Cetuximab + QT N=87	QT N=91
R0 (%)	-	-	15,0	13,0	-	-
OR (IC95%)			1,16 (0,50-2,70)			
Los OR y sus respectivos IC fueron calculados por los metodólogos mediante la calculadora del SIGN (34).						

Calidad de vida

La calidad de vida no se valoró en el ECA OPUS. En las publicaciones de los ECAs CRYSTAL y MRC COIN, no se aportaron resultados de esta variable.

Supervivencia libre de progresión

En la población KRAS nativa, en los ECAs CRYSTAL y OPUS se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SLP entre los grupos de intervención y control, mientras que en el ECA MRC COIN no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

- **Estudio CRYSTAL (27)**

En pacientes KRAS nativo, la mediana de SLP fue de 9,9 meses para el grupo con cetuximab asociado a FOLFIRI vs. 8,4 meses para el grupo con FOLFIRI (HR: 0,70; p=0,0012).

- **Estudio OPUS (28)**

En pacientes KRAS nativo, la mediana de SLP fue de 8,3 meses para el grupo cetuximab asociado a FOLFOX-4 vs. 7,2 meses para el grupo con FOLFOX-4 (HR: 0,57; IC 95%:0,37-0,86).

Se determinó la SLP, en pacientes KRAS nativo, en los subgrupos establecidos a priori:

- En pacientes con ECOG de 0 o 1, el HR fue de 0,55 (IC 95%: 0,35-0,85) para cetuximab asociado a FOLFOX-4 frente FOLFOX-4 (n=76 y 86 pacientes en cada grupo, respectivamente).
- En pacientes con ECOG 2, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento (HR: 0,73; IC 95%: 0,22-2,47; n=6 y 11 pacientes en cada grupo, respectivamente).

- **Estudio MRC COIN (23)**

En pacientes KRAS nativo no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SLP. La mediana de SLP fue de 8,6 meses para ambos grupos de tratamiento (HR: 0,96; IC 95%: 0,82-1,12).

Se determinó la SLP, según la quimioterapia concomitante, en pacientes KRAS nativo:

- En pacientes que recibieron OxMdG no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Las medianas de SLP fueron 9 y 9,2 meses para los grupos intervención y control, respectivamente. El HR fue de 0,77 (IC 95%: 0,59-1,01; p=0,056; n=117 y 127 pacientes en el grupo de intervención y control, respectivamente).
- En pacientes que recibieron XELOX no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Las medianas de SLP fueron 8,4 y 8 meses para los grupos intervención y control, respectivamente. El HR fue de 1,06 (IC 95%: 0,88-1,28; p=0,56; n=245 y 240 pacientes en el grupo de intervención y control, respectivamente).

Tasa de respuesta

En la población KRAS nativa, en los tres ECAs de cetuximab se observaron diferencias estadísticamente significativas en la TR entre los pacientes que recibieron el anticuerpo monoclonal asociado a quimioterapia y sólo quimioterapia.

- **Estudio CRYSTAL (27)**

En pacientes KRAS nativo, la TR fue del 57,3% para el grupo con cetuximab asociado a FOLFIRI vs. 39,7 % para el grupo con FOLFIRI (OR:2,07; p<0,001).

- **Estudio OPUS (28)**

En pacientes KRAS nativo, la TR fue del 57% para el grupo cetuximab asociado a FOLFOX-4 y del 34% para el grupo con FOLFOX-4 (OR: 2,55; IC 95%:1,38-4,72). Se determinó la TR, en pacientes KRAS nativo, en los subgrupos establecidos a priori:

- En pacientes con ECOG de 0 o 1, la OR de la TR fue de 2,72 (IC 95%: 1,44-5,14) para cetuximab asociado a FOLFOX-4 frente FOLFOX-4 (n=76 y 86 pacientes en cada grupo, respectivamente).
- En pacientes con ECOG 2 no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento (OR: 0,90; IC 95%: 0,06-12,58), si bien sólo se incluyeron 6 y 11 pacientes en cada grupo, respectivamente.

- **Estudio MRC COIN (23)**

En pacientes KRAS nativo, la TR fue del 64% para el grupo cetuximab asociado quimioterapia y del 57% para el grupo sólo con quimioterapia (OR: 1,35; IC 95%:1,00-1,82, p=0,049).

8.3. Estudios con panitumumab

Supervivencia global

En el ECA PRIME (31) no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en la SG. En los pacientes KRAS nativo, la mediana de SG fue de 23,9 meses para el grupo con panitumumab asociado a FOLFOX-4 frente a 19,7 meses para el grupo con FOLFOX-4 (HR: 0,88; IC 95%: 0,73-1,06).

El 53% de los pacientes KRAS nativo del grupo panitumumab asociado a FOLFOX-4 y el 62% del grupo FOLFOX-4 recibieron quimioterapia en sucesivas líneas de tratamiento tras finalizar el estudio. El 15 y 12% de los pacientes, respectivamente, recibieron bevacizumab (24). El 12,9% de los pacientes del grupo de intervención y el 25,4% del grupo control recibieron terapia anti-EGFR (31).

Según el ECOG basal, se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SG para los pacientes con ECOG 0/1. En los pacientes KRAS nativo, la mediana de SG fue de 25,8 meses para el grupo con panitumumab asociado a FOLFOX-4 frente a 20,7 meses para el grupo con FOLFOX-4. Para los pacientes KRAS nativo con ECOG 2, la mediana de SG fue de 7 meses para el grupo con panitumumab asociado a FOLFOX-4 frente a 11,7 meses para el grupo con FOLFOX-4 (HR:1,83; IC 95%: 0,90-3,75) (30).

La SG según ECOG basal se indica en la Tabla 9.

Tabla 9. SG y SLP en pacientes KRAS nativo según el estado ECOG basal				
	ECOG 0/1		ECOG 2	
	Panitumumab + FOLFOX-4 N=305	FOLFOX-4 N=311	Panitumumab + FOLFOX-4 N=20	FOLFOX-4 N=20
SG (meses, mediana) HR (IC 95%)	25,8 (21,7-n.e.)	20,7 (18,2-23,2)	7,0 (4,6-11,7)	11,7 (8,0-15,7)
	0,77 (0,62-0,95)		1,83 (0,90-3,75)	
SLP (meses, mediana) HR (IC 95%)	10,4 (9,4-11,3)	8,0 (7,5-9,3)	4,8 (2,7-5,3)	7,6 (5,3-11,1)
	0,74 (0,60-0,91)		2,30 (1,08-4,89)	

Resección completa y metastasectomía

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, en la población KRAS nativa, en ninguna de las dos variables. El 10,5% vs. el 9,4% de los pacientes fue sometido a metastasectomía y el 8,3% vs. el 7% obtuvo resección completa en los grupos de tratamiento con panitumumab asociado a FOLFOX-4 vs. FOLFOX-4, respectivamente (24).

Calidad de vida

La calidad de vida no se valoró en el ECA PRIME.

Supervivencia libre de progresión

En pacientes KRAS nativo, la mediana de SLP fue de 10 meses para el grupo con panitumumab asociado a FOLFOX-4 vs. 8,6 meses para el grupo con FOLFOX-4 (HR: 0,80; IC 95%: 0,67-0,95) (31).

Según el ECOG basal, se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SLP para los pacientes con ECOG 0/1. En los pacientes KRAS nativo, la mediana de SLP fue de 10,4 meses para el grupo con panitumumab asociado a FOLFOX-4 frente a 8 meses para el grupo con FOLFOX-4. En los pacientes KRAS nativo con ECOG 2, se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SLP a favor del grupo tratado con FOLFOX-4. La mediana de SLP fue de 4,8 meses para el grupo con panitumumab asociado a FOLFOX-4 frente a 7,6 meses para el grupo con FOLFOX-4 (30).

La SLP según el ECOG basal se indica en la Tabla 9.

Tasa de respuesta

En la población KRAS nativa se observaron diferencias estadísticamente significativas en la TR (57 y 48%, en el grupo de intervención y grupo control, respectivamente, OR: 1,47; $p=0,018$) (31).

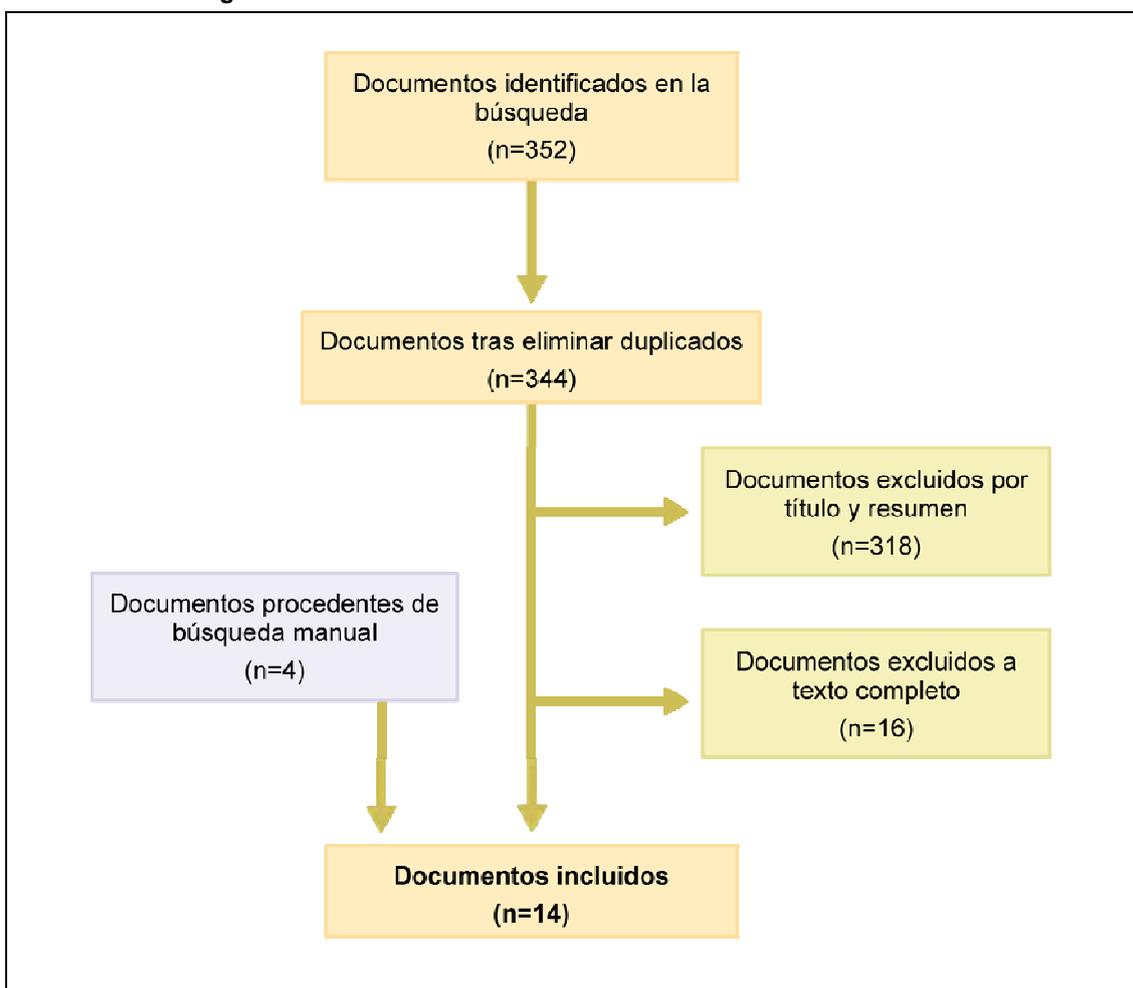
Resultados de seguridad

1. Resultados de la búsqueda bibliográfica de seguridad

En la búsqueda bibliográfica de seguridad del tratamiento con los anticuerpos monoclonales en pacientes con CCRm se localizaron 31 documentos en EMBASE y 321 en MEDLINE. En la Figura 3 se observa el diagrama de flujo del proceso de selección de los documentos en la revisión sistemática de seguridad. Se obtuvo el texto completo de 30 documentos, de los cuales 14 cumplieron finalmente los criterios de inclusión (cuatro evaluaron la seguridad de bevacizumab, siete de cetuximab y tres de panitumumab).

Los motivos de exclusión de los estudios se indican en el Anexo V.

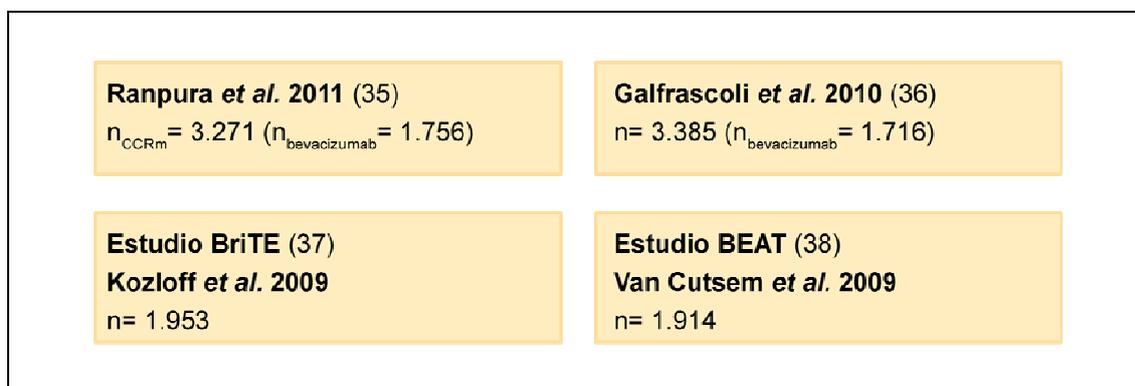
Figura 3. Diagrama de flujo del proceso de selección de los documentos para la revisión sistemática de seguridad



2. Descripción de los documentos incluidos en la revisión sistemática de seguridad de bevacizumab

Se incluyeron cuatro estudios [dos revisiones sistemáticas con metanálisis de ECAs (35,36) y dos estudios observacionales (37,38)] que evaluaron la seguridad del tratamiento con bevacizumab en pacientes con CCRm.

Figura 4. Estudios que evaluaron la seguridad de bevacizumab en pacientes con CCRm



2.1. Revisiones sistemáticas con metanálisis

A. Estudio de Ranpura et al. (35)

El estudio consta de una revisión sistemática de la literatura y metanálisis. El objetivo del estudio fue evaluar el riesgo global de EAs mortales asociados a la administración de bevacizumab en pacientes con tumores sólidos. Los autores analizaron la evidencia disponible hasta octubre de 2010.

La calidad se consideró alta, tras aplicar la escala del SIGN debido a que la pregunta principal de investigación, metodología de búsqueda bibliográfica, extracción de datos y combinación de los mismos fueron adecuadas (Anexo VI).

Se incluyeron ECAs realizados en pacientes con tumores sólidos tratados con bevacizumab asociado a quimioterapia o terapia. En el informe de evaluación sólo se considera el subgrupo de pacientes con CCRm.

Como variable principal se evaluaron los EAs mortales según los criterios comunes de terminología para EAs del NCI (versión 2 o 3).

Se realizaron metanálisis de efectos fijos y de efectos aleatorios, según el grado de heterogeneidad entre los ECAs incluidos. Además, se realizaron análisis de subgrupos considerando las dosis de bevacizumab administradas, año de realización del estudio, localización de la neoplasia y esquemas de quimioterapia.

Características de los estudios incluidos

Se incluyeron un total de 16 ECAs (cuatro en fase II y 12 en fase III). Según el tipo de neoplasia, cinco estudios se realizaron en pacientes con CCRm. En todos ellos, los pacientes fueron aleatorizados al grupo de bevacizumab asociado a quimioterapia o al grupo control tratado sólo con quimioterapia.

La evaluación crítica de los estudios incluidos se realizó mediante la escala de Jadad. En el caso concreto de CCRm, la puntuación media de los cinco ECAs realizados en CCRm fue de 2,4 (la puntuación en la escala de Jadad oscila entre 0 y 5).

En los 5 ECAs de CCRm se incluyeron un total de 3.271 pacientes (1.756 tratados con bevacizumab y 1.515 tratados sólo con quimioterapia).

Cuatro ECAs evaluaron el tratamiento del CCRm en pacientes previamente no tratados y uno en pacientes con CCRm en segunda línea de tratamiento. La quimioterapia administrada fue FUFA (39,40), IFL(19), FOLFOX-4 o XELOX (20) y FOLFOX-4 (41).

En tres de los cuatro ECAs que evaluaron el tratamiento del CCRm en primera línea, las dosis de bevacizumab empleadas fueron 2,5 mg/semana, en otro estudio se emplearon dos dosis (2,5 mg y 5 mg/semana). En el ECA realizado en segunda línea de tratamiento del CCRm se utilizaron dosis de 5 mg semanales.

Criterios de selección de los pacientes:

- Se incluyeron pacientes con ECOG basal menor o igual a 1 y función hepática, renal y hematológica adecuadas.
- Se excluyeron pacientes con enfermedad cardiovascular grave, enfermedad vascular periférica, hipertensión no controlada, heridas graves no cicatrizadas, cirugía mayor en los 28 días anteriores, diátesis hemorrágica preexistente, metástasis cerebrales, uso habitual de AAS (mayor de 325 mg diarios) o antiinflamatorios, uso de anticoagulantes (a excepción de aquellos para prevención de la trombosis en los dispositivos vasculares) y mujeres embarazadas o lactantes.

Resultados de las variables de seguridad

En los pacientes con CCRm, no existen diferencias estadísticamente significativas en el riesgo relativo de EAs mortales entre ambos grupos de tratamiento (RR: 1,21; IC 95%: 0,65-2,24). La incidencia de EAs mortales del grupo tratado con bevacizumab fue del 1,6% (IC 95%: 0,8-3,4) y para los pacientes tratados sólo con quimioterapia fue del 1,4% (IC 95%: 0,8-2,7).

B. Estudio de Galfrascoli et al. (36)

El objetivo principal del estudio fue evaluar la seguridad de bevacizumab en pacientes con CCRm. Los autores analizaron la evidencia disponible hasta marzo 2010, realizaron una revisión sistemática de la literatura y metanálisis.

La calidad se consideró alta, tras aplicar la escala del SIGN debido a que la pregunta principal de investigación, la metodología de búsqueda bibliográfica, extracción de datos y combinación de los mismos fue adecuada (Anexo VI).

Se incluyeron ECAs realizados en pacientes con CCRm, en los que se comparó bevacizumab asociado a quimioterapia frente a quimioterapia. Las variables de seguridad consideradas fueron la interrupción del tratamiento, hipertensión arterial, proteinuria, hemorragia (en cualquier localización y gastrointestinal), eventos trombóticos arteriales, embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, diarrea, perforación/fístula (en cualquier localización y gastrointestinal) y leucopenia.

Como variable principal se evaluaron los EAs según los criterios comunes de terminología para EAs del NCI (versión 3.0). Para combinar los distintos RR se emplearon metanálisis de efectos aleatorios, ya que se esperaba elevada heterogeneidad entre los distintos ECAs.

Características de los estudios incluidos

Se incluyeron seis ECAs con un total de 3.385 pacientes (1.716 grupo de bevacizumab asociado a quimioterapia y 1.699 sólo con quimioterapia).

Los esquemas de quimioterapia administrados fueron FUFA (39,40), IFL (19), FOLFOX-4 y XELOX (20), y capecitabina (42), todos ellos en el tratamiento de CCRm en primera línea y FOLFOX-4, en un estudio en segunda línea (41).

Todos los estudios incluidos fueron aleatorizados. En tres de ellos se describió adecuadamente el método de aleatorización. Sólo en dos estudios se especificó como se ocultó la asignación del tratamiento. En todos los estudios, excepto en uno (39), las características basales fueron similares y se describió el método de monitorización de los EAs. Únicamente en dos estudios se especificaron las definiciones de los EAs analizados.

Resultados de las variables de seguridad

Los resultados de los EAs evaluados se expresaron mediante los RR y los IC del 95%. Además, se calculó NNH e IC del 95%, cuando el RR fue estadísticamente significativo.

En la siguiente tabla se presentan los distintos tipos de EAs descritos en los ECAs.

Tabla 10. Eventos Adversos				
	pacientes (n)	RR (IC 95%)	p	NNH (IC 95%)
Embolismo pulmonar de grado 3/4	1131	0,86 (0,47–1,58)	0,63	-
Eventos trombóticos venosos de grado 3/4	2813	1,23 (0,93–1,62)	0,15	-
Eventos trombóticos arteriales (isquemia y accidente cerebrovascular) de grado 3/4	3385	1,57 (1,07-2,32)	< 0,02	73 (32-595)
Perforación gastrointestinal y de fístulas, de cualquier grado	2676	5,04 (1,72–14,79)	0,003	124 (36-694)
Hemorragias de grado 3/4	3072	1,69 (0,91–3,12)	0,09	-
Hemorragia gastrointestinal de cualquier grado	137	7,92 (1,00–62,66)	0,05	-
Hipertensión de grado 3/4	3072	4,27 (2,80–6,51)	< 0,00001	19 (11-35)
Proteinuria de grado 3/4	2935	2,14 (0,66–6,95)	0,21	-
Leucopenia de grado 3/4	1131	1,18 (0,97–1,43)	0,09	-
Diarrea de grado 3/4	1131	1,07 (0,83–1,36)	0,60	-
Interrupción del tratamiento debido a EAs de grado 3/4	3072	1,21 (1,03-1,43)	sig.	34 (17-238)

Como puede observarse en la tabla, en pacientes con CCRm, el tratamiento con bevacizumab asociado a quimioterapia frente a quimioterapia aumentó de forma estadísticamente significativa el riesgo de eventos trombóticos arteriales de grado 3/4, de perforación gastrointestinal, de hipertensión de grado 3/4 y de interrupción del tratamiento debido a EA de grado 3/4.

2.2. Estudios observacionales

Se incluyeron dos estudios observacionales prospectivos y multicéntricos (37,38) (BRiTE realizado en EEUU y BEAT a nivel mundial, a excepción de EEUU). El objetivo de ambos estudios fue evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento con bevacizumab asociado a quimioterapia (fluoropirimidinas en monoterapia o fluoropirimidinas asociadas a oxaliplatino o irinotecán), en pacientes con CCRm, en el contexto de la práctica clínica habitual.

En el estudio BRiTE se incluyeron 1.953 pacientes y en el BEAT 1.914 pacientes con CCRm.

La calidad de ambos estudios fue alta según la escala CASPe (Anexo VI).

A. Estudio BRiTE (37)

Criterios de selección de los pacientes:

- Se incluyeron pacientes con CCRm que previamente no hubieran sido tratados para la enfermedad metastásica no resecable.
- No se especificaron criterios de exclusión.

El 96% de los pacientes recibió dosis de bevacizumab de 5 mg/Kg cada dos semanas.

Los EAs fueron valorados utilizando los criterios comunes de terminología para EAs del NCI (versión 3.0). Únicamente se recogieron datos de proteinuria y eventos tromboembólicos venosos cuando fueron considerados EAs graves. La asociación de los EAs con el tratamiento con bevacizumab fue determinada por cada investigador. Los EAs atribuidos a bevacizumab se recogieron hasta 90 días tras la última administración del anticuerpo monoclonal.

B. Estudio BEAT (38)

Criterios de selección de los pacientes:

- Se incluyeron pacientes con ECOG basal menor o igual a 1.
- Se excluyeron pacientes con las siguientes características:
 - Tratamiento previo de la enfermedad metastásica.
 - Cirugía en los 28 días previos al inicio del tratamiento.
 - Radioterapia programada.
 - Hipertensión no controlada.
 - Enfermedad cardiovascular clínicamente significativa.
 - Diátesis hemorrágica o coagulopatía.
 - Dosis máximas de anticoagulantes y trombolíticos.
 - Heridas graves no cicatrizadas.
 - Úlceras gastrointestinales.
 - En tratamiento con AAS a dosis superiores a 325 mg diarios. También se excluían otros fármacos que predisponían a ulceración gastrointestinal.
 - Enfermedad metastásica resecable.

Los pacientes incluidos recibieron bevacizumab a dosis de 5 mg/kg cada dos semanas o 7,5 mg/kg cada tres semanas.

Los EAs se valoraron utilizando los criterios comunes de terminología para EAs del NCI (versión 3.0). Se definieron como EAs graves aquellos que prolongaban o producían ingreso hospitalario, eventos potencialmente mortales o mortales y eventos clínicos significativos. La asociación de los EAs con el tratamiento con bevacizumab fue determinada por cada investigador. Los datos de EAs graves se recogieron hasta seis meses tras la última administración del anticuerpo monoclonal.

En la siguiente tabla se especifican las principales características basales de ambas cohortes de pacientes.

Tabla 11. Principales características basales de los pacientes		
	BEAT (38) n= 1914	BRiTE (37) n= 1953
Edad [(años) mediana (rango)]	59 (20-85)	63,6 (22,5-95,1)
> 75 años (%)	7,0	18,6
Hombres (%)	58,0	55,7
ECOG 0 (% pacientes)	65,0	42,9
ECOG 1 (% pacientes)	34,0	42,2
ECOG 2 (% pacientes)	-	7,0
ECOG desconocido (% pacientes)	-	7,9
Localización (% pacientes)		
Colon	62,0	79,4
Recto	27,0	20,4
Colorrectal	11,0	-
Metástasis (%)		
Hepáticas	68,0	58,8
Pulmonares	30,0	18,8
Locorregional	24,0	29,6
Otros	26,0	14,1
Resección previa de las metástasis (%)	15,0	-
Esquemas de quimioterapia en primera línea (%)		
FOLFOX	29,0	55,9
FOLFIRI	26,0	14,3
IFL	-	9,7
Bolo 5-FU	-	6,8
XELOX	18,0	4,8
Otros	-	8,5
Duración del tratamiento con bevacizumab (meses)		
mediana (rango)	-	7,2 (0,03-46,9)
media (rango)	8,54 (0,46-32,62)	-
<i>Seguimiento (meses) mediana (rango)</i>	21,1 (0-43,2)	20,1
Historia médica clínica (%)		
Diabetes Mellitus	10	12,4 *
Hipertensión	33	42,7 *
Enfermedad tromboembólica	2	-
Enfermedad arterial [#]	6	18,0
Úlceras gastrointestinales	6	2,9
AINEs y AAS	9,0	1,7
Anticoagulantes	10,0	22,6
[#] Enfermedad arterial: ictus, isquemia, infarto miocardio, angina, enfermedad arterial periférica, fibrilación auricular crónica.		
* Enfermedad que requiere tratamiento farmacológico.		

Resultados de las variables de seguridad

En la siguiente Tabla se presentan las incidencias de los principales EAs descritos en las cohortes BRiTE y BEAT.

Tabla 12. Principales efectos adversos		
variables de seguridad n (%)	BEAT (38) n=1914	BRiTE (37) n=1953
	Grado 3/4 o EA graves	Grado no especificado
Perforación gastrointestinal	34 (2,0)	37 (1,9)
Evento tromboembólico arterial Infarto miocardio, ictus, ataque isquémico transitorio, angina inestable y otros	28 (1,0) ninguno de los eventos fue mortal	40 (2,0) 8 de los eventos fueron mortales
Hemorragia	61 (3,0)	Grado 3/4 43 (2,2) 5 de los eventos fueron mortales
Hipertensión	101 (5,0)	-
Complicaciones cicatrización herida	22 (1,0)	23 (4,4) (n total 521 pacientes con intervención quirúrgica)
Proteinuria	21 (1)	-

En los estudios BRiTE y BEAT, el perfil de seguridad de bevacizumab fue consistente con la información previa procedente de los ECAs.

3. Descripción de los documentos incluidos en la revisión sistemática de seguridad de cetuximab

No se ha localizado ninguna revisión sistemática con metanálisis de ECAs que evalúe la seguridad del tratamiento con cetuximab en pacientes con CCRm que cumpla los criterios de selección de este informe.

Se han incluido cinco ECAs (23,27,28,43,44) y un estudio observacional (estudio MABEL) (45) que evaluaron la seguridad del tratamiento con cetuximab en pacientes con CCRm.

Figura 5. Estudios que evalúan la seguridad de cetuximab en pacientes con CCRm

<p>ECA OPUS (28) Bokemeyer et al. 2011 Cetuximab + FOLFOX-4 vs. FOLFOX-4 n_{seguridad} = 338</p>	<p>ECA CRYSTAL (27) Van Cutsem et al. 2011 Cetuximab + FOLFIRI vs. FOLFIRI n_{seguridad} = 1.202</p>
<p>ECA MRC COIN (28) Maughan et al. 2011 Cetuximab + QT continua basada en oxaliplatino vs. QT continua basada en oxaliplatino n_{seguridad} = 1.630</p>	
<p>ECA EPIC (43) Sobrero et al. 2008 Cetuximab + irinotecán vs. irinotecán n_{seguridad} = 1.267</p>	<p>Cetuximab en monoterapia (44) Jonker et al. 2007 Cetuximab vs. mejor terapia de soporte n_{seguridad} = 562</p>
<p>Estudio de cohortes MABEL (45) Wilke et al. 2008 n_{seguridad} = 1.147</p>	

3.1. Ensayos clínicos

Características de los estudios incluidos

Tres ECAs evaluaron cetuximab en primera línea de CCRm [CRYSTAL (27), OPUS (28) y MRC COIN (25)] y dos ECAs en pacientes previamente tratados para el CCRm [EPIC (43) y Jonker *et al.* (44)].

En los cinco ECAs, la terapia empleada fue FOLFIRI, FOLFOX-4, quimioterapia basada en oxaliplatino y fluoropirimidinas (5-FU o capecitabina), irinotecán en monoterapia y mejor terapia de soporte.

Ninguno de los estudios incluidos fue cegado. En todos los estudios, las características basales estuvieron balanceadas entre ambos grupos de tratamiento. En cuatro de los ECAs se describió adecuadamente el método de aleatorización [OPUS (28), CRYSTAL (27), MRC COIN (23) y Jonker *et al.* (44)]. Los resultados de la evaluación de la crítica de los estudios se indican en los Anexos III y VI.

En el análisis de seguridad se han incluido 4.999 pacientes (2.511 tratados con cetuximab y 2.488 con quimioterapia o mejor terapia de soporte). Se han considerado todos los pacientes incluidos en los ECAs independientemente del estado mutacional KRAS.

En todos los estudios, el ECOG basal fue de 0 o 1 en más del 90% de los pacientes, excepto en el ECA de Jonker *et al.* (44) que incluyó hasta un 23% de pacientes con un ECOG basal de 2.

La dosis inicial de cetuximab, en todos los ECAs, fue de 400 mg/m², seguida de dosis semanales de 250 mg/m².

Se evaluaron los EAs según los criterios comunes de terminología para EAs del NCI v. 2.0 o 3.0.

Resultados de las variables de seguridad

En los ECAs de cetuximab asociado a FOLFOX-4, FOLFIRI y a la mejor terapia de soporte no se describieron muertes relacionadas con el tratamiento. En los ECAs MRC COIN (23) y EPIC (43) se evaluó la mortalidad relacionada con el tratamiento a los 60 y 30 días tras aleatorización, respectivamente. En ninguno de estos dos estudios se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

En la Tabla 13 se presentan las incidencias de los EAs de grado 3/4 descritos en los ECAs. En la Tabla 14 se presentan los RR y sus IC 95% de las variables de seguridad metanalizadas utilizando el *software* Epidat 3.1 (46), a partir de los datos de los ECAs de la Tabla 13.

A partir de los resultados obtenidos en los metanálisis se observaron diferencias estadísticamente significativas en las reacciones cutáneas, rash acneiforme, reacciones relacionadas con la administración, eritrodisestesia palmoplantar, rash, diarrea, hipomagnesemia e hipokalemia de grado 3/4 entre los grupos con y sin cetuximab.

Tabla 13. Mortalidad y efectos adversos de grado 3/4 en cada ECA																
Variables de seguridad grado 3/4 n (%)	ECA OPUS (28)			ECA CRYSTAL (27)			ECA MRC COIN (23)			ECA EPIC (43)			ECA cetuximab en monoterapia (44)			
	Cetuximab + FOLFOX N=170	FOLFOX N=168	P*	Cetuximab + FOLFIRI N=600	FOLFIRI N=602	p	Cetuximab + QT N=815	QT continua N=815	p	Cetuximab + Irinotecán N=638	Irinotecán N=629	P*	Cetuximab + BSC N=288	BSC N=274	p	
Mortalidad	-	-	-	-	-	-	9 (1,1)	10 (1,2)	ns	5 (0,8)	2 (0,3)	ns	-	-	-	
Eventos cardíacos	8 (5)	0	ns	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Neurotoxicidad-eventos asociados	15 (9)	20 (12)	ns	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Reacciones cutáneas	30 (18) ^{&}	1 (0,6) ^{&}	sig	117 (20) ^{&}	1 (0,2) ^{&}	sig	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Rash acneiforme	-	-	-	97 (16) ^{&}	0 ^{&}	sig	-	-	-	52 (8,2)	1 (0,2)	sig	-	-	-	
Reacciones relacionadas con la administración	8 (5)	3 (2)	ns	14 (2)	0	sig	-	-	-	-	-	-	13 (4,5)	0	sig	
Eritrodisestesia palmoplantar	7 (4) ^{&}	1 (0,6) ^{&}	ns	-	-	-	85 (10)	32 (4)	sig	-	-	-	-	-	-	
Rash	19 (11) ^{&}	1 (0,6) ^{&}	sig	49 (8)	0	sig	164 (20)	1 (0)	sig	-	-	-	34 (11,8)	1 (0,4)	sig	
Neutropenia	51 (30)	57 (34)	ns	169 (28)	150 (25)	ns	101 (12)	107 (13)	ns	N=617 196 (31,8)	N=595 151 (25,4)	sig	-	-	-	
Leucopenia	12 (7)	10 (6)	ns	43 (7)	32 (5)	ns	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Diarrea	14 (8) ^{&}	12 (7) ^{&}	ns	94 (16)	63 (11)	sig	196 (24)	113 (14)	sig	181 (28,4)	99 (15,7)	sig	-	-	-	
Náuseas	-	-	-	-	-	-	65 (8)	50 (6)	ns	28 (4,4)	27 (4,3)	ns	16 (5,6)	15 (5,5)	ns	
Vómitos	-	-	-	28 (5)	30 (5)	ns	56 (7)	37 (5)	sig	33 (5,2)	34 (5,4)	ns	16 (5,6)	15 (5,5)	ns	
Hipomagnesemia	-	-	-	-	-	-	32 (4)	0 (0)	sig	N=269 9 (3,3)	N=225 1 (0,4)	ns	N=259 15(5,8)	N=198 0 (0)	sig	
Hipokalemia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	N=594 27 (4,5)	N=572 12 (2,1)	sig	-	-	-	
Hipocalcemia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	N=593 19 (3,2)	N=572 9 (1,6)	ns	-	-	-	

* significación estadística no aportada en los estudios, indicada por los metodólogos basándose en el cálculo de los RR y sus respectivos IC (mediante la calculadora del SIGN).
& ausencia de eventos adversos de grado 4.

Tabla 14. Resultados de los metanálisis de las variables de seguridad de grado 3/4				
Variable de seguridad grado 3/4	ECAS (n)	Pacientes (n)	I ² (%)	RR (IC 95%)
Mortalidad	2	2897	9,92	1,14 (0,52-2,49)
Eventos cardíacos	1	338	-	7,91 (1,00-62,52)
Neurotoxicidad	1	338	-	0,74 (0,39-1,40)
Reacciones cutáneas	2	1540	0	59,32 (14,70-239,38)
Rash acneiforme	2	2469	0	70,74 (17,55-285,10)
Reacciones relacionadas con la administración	3	2102	24,5	5,48 (2,09-14,42)
Eritrodisestesia palmoplantar	2	1968	0	2,75 (1,86-4,05)
Rash	4	3732	0	47,50 (17,65-127,88)
Neutropenia	4	4382	43,82	1,10 (0,99-1,23)
Leucopenia	2	1540	0	1,31 (0,89-1,93)
Diarrea	4	4537	9,22	1,77 (1,55-2,02)
Náuseas	3	3459	0	1,17 (0,90-1,53)
Vómitos	4	4661	4,23	1,13 (0,89-1,45)
Hipomagnesemia	3	2581	0	14,26 (4,44-45-78)
Hipokalemia	1	1166	-	2,17 (1,11-4,24)
Hipocalcemia	1	1165	-	2,04 (0,93-4,46)

▪ En todos los casos se indican los resultados de los metanálisis mediante el modelo de efectos fijos.
 ▪ Los datos fueron calculados por los investigadores de la AETSA utilizando el *software* Epidat 3.1 (46), a partir de los datos de los ECAs de la Tabla 13.
 ▪ I² se determinó utilizando la siguiente fórmula: I²=(Q-k+1)/Qx100, siendo Q un parámetro de heterogeneidad y k el número de estudios.

3.2. Estudio observacional

Se ha localizado un estudio observacional multicéntrico europeo (MABEL) (45). El objetivo fue evaluar en pacientes con CCRm, en el contexto de la práctica clínica habitual, la seguridad y eficacia del tratamiento con cetuximab asociado a irinotecán.

La calidad del estudio MABEL fue media-baja según la escala CASPe (Anexo VI).

Criterios de selección de los pacientes:

- Pacientes con CCRm previamente tratados para la enfermedad metastásica con irinotecán.
- Pacientes con función hepática, renal y hematológica adecuadas e índice Karnofsky ≥ 80 .
- Se excluyeron pacientes con metástasis cerebrales, que hubieran recibido previamente tratamiento con un medicamento anti-EGFR, pacientes sometidos a una intervención quirúrgica o a radioterapia y pacientes con comorbilidades significativas (no especificadas).

Los 1.147 pacientes incluidos recibieron dosis iniciales de cetuximab de 400 mg/m² y posteriormente 250 mg/m² semanales, en combinación con irinotecán en tres posibles esquemas (semanal, bisemanal, trisemanal). No se permitía la administración de otros agentes antineoplásicos de forma concomitante.

Entre las variables secundarias del estudio se evaluó la toxicidad y seguridad del anticuerpo monoclonal. Los EAs fueron valorados utilizando los criterios comunes de terminología para EAs del NCI (versión 2.0).

En la Tabla 15 se especifican las principales características basales de los pacientes incluidos en los estudios observacionales.

Tabla 15. Principales características basales de los pacientes	
	MABEL (45) n= 1147
Edad (años), mediana (rango)	62 (25-84)
> 75 años (%)	6,5%
Hombres (%)	64,3%
Karnofsky Performance Status (% pacientes)	
>= 90	69,2
80	29,0
<80	0,2
desconocido	1,6
Localización (% pacientes)	
Colon	56,8
Recto	40,8
Colorrecta	2,1
Desconocido	0,3
Número de esquemas de quimioterapia previos para enfermedad metastásica (% pacientes)	
1	17,0
2	36,5
>=3	46,5
Pacientes que no han recibido tratamiento adyuvante con oxaliplatino previamente (%)	69,1
Órganos con metástasis (%)	
0	0,1
1	39,1
2	39,9
≥3	20,8

Resultados de las variables de seguridad

En la Tabla 16 se indican las incidencias de los EAs de grado 3/4, relacionados con cetuximab, descritos en el estudio MABEL.

Se produjeron 151 muertes en los 30 días posteriores a la administración del fármaco. Cuatro muertes se relacionaron con el tratamiento con irinotecán (diarrea, insuficiencia renal, aplasia medular y shock séptico). Una muerte se relacionó, de forma probable, con el tratamiento con cetuximab (paciente con múltiples metástasis e historia de embolismo pulmonar que desarrolló insuficiencia respiratoria asociada a síncope, taquicardia e hipertensión tras la primera infusión del anticuerpo monoclonal).

Los EAs de grado 3/4 más frecuentes fueron diarrea, neutropenia, rash y astenia.

El rash acneiforme se desarrolló en el 76% de los pacientes, siendo de grado 3/4 en el 13% de los casos.

En el estudio MABEL, el perfil de seguridad de cetuximab fue consistente con la información previa procedente de los ECAs.

Tabla 16. Efectos adversos de grado 3/4 de cetuximab en el estudio MABEL	
variables de seguridad n (%)	MABEL (45) n=1147
	Grado 3/4
Rash acneiforme	153 (13,3)
Reacciones relacionadas con la administración	27 (2,4)
Rash	82 (7,1)
Neutropenia	113 (9,9)
Leucopenia	53 (4,6)
Diarrea	222 (19,4)
Astenia	65 (5,7)
Náuseas	27 (2,4)
Vómitos	33 (2,9)

4. Descripción de los documentos incluidos en la revisión sistemática de seguridad de panitumumab

No se ha localizado ninguna revisión sistemática con metanálisis de ECAs que evalúe la seguridad del tratamiento con panitumumab en pacientes con CCRm que cumpla los criterios de selección de este informe. Tampoco se ha localizado ningún estudio observacional con un tamaño muestral superior al de los pacientes tratados con panitumumab en los ECAs.

Se han incluido tres ECAs (24,47,48) que evaluaron la seguridad del tratamiento con panitumumab en pacientes con CCRm.

Figura 6. Estudios que evalúan la seguridad de los panitumumab en pacientes con CCRm

<p>Estudio PRIME Douillard et al. 2010 (24) Panitumumab + FOLFOX vs. FOLFOX $n_{\text{seguridad}} = 1.084$</p>
<p>Estudio Peeters et al. (47) Panitumumab + FOLFIRI vs. FOLFIRI $n_{\text{seguridad}} = 1.079$</p>
<p>Panitumumab en monoterapia Van Cutsem et al. 2010 (48) Panitumumab vs. mejor terapia de soporte $n_{\text{seguridad}} = 463$</p>

Características de los estudios incluidos

En los tres ECAs que evaluaron panitumumab en pacientes con CCRm, la quimioterapia empleada fue FOLFIRI, FOLFOX-4 y mejor terapia de soporte. El ECA PRIME (24) evaluó panitumumab en primera línea de CCRm y los otros dos ECAs (47,48) evaluaron panitumumab en pacientes previamente tratados para el CCRm.

En todos los estudios, las características basales estuvieron balanceadas entre ambos grupos de tratamiento. En ninguno de los tres ECAs se describió adecuadamente el método de aleatorización. Ninguno de los estudios incluidos fue cegado. Los resultados de la evaluación crítica se indican en los Anexos III y VI.

En el análisis de seguridad se han incluido 2.626 pacientes (1.307 tratados con panitumumab y 1.319 con quimioterapia o mejor terapia de soporte). Se han considerado todos los pacientes incluidos en los ECAs independientemente del estado mutacional KRAS.

En todos los estudios, el ECOG basal fue de 0 o 1 en más del 93% de los pacientes, excepto en el ECA de Van Cutsem *et al.* (48) que incluyó un 14% de pacientes con ECOG basal de 2 y un 1% con ECOG de 3.

La dosis inicial de panitumumab fue de 6 mg/kg cada dos semanas, en todos los ECAs.

Se evaluaron los EAs según los criterios comunes de terminología para EAs del NCI versión 2.0 o v.3.0.

Resultados de las variables de seguridad

En el ECA PRIME (24), en cada grupo de tratamiento de los pacientes KRAS nativo, se describieron cuatro eventos adversos mortales relacionados con el tratamiento, dos de las muertes fueron asociadas a panitumumab (neumonía y neumonitis sin etiología infecciosa identificada). En pacientes KRAS mutado, se describieron tres muertes relacionadas con el tratamiento, ninguna de ellas se asoció a panitumumab.

En el ECA que evaluó panitumumab asociado a FOLFIRI (47), en pacientes KRAS nativo, se describieron seis eventos adversos mortales relacionados con el tratamiento, dos de ellos en el grupo panitumumab (obstrucción intestinal y diarrea). En pacientes KRAS mutado, se observó un evento adverso mortal relacionado con el tratamiento en cada grupo de tratamiento (insuficiencia cardíaca aguda en un paciente con panitumumab).

No hubo muertes relacionadas con el tratamiento en el ECA de panitumumab en monoterapia en ninguno de los grupos de tratamiento.

En la Tabla 17 se presentan las incidencias de los EAs de grado 3/4 descritos en los ECAs. En la Tabla 18 se presentan los RR y sus IC 95% de las variables de seguridad metanalizadas utilizando el software Epidat 3.1 (46), a partir de los datos de los ECAs de la Tabla 17.

A partir de los resultados obtenidos en los metanálisis se observaron diferencias estadísticamente significativas en la toxicidad cutánea, paroniquia, diarrea, hipokalemia e hipomagnesemia de grado 3/4 entre los grupos con y sin panitumumab.

Tabla 17. Incidencia de EA de grado 3/4 observados con panitumumab en los ECAs realizados en pacientes con CCRm									
Variables de seguridad de grado 3/4 n (%)	ECA PRIME* (24)			Peeters <i>et al.</i> 2010* (47)			ECA panitumumab en monoterapia (48)		
	Panitumumab + FOLFOX N=539	FOLFOX N=545	p	Panitumumab + FOLFIRI N=539	FOLFIRI N=540	p	Panitumumab + BSC N=229	BSC N=234	P
Embolismo pulmonar	16 (3,0)	13 (2,4)	ns	22 (4,1)	12 (2,2)	ns	-	-	-
Neutropenia febril	15 (2,8)	14 (2,6)	ns	9 (1,7)	16 (3,0)	ns	-	-	-
Toxicidad neurológica	88 (16,3)	88 (16,1)	ns	-	-	-	-	-	-
Toxicidad cutánea	182 (33,8)	10 (1,8)	sig	186 (34,5)	9 (1,7)	sig	44 (8,2) ^{&}	0 (0)	sig
Paroniquia	15 (2,8) ^{&}	0 (0)	sig	15 (2,8)	1 (<1)	sig	3 (<1) ^{&}	0 (0)	ns
Reacciones infusionales relacionadas con panitumumab	2 (<1) ^{&}	-	-	2 (<1)	-	-	-	-	-
Neutropenia	217 (40,3)	237 (43,5)	ns	91 (16,9)	111 (20,6)	ns	-	-	-
Diarrea	102 (18,9)	50 (9,2)	sig	73 (13,5)	53 (9,8)	ns	3 (<1) ^{&}	0 (0)	ns
Hipokalemia	51 (9,5)	23 (4,2)	sig	29 (5,4)	5 (<1)	sig	-	-	-
Hipomagnesemia	33 (6,1)	2 (<1)	sig	20 (3,7)	1 (<1)	sig	-	-	-

* En el ECA PRIME y el ECA de Peeters *et al.* se ha calculado el número y el porcentaje de pacientes con cada EA, para cada grupo de tratamiento, a partir de los datos de pacientes KRAS nativo y mutado. En el ECA de panitumumab en monoterapia se indicaban los EAs de grado 3 y 4 de forma independiente.

La significación estadística no se aportó en ninguno de los tres estudios, se indicó por los metodólogos basándose en el cálculo de los RR y sus respectivos IC (mediante la calculadora del SIGN) (34).

En el ECA de panitumumab en monoterapia se han agrupado en la variable toxicidad cutánea los eventos: eritema, dermatitis acneiforme, prurito, exfoliación cutánea, rash y fisuras cutáneas.

& Ausencia de eventos adversos de grado 4.

Tabla 18. Resultados de los metanálisis de las variables de seguridad de grado 3/4					
Variable de seguridad grado 3/4	ECAS (n)	Pacientes (n)	I ² (%)	Método estadístico	RR (IC 95%)
Embolismo pulmonar	2	2.163	0	Efectos fijos	1,52 (0,92-2,51)
Neutropenia febril	2	2.163	28,76	Efectos fijos	0,81 (0,47-1,39)
Toxicidad neurológica	1	1.084	-	-	1,01 (0,77-1,33)
Toxicidad cutánea	3	2.626	0	Efectos fijos	20,30 (13,05-31,57)
Paroniquia	3	2.626	0	Efectos fijos	9,56 (2,86-31,98)
Neutropenia	2	2.163	0	Efectos fijos	0,90 (0,80-1,02)
Diarrea	3	2.626	37,45	Efectos fijos	1,71 (1,36-2,15)
Hipokalemia	2	2.163	68,00	Efectos aleatorios	3,30 (1,32-8,25)
Hipomagnesemia	2	2.163	0	Efectos fijos	17,74 (5,56-56,59)

■ Los datos fueron calculados por los investigadores de la AETSA utilizando el *software* Epidat 3.1 (46), a partir de los datos de los ECAs de la Tabla 17.
 ■ I² se determinó utilizando la siguiente fórmula: $I^2 = (Q - k + 1) / Q \times 100$, siendo Q un parámetro de heterogeneidad y k el número de estudios.

5. Información de seguridad de fuentes secundarias

La EMA ha establecido un **plan de gestión de riesgos**, para cada uno de los anticuerpos monoclonales, en el que se especifican las actividades de farmacovigilancia y de minimización de riesgos, en relación a los siguientes aspectos de seguridad (32,49-51):

Bevacizumab

- Hemorragia incluyendo hemorragia pulmonar y hemoptisis y pacientes con metástasis en SNC. La actividad de farmacovigilancia propuesta es la recogida de datos prospectiva de la utilización de AAS y otros antiagregantes plaquetarios utilizados como tratamiento anticoagulante profiláctico.
- Tromboembolismo arterial. Además de la actividad de farmacovigilancia indicada en el punto anterior, se indicó la recogida de datos de historia de enfermedad arterial y factores de riesgo para tromboembolismo arterial.
- Hipertensión. Recogida de información sobre la incidencia y la evolución de la hipertensión.
- Proteinuria. Recogida de información sobre la incidencia y la evolución de la proteinuria.
- Insuficiencia cardíaca congestiva.
- Complicaciones en la cicatrización de las heridas. Recogida de información sobre la incidencia y factores de riesgo.
- Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible.
- Neutropenia.
- Eventos tromboembólicos venosos.
- Fístulas.

Cetuximab

Riesgos identificados de mayor relevancia

- Reacciones relacionadas con la administración.
- Reacciones cutáneas.
- Lesiones cutáneas y complicaciones posteriores.
- Diarrea.
- Hipomagnesemia.
- Embolismo pulmonar.
- Trombosis venosa profunda.
- Isquemia cardíaca que incluye infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca congestiva.
- Eritrodisestesia palmoplantar.
- Aumento de los niveles de enzimas hepáticas

En todos los casos, las actividades de farmacovigilancia propuestas fueron de farmacovigilancia rutinaria.

Panitumumab

Riesgos identificados de mayor relevancia

- Toxicidad ocular y en tejido cutáneo.
- Estomatitis y mucositis oral.
- Toxicidad pulmonar.
- Hipomagnesimia e hipocalcemia.
- Diarrea.
- Reacciones infusionales.
- Deshidratación.

Riesgos potenciales

- Toxicidad vascular.
- Toxicidad cardíaca.
- Cicatrización de heridas.
- Inmunogenicidad.

Información limitada o no disponible

En mujeres embarazadas, en periodo de lactancia, población pediátrica, pacientes con insuficiencia cardíaca, hepática, renal o pulmonar y pacientes que reciben panitumumab a dosis diferentes de las evaluadas.

6. Análisis de las reacciones adversas asociadas a bevacizumab, cetuximab y panitumumab para el tratamiento del CCR que han sido notificadas al Sistema Español de Farmacovigilancia

Se ha realizado un análisis de la base de datos FEDRA con fecha 2 de marzo de 2011. Se ha efectuado un análisis detallado de los casos en los que constaba como indicación terapéutica CCR en cualquier estadio. Se localizaron 47 notificaciones de bevacizumab, 48 de cetuximab, 12 de panitumumab (se han incluido también 3 casos en los que no constaba la indicación terapéutica de panitumumab, debido a que el CCRm es su única indicación autorizada).

En los casos notificados, bevacizumab se utilizó mayoritariamente en combinación con quimioterapia (70%). Los principales esquemas de quimioterapia asociada a bevacizumab fueron FOLFIRI (33%), FOLFOX (15%), XELOX (9%), XELIRI (9%) e irinotecán (12%). Cetuximab se utilizó en un 58% en monoterapia y en un 42% asociado a quimioterapia. Los principales esquemas de quimioterapia asociada a cetuximab fueron irinotecán (55%), FOLFIRI (15%) y FOLFOX (15%). Panitumumab se empleó en monoterapia en el 83% de los casos.

Según criterio de gravedad de la RAM, un porcentaje elevado de casos se clasificaron como graves, en base a la consideración de la RAM como médica o clínicamente significativa (categoría no exenta de cierto grado de subjetividad). Aunque los datos fueron inestables, debido al escaso número de casos, se observó una mayor proporción de RAM que causaron ingreso hospitalario y RAM mortales, entre las notificaciones asociadas a bevacizumab (Tabla 19).

Los tres fármacos fueron administrados por vía intravenosa dentro del rango de dosis recomendada en sus respectivas fichas técnicas.

Variable	Bevacizumab	Cetuximab	Panitumumab
Graves	47 (100%)	48 (100%)	12 (100%)
MedSigImp	24 (51%)	15 (31%)	9 (75%)
Precisa ingreso hospitalario	14 (30%)	8 (17%)	2 (17%)
Mortal	5 (11%)	1 (2%)	1 (8%)
Peligra la vida del paciente	4 (9%)	3 (6%)	-
Prolonga la hospitalización	1 (2%)	2 (4%)	1 (8%)
Incapacidad persistente o significativa	-	-	-
Anomalías o defectos congénitos	-	-	-

MedSigImp: enfermedad o síndrome médicamente significativo o importante.

Entre las RAM asociadas a bevacizumab destacaron por su frecuencia y/o gravedad:

- Respiratorias (23%): embolia pulmonar (n=4), epistaxis (n=4), hemoptisis (n=3) y perforaciones del tabique nasal (n=2).
- Gastrointestinales (18%): perforaciones intestinales (n=2), perforación gástrica (n=1), hemorragias gastrointestinales (n=2), hemorragia rectal (n=1), peritonitis (n=1) y fístula aortoesofágica (n=1).
- Neurológicas (12%): hematoma cerebral (n=1), hemorragia subaracnoidea (n=1), distonías (n=3) y disartría (n=1).
- Vasculares (12%): trombosis profunda (n=5), hipertensión (n=4) y trombosis (n=1).
- Hematológicas (11%): neutropenias (n=4), policitemias (n=2), pancitopenia (n=1), anemia hemolítica microangiopática (n=1) y síndrome hemolítico urémico (n=1).

Entre las RAM asociadas a cetuximab destacaron por su frecuencia y/o gravedad:

- Cutáneas (22%): erupción cutánea/urticaria (n=14), dermatitis acneiforme (n=3), necrosis epidérmica (n=1), úlcera cutánea (n=1), síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (n=1).
- Generales/locales (RAM relacionadas con la perfusión) (15%): malestar/dolor torácico (n=4), escalofríos (n=4) e inflamación de mucosa (n=2).
- Respiratorias (12%): disnea (n=8), embolia pulmonar (n=2) y broncoespasmo (n=2).
- Neurológicas (8%): síncope/presíncope (n=3), nivel de conciencia disminuido (n=2) y convulsión (n=1).
- Gastrointestinales (8%): hemorragia gastrointestinal (n=1).
- Vasculares (7%): hipertensión (n=4) e hipotensión (n=1).
- Metabólicas (6%): hipomagnesemia (n=3) e hipocalcemia (n=3).
- Hematológicas (5%): neutropenia (n=1), pancitopenia (n=1), trombocitopenia (n=1), anemia hemolítica microangiopática (n=1) y síndrome hemolítico urémico (n=1).

Entre las RAM asociadas a panitumumab destacaron por su frecuencia y/o gravedad:

- Cutáneas (42%): dermatitis acneiforme (n=2), síndrome de Sweet (n=1) y erupción pustular (n=1).
- Gastrointestinales (16%): dolor abdominal (n=1), vómitos (n=1) y diarrea (n=1).
- Infecciones (11%): infección (n=1) y conjuntivitis (n=1).

La RAM notificadas fueron consistentes con las observadas en los ECAs y registradas en las fichas técnicas de los tres anticuerpos.

En el 70, 88 y 50% de las notificaciones de RAM de bevacizumab, cetuximab y panitumumab, respectivamente, se consideró una relación de causalidad superior o igual a posible para cada anticuerpo monoclonal.

En una proporción elevada de los casos, las RAM también podían haber sido causadas por la quimioterapia concomitante.

En el 38, 63 y 25% de casos notificados con bevacizumab, cetuximab y panitumumab, respectivamente, se consideró que no había otra posible causa alternativa (otra patología u otros posibles fármacos considerados también como causantes de las RAMs).

Discusión

Bevacizumab

Bevacizumab está autorizado por la EMA, en el tratamiento de pacientes con CCRm, asociado a quimioterapia basada en fluoropirimidinas.

En relación a la eficacia, la evidencia clínica evaluada en este informe en primera línea de tratamiento, en comparación con sólo quimioterapia se basa en dos ECAs:

- bevacizumab asociado a IFL frente a IFL, ECA pivotal (19) y
- bevacizumab asociado a XELOX/FOLFOX-4 frente a XELOX/FOLFOX-4 (20).

En los dos ECAs se seleccionan pacientes con buen estado funcional (ECOG 0-1), hecho que hace que la población incluida tenga un pronóstico más favorable que la población general con CCRm, ya que en los pacientes con ECOG 2, el tratamiento quimioterápico presenta una eficacia inferior y mayor toxicidad que en los pacientes con ECOG 0-1 (52). Esta circunstancia limita la extrapolación de los resultados de los estudios a pacientes con ECOG superior a 1.

En el primer ensayo, la asociación de bevacizumab a IFL mejoró los resultados en términos de SG, SLP y TR frente a la administración de IFL. Cuando se diseñó el estudio, la elección del comparador se realizó en base a que la adición de IFL se consideraba, en EEUU, el esquema estándar para la primera línea de tratamiento del CCRm (19). El esquema IFL fue progresivamente abandonado y en la actualidad, no se considera quimioterapia estándar en la práctica clínica, debido a su mayor toxicidad y menor eficacia. En este sentido, en los estudios observacionales BRIT (37) y BEAT (38) se evalúa en pacientes con CCRm, el tratamiento de bevacizumab asociado a quimioterapia, en el contexto de la práctica clínica habitual. Se observa que el 75 y 73% de los pacientes reciben tratamiento con las terapias de mayor eficacia (FOLFOX, FOLFIRI y XELOX), mientras que aproximadamente el 10% y menos del 3% de los pacientes de ambos estudios, respectivamente, reciben tratamiento con IFL. En pacientes con CCRm, el esquema FOLFOX ha demostrado ser superior a IFL en términos de SG, THP y TR (53). Por estos motivos, la utilidad que aporta el ECA pivotal a la práctica clínica en la actualidad es limitada.

No se han localizado ECAs (publicados o en desarrollo) en los que se compare de forma directa bevacizumab asociado a FOLFIRI vs. FOLFIRI en primera línea de CCRm. Paralelamente, se considera que la eficacia de los esquemas FOLFOX y FOLFIRI en el tratamiento de CCRm en primera línea es similar en términos de SG, SLP/THP y TR (54,55). A pesar de ello, sería necesario disponer de ECAs que evaluaran el tratamiento con bevacizumab asociado a FOLFIRI frente a FOLFIRI en primera línea de CCRm, para establecer la eficacia del tratamiento, ya que la combinación con oxaliplatino o irinotecán puede modificar la eficacia. Aunque como se ha comentado no existen ECAs, se dispone de estudios que evalúan bevacizumab asociado a FOLFIRI en primera línea de tratamiento de CCRm como el estudio BICC-C (56) y AVIRI (57).

- En el estudio BICC-C inicialmente se aleatorizaron 430 pacientes previamente no tratados para el CCRm a FOLFIRI, IFLm o CapelRI (periodo 1). Posteriormente, se modificó el diseño, se hizo una nueva aleatorización y se añadió bevacizumab a los grupos de tratamiento con FOLFIRI (n=57) e IFLm (n=60) (periodo 2). Con respecto a los pacientes evaluados en el periodo 2, se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mediana de la SG entre ambos grupos de tratamiento, mientras que no se observaron diferencias significativas en la SLP, ni en la TR (56,58).

- El estudio AVIRI es un estudio de intervención no aleatorizado en el que 209 pacientes con CCRm previamente no tratados recibieron bevacizumab asociado a FOLFIRI. Se deben tener en cuenta los sesgos de estudios en los que no existe un grupo control, que limitan la extrapolación de los resultados a la práctica clínica habitual y la necesidad de confirmación de los mismos mediante ECAs (57).

En el análisis del ECA de bevacizumab asociado a XELOX/FOLFOX-4 (20) se estableció que los pacientes se podían tratar hasta progresión de la enfermedad o hasta 48 semanas. Sin embargo, únicamente el 29% y el 47% de los pacientes en los grupos con bevacizumab y placebo, respectivamente se trataron hasta la progresión de la enfermedad. El 30% y el 20% de los pacientes, respectivamente, interrumpieron la quimioterapia y bevacizumab antes de la progresión de la enfermedad, principalmente debido a los EAs relacionados con la quimioterapia. Los autores indican frente a las críticas de no administrar bevacizumab hasta progresión que, al suspender oxaliplatino, se retiraba también bevacizumab. El hecho de que la duración del tratamiento en el grupo de bevacizumab sea inferior al tiempo hasta la progresión podría infraestimar el efecto del tratamiento.

En primera línea de tratamiento del CCRm, el aumento de la SG conseguido con bevacizumab es distinto según la quimioterapia asociada. La adición de bevacizumab a IFL comparado con IFL consigue un aumento significativo de la supervivencia de 4,7 meses (HR de 0,66; $p < 0,001$). Sin embargo, este aumento no se observa cuando se evalúa la adición de bevacizumab a dos de las quimioterapias de referencia en pacientes con CCRm (FOLFOX-4 y XELOX).

En relación al tratamiento tras la progresión, en el ECA pivotal, ninguno de los pacientes del grupo control recibe bevacizumab en segunda línea, mientras que el 27% de los pacientes del grupo de intervención continúa con bevacizumab tras progresión. En el ECA de Saltz *et al.*, el porcentaje de pacientes que recibe el anti-VEGF en segunda línea es similar en ambos grupos. Actualmente, no existe evidencia de calidad adecuada en relación a la eficacia del tratamiento con bevacizumab tras progresión a una primera línea con este anticuerpo. La información disponible en este caso procede del estudio observacional BRiTE, en el que se sugiere que el tratamiento con bevacizumab tras progresión a éste podría aumentar la eficacia del tratamiento (59). Para evaluar esta hipótesis, existen ECAs en desarrollo en los que se evalúa la eficacia de una segunda línea de tratamiento con o sin bevacizumab en pacientes con CCRm que han recibido una primera línea con bevacizumab (60,61).

En el ECA pivotal de bevacizumab (19), la tasa de resección completa no se evaluó y en el estudio de Saltz *et al.* (20) se recogió de forma retrospectiva. Por tanto, no existen datos concluyentes en relación a la eficacia del anticuerpo monoclonal en esta variable.

En base a un análisis estadístico realizado para evaluar la correlación entre variables en CCRm en primera línea de tratamiento, la SLP puede considerarse una variable subrogada adecuada, ya que el aumento de la SLP se asocia fuertemente con la mejora en la SG. Una reducción del riesgo del 10% en SLP supone aproximadamente una reducción del riesgo en la SG del 5,4% (62).

La SLP aumenta al asociar bevacizumab a la quimioterapia en 4,4 meses (HR de 0,54; $p < 0,001$) y 1,4 meses (HR de 0,83; $p = 0,0023$), en los estudios en los que la quimioterapia administrada es IFL y XELOX/FOLFOX-4, respectivamente. En el análisis de los subgrupos predefinidos según la quimioterapia acompañante, XELOX o FOLFOX-4, se observan diferencias estadísticamente significativas en la SLP en los pacientes aleatorizados a bevacizumab asociado a XELOX vs. XELOX mientras que no se observan diferencias estadísticamente significativas en el grupo bevacizumab asociado a FOLFOX-4 vs. FOLFOX-4.

En el ECA de Saltz *et al.* se evalúa la SLP utilizando dos definiciones. La primera definición es la indicada por las agencias reguladoras, EMA y FDA (tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta que se observa la progresión objetiva del tumor o se produce la

muerte por cualquier causa). Además, se evalúa la SLP definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad o mortalidad por cualquier causa, dentro de los 28 días posteriores a la última dosis de bevacizumab o quimioterapia. Con esta variable se mide únicamente la SLP en los pacientes que mantienen el tratamiento con bevacizumab o quimioterapia hasta progresión. Se observa que con esta segunda definición de SLP *on-treatment* se obtiene una mayor magnitud de beneficio del tratamiento con bevacizumab (2,5 meses; HR de 0,63; $p < 0,0001$) que si se considera la definición de SLP indicada por las agencias reguladoras.

En el ECA pivotal, la definición de SLP difiere de la general, indicada por las agencias reguladoras, ya que Hurwitz *et al.* definen la SLP como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad o mortalidad (dentro de los 30 días posteriores a la última dosis de bevacizumab o quimioterapia) por cualquier causa. La SLP puede estar sobrevalorada en relación a los resultados que se obtendrían con la definición de SLP general.

Con respecto a la calidad de vida, ésta no se valora en el ECA de Saltz *et al.* y en el estudio pivotal, su análisis se realiza únicamente para los 249 pacientes de los que se dispone de valoración basal y al menos una determinación posterior. Por tanto, hasta la fecha de finalización de esta revisión sistemática, no se ha encontrado evidencia sobre una mejora de la calidad de vida del tratamiento con bevacizumab asociado a quimioterapia estándar frente a sólo quimioterapia, por lo que en este informe no se pueden extraer conclusiones en relación a esta variable en pacientes con CCRm tratados con bevacizumab en primera línea.

En el ECA pivotal, la TR aumenta un 10% con el tratamiento con bevacizumab ($p=0,004$), sin embargo, en el ECA de Saltz *et al.* no se observa un aumento de la TR con el tratamiento. En contraste con la SG y la SLP, la TR no se afecta por la interrupción del tratamiento antes de la progresión. Algunos autores consideran que la TR determinada mediante los criterios RECIST podría no ser adecuada para evaluar la respuesta de los fármacos antiangiogénicos. Indican que la reducción del tumor no es un parámetro adecuado para valorar la eficacia de estos fármacos y que podría ser de mayor utilidad la respuesta patológica/ histológica, en la que se evalúa el porcentaje de células tumorales viables y los criterios morfológicos de respuesta radiológica, basados en la determinación de la atenuación global, interfase tumoral y realce periférico de las metástasis (63-66). Esta hipótesis debe confirmarse con ECAs. Por otra parte, las agencias reguladoras no consideran actualmente la valoración de la respuesta mediante criterios patológicos o histológicos, ni morfológicos. La respuesta no se ha determinado mediante estos criterios en ninguno de los ECAs de bevacizumab incluidos en la revisión sistemática.

Se han excluido de esta revisión sistemática los metanálisis que incluyen ECAs que evalúan la eficacia de bevacizumab asociado a esquemas de quimioterapia de distinta eficacia y seguridad (FUFA, IFL, FOLFOX y XELOX), en primera línea de tratamiento en pacientes con CCRm (67-69). El impacto de añadir bevacizumab a la quimioterapia en primera línea muestra una heterogeneidad significativa según la quimioterapia asociada, es decir, la magnitud del beneficio no es similar en los distintos ECAs. En los metanálisis para las variables SLP y TR, la heterogeneidad es elevada (superior al 75%) y estadísticamente significativa. Para la SG, la heterogeneidad, aunque no es estadísticamente significativa, es moderada-alta (entorno al 50%). Además de la heterogeneidad estadística, también debe tenerse en cuenta la heterogeneidad de los estudios en cuanto a las características clínicas y metodológicas. Por tanto, no se pueden extraer conclusiones de utilidad para la práctica clínica en relación a la eficacia de bevacizumab en primera línea de tratamiento del CCRm.

En base a los metanálisis considerados en la evaluación de la seguridad en pacientes con CCRm (35,36), aunque bevacizumab asociado a quimioterapia no aumenta significativamente el riesgo de presentar un EA mortal, aumenta el riesgo de desarrollar toxicidad grave. Asociar bevacizumab a quimioterapia incrementa de forma significativa el riesgo de eventos trombóticos arteriales de grado 3/4, de perforación gastrointestinal de cualquier grado, de hipertensión de

grado 3/4 y de interrupción del tratamiento debido a EAs de grado 3/4. El 19% de los pacientes, incluidos en el metanálisis de Galfrascoli *et al.* (36) recibió una dosis de bevacizumab de 5 mg/kg semanal. Esta dosis duplica la utilizada en primera línea de tratamiento del CCRm. Sin embargo, en el metanálisis de Wagner *et al.* (67) en la valoración de la seguridad sólo en primera línea de tratamiento (dosis semanal de bevacizumab de 2,5 mg/kg), se observa que la toxicidad aumenta de forma significativa para los mismos EAs que con la dosis de 5 mg/kg semanales.

En la revisión sistemática de seguridad del tratamiento con bevacizumab, sólo se han considerado los estudios realizados en pacientes con CCRm y no en pacientes con CCR en otros estadios o con otras neoplasias, debido a que la biología tumoral y los esquemas antineoplásicos concomitantes difieren.

Cetuximab

Cetuximab está autorizado por la EMA, en el tratamiento de pacientes KRAS nativo con CCRm, en combinación con quimioterapia basada en irinotecán o FOLFOX-4 y en monoterapia en pacientes en los que ha fracasado el tratamiento con oxaliplatino e irinotecán y que no toleren irinotecán.

En relación a la eficacia, la evidencia clínica evaluada en este informe en primera línea de tratamiento, en comparación con sólo quimioterapia se basa en tres ECAs:

- CRYSTAL, cetuximab asociado a FOLFIRI frente a FOLFIRI (27),
- OPUS, cetuximab asociado a FOLFOX-4 frente a FOLFOX-4 (28) y
- MRC COIN, cetuximab asociado a quimioterapia basada en oxaliplatino frente a quimioterapia basada en oxaliplatino (23).

Ninguno de los estudios fue cegado debido a que los pacientes tratados con cetuximab presentan reacciones adversas cutáneas y, por tanto, los investigadores podían identificar el grupo al que los pacientes habían sido aleatorizados. Aunque el hecho de que los estudios fueran abiertos podría aumentar la posibilidad de sesgos en la valoración de la SLP y TR, las variables evaluadas en los ECAs CRYSTAL y OPUS son determinadas por comités independientes. Sin embargo, en el ECA MRC COIN, los autores indicaron que al ser la SG la variable principal, ni la SLP, ni la TR se evaluaron por revisores externos, por lo que este hecho incrementa la posibilidad de sesgos en la determinación de ambas variables.

Además de la determinación del estado mutacional KRAS, en los ECAs de cetuximab se determina el biomarcador BRAF, como un marcador pronóstico adicional. Actualmente, no se pueden obtener conclusiones definitivas con respecto a la posible utilidad de la determinación del estado de mutación del gen BRAF, debido a que en ambos estudios las mutaciones en el gen BRAF se identifican en un porcentaje de pacientes reducido (9%, 6% y 8% en los ECAs CRYSTAL, OPUS y MRC COIN, respectivamente).

En el ECA MRC COIN, tras observarse un aumento de la toxicidad en los pacientes que recibieron capecitabina y cetuximab, se redujo la dosis de capecitabina en este grupo. En el estudio se indicó que el inicio del tratamiento con una dosis un 15% inferior a la establecida inicialmente en el protocolo, sólo afectó a los pacientes del grupo de intervención. Sin embargo, para la población KRAS nativa, no se observaron diferencias entre los grupos de tratamiento en relación a los pacientes que recibieron dosis completas y dosis reducidas de capecitabina (73% y 27% en el grupo de intervención y 71% y 29% en el grupo control, con dosis completas y dosis reducidas, respectivamente). En el subgrupo de pacientes a los que se les administró XELOX existieron diferencias estadísticamente significativas (a favor del grupo control) en la intensidad de dosis de oxaliplatino y capecitabina. No obstante, la diferencia de dosis entre ambos grupos de tratamiento fue del 6% (8 mg/m²) en el oxaliplatino y del 7% (70 mg/m²/12h) en la capecitabina.

Por tanto, aunque los autores del ECA indican que la falta de beneficio global en la adición de cetuximab a la quimioterapia podría ser atribuible a la reducción de la dosis de capecitabina, es cuestionable el impacto de este hecho en los resultados.

En relación a la SG, la diferencia en las medianas entre ambos grupos de tratamiento, en el ECA CRYSTAL es de 3,5 meses (HR de 0,80; $p=0,0093$), en el ECA OPUS es de 4,3 meses (HR de 0,85; $p=0,39$) y en el ECA MRC COIN es de 0,9 meses [(HR de 1,04 (0,87-1,23)]. La SG se afecta por las posteriores líneas de quimioterapia. En los ECAs CRYSTAL y OPUS en pacientes KRAS nativo, el uso de quimioterapia en segunda línea está balanceado entre los grupos de tratamiento. Existen diferencias entre ambos grupos de tratamiento en el porcentaje de pacientes que reciben cetuximab tras progresión en los ECAs OPUS y CRYSTAL, siendo el porcentaje superior en el grupo control. Actualmente, no existe evidencia de calidad adecuada en relación a la eficacia del tratamiento con un anti-EGFR tras progresión a cetuximab. En el ECA MRC COIN, en población KRAS nativa, existen diferencias significativas en relación al porcentaje de pacientes que reciben quimioterapia en segunda línea y pacientes que reciben irinotecán y fluoropirimidinas. No se observan diferencias entre ambos grupos en relación a oxaliplatino, ni terapia anti-EGFR.

En el ECA MRC COIN, la supervivencia en ambos grupos de tratamiento fue inferior a la supervivencia obtenida en el resto de los ECAs incluidos en la revisión. La población tratada en este ECA fue del Reino Unido. Existe evidencia que indica que los pacientes británicos con CCR presentan una supervivencia inferior en comparación con otros países (70). Por otra parte, los autores indican que en ambos grupos de tratamiento se incluyó un elevado porcentaje de pacientes con tumor primario no reseccionado y con metástasis sincrónicas (factor pronóstico negativo) (71). Esta información no está disponible en el resto de ECAs de cetuximab.

En pacientes con CCRm no seleccionados, la tasa de resección se asocia con la TR ($r=0,74$; $p<0,001$) (72). Por otra parte, en pacientes que presentan metástasis hepáticas aisladas existe una fuerte correlación entre la TR y la tasa de resección ($r=0,96$; $p=0,002$).

Las tasas de respuesta y de resección completa aumentan de forma significativa en los pacientes tratados con cetuximab asociado a FOLFIRI frente a FOLFIRI (18% y 3%, respectivamente).

En los pacientes tratados con cetuximab asociado FOLFOX, aunque la TR se incrementa de forma significativa un 23%, esto no se traduce en un aumento significativo de la tasa de resección completa. Sin embargo, se debe tener en cuenta que el número de pacientes sometidos a resección curativa en el estudio OPUS es pequeño y que el tamaño muestral es insuficiente para poder asegurar que existan diferencias en esta variable entre ambos grupos de tratamiento.

En los pacientes tratados con cetuximab asociado quimioterapia del estudio MRC COIN, la TR se incrementa de forma significativa un 7%. Sin embargo, se debe considerar que las respuestas no se confirmaron, ni se determinaron por un comité independiente. Además, teniendo en cuenta el NNT, para que un paciente obtenga una respuesta completa o parcial deberían tratarse entre 7 y 1590 pacientes. El estudio MRC COIN no se diseñó para la evaluación de la tasa de resección completa.

En ninguno de tres ECAs incluidos se considera en el diseño el subgrupo de población con metástasis exclusivamente hepáticas y metástasis extrahepáticas, por lo que no se pueden realizar conclusiones en estos subgrupos de pacientes.

La diferencia en las medianas de SLP, para el subgrupo de pacientes KRAS nativo es de 1,5 meses (HR de 0,70; $p=0,0012$) y 1,1 meses (HR de 0,57; $p=0,0064$), en los ECAs CRYSTAL y OPUS, respectivamente. A pesar de que esta diferencia es estadísticamente significativa, organismos como el servicio nacional de salud británico consideran que probablemente no es clínicamente relevante (73).

En el ECA MRC COIN, la mediana de SLP fue de 8,6 meses para ambos grupos de tratamiento (HR: 0,96; IC 95%: 0,82-1,12). Tampoco se observaron diferencias entre los grupos de tratamiento, según la quimioterapia concomitante (5-FU o capecitabina). En este ECA la valoración de la respuesta se realizó cada 12 semanas mientras que en los ECAs CRYSTAL y OPUS se realizó cada 8 semanas. Al aumentar el tiempo en la valoración de la respuesta podría dificultarse la detección de diferencias en la progresión entre ambos grupos.

Se observa que los distintos regímenes quimioterápicos basados en oxaliplatino (FOLFOX-4, XELOX y OxMdG) consiguen resultados diferentes en cuanto a la SLP.

La calidad de vida no se valora en el ECA OPUS y en las publicaciones de los ECAs CRYSTAL y MRC COIN no se aportan datos sobre esta variable.

En pacientes con CCRm tratados con cetuximab, las reacciones cutáneas, rash acneiforme, reacciones relacionadas con la administración, eritrodisestesia palmoplantar, rash, diarrea, hipomagnesemia e hipokalemia de grado 3/4 aumentan de forma significativa en comparación con los pacientes del grupo control. Algunos autores sugieren la utilización de cremas emolientes, protectores solares y corticoides tópicos para el tratamiento de la toxicidad cutánea por anti-EGFR (74,75).

Panitumumab

El 17 de marzo del 2011, la EMA denegó la ampliación de la indicación de panitumumab al tratamiento en primera línea de CCRm (decisión pendiente de alegaciones) (76). La EMA cuestiona la relevancia clínica de la modesta mejora en la SLP (1,6 meses), particularmente debido a la ausencia de mejora en la SG y en la calidad de vida y al aumento de la toxicidad de la combinación de panitumumab y quimioterapia. Tras reexaminar los datos del ensayo y con la participación de un grupo de especialistas en el tratamiento del cáncer, el CHMP concluyó, el 23 de junio de 2011 (77), que a pesar de que el beneficio observado es relativamente pequeño, se considera que se pueden beneficiar algunos pacientes (no se especificó qué subgrupos) y que la toxicidad puede ser monitorizada y tratada adecuadamente. El CHMP concluyó que el balance beneficio riesgo de panitumumab asociado a FOLFOX en primera línea de tratamiento es positivo para pacientes KRAS nativo con CCRm (77).

Panitumumab está aprobado por la EMA pacientes con CCRm que expresen EGFR con KRAS nativo en (78):

- Primera línea de tratamiento con FOLFOX.
- Segunda línea en combinación con FOLFIRI, en pacientes que han recibido en primera línea quimioterapia basada en fluoropirimidinas excluyendo irinotecán.
- Monoterapia tras el fracaso de regímenes de quimioterapia que contengan fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán.

En relación a la eficacia, la evidencia clínica evaluada en este informe en primera línea de tratamiento, en comparación con sólo quimioterapia se basa en un estudio, el ECA PRIME (panitumumab asociado a FOLFOX-4 vs. FOLFOX-4) (24,30,31). No se han localizado ECAs (publicados o en desarrollo) en los que se compare de forma directa panitumumab asociado a quimioterapia basada en fluoropirimidinas con irinotecán vs. esta quimioterapia, en primera línea de CCRm.

Durante el desarrollo del ECA, el tamaño muestral se modificó para evaluar el tratamiento en los pacientes considerando el estado mutacional KRAS, debido a que se confirmó que el estado mutacional KRAS es un factor predictivo de la respuesta al tratamiento con un anti-EGFR.

Aunque el hecho de que el estudio sea abierto podría aumentar la posibilidad de sesgos en la valoración de la SLP y la TR, estas variables fueron evaluadas por un comité independiente cegado.

Panitumumab asociado a FOLFOX-4, en primera línea de tratamiento del CCRm no aumenta de forma significativa la SG en la población KRAS nativa. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes KRAS nativo con ECOG 0 y 1, la SG aumenta de forma significativa en los pacientes que reciben panitumumab (HR de 0,77) (30). Puede existir efecto de confusión en la SG debido a que existen diferencias entre ambos grupos de tratamiento en relación a los pacientes que recibieron quimioterapia en sucesivas líneas de tratamiento tras finalizar el estudio. El porcentaje de pacientes a los que se les administra tras progresión bevacizumab es similar en ambos grupos. Igualmente puede existir efecto de confusión en la SG debido al tratamiento con anti-EGFR tras progresión, ya que el 12,9% de los pacientes en el grupo de intervención y 25,4% del grupo control recibieron en líneas posteriores un anti-EGFR. Actualmente, no existe evidencia de calidad adecuada en relación a la eficacia del tratamiento con un anti-EGFR tras progresión a panitumumab.

Aunque la tasa de respuesta aumenta de forma significativa en los pacientes tratados con panitumumab asociado FOLFOX-4, esto no se traduce en un aumento de la tasa de resección completa.

La diferencia entre las medianas de SLP, para el subgrupo de pacientes KRAS nativo es de 1,4 meses (HR de 0,80; $p=0,009$). En el subgrupo de pacientes KRAS nativo con ECOG 0 y 1, la SLP aumenta de forma significativa en los pacientes que reciben panitumumab (HR de 0,74). Para los pacientes con ECOG 2, la SLP aumenta de forma significativa en los pacientes que reciben FOLFOX-4 (HR de 2,30).

No se ha encontrado evidencia sobre la calidad de vida con el tratamiento con panitumumab asociado a quimioterapia frente a sólo quimioterapia.

En pacientes con CCRm tratados con panitumumab, la toxicidad cutánea, paroniquia, diarrea, hipokalemia e hipomagnesemia de grado 3/4 aumentan de forma significativa en comparación con los pacientes del grupo control. Algunos autores sugieren la utilización de cremas emolientes, protectores solares y corticoides tópicos para el tratamiento de la toxicidad cutánea por anti-EGFR (74,75).

Parte 2:

Evaluación de la eficiencia

Objetivos

Objetivo principal

Evaluar la eficiencia de bevacizumab, cetuximab y panitumumab en primera línea de tratamiento del CCRm, en pacientes que toleren quimioterapia basada en fluoropirimidinas con irinotecán y/o oxaliplatino frente a esta quimioterapia.

Metodología

La evaluación de la eficiencia se basó en los siguientes ítems:

1. Revisión sistemática de la literatura.
2. Evaluación crítica de la documentación aportada por la industria.
3. Evaluación económica basada en la información de eficacia y seguridad del presente informe y aplicada al SSPA.

Revisión sistemática de la literatura

Se realizó una revisión sistemática de la literatura publicada en las principales bases de datos hasta el 26 de enero de 2011.

Las bases de datos consultadas fueron NHS EED, EMBASE, MEDLINE, SCOPUS, WOK y CEA *Registry*. Además, se realizaron búsquedas en diversas páginas Web de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y en la base de datos de GENESIS de la SEFH.

En el Anexo VIII se especifican las estrategias de búsqueda en MEDLINE y EMBASE. El resto de las búsquedas se realizaron con lenguaje libre o utilizando términos controlados.

La búsqueda bibliográfica de la literatura económica fue efectuada por el Servicio de Documentación de la AETSA.

Para la selección de los artículos, los criterios utilizados fueron:

Criterios de inclusión:

- **Población:** pacientes con CCRm.
- **Intervención:** tratamiento con anticuerpos monoclonales (bevacizumab, cetuximab o panitumumab) asociados a quimioterapia basada en fluoropirimidinas con irinotecán y/o oxaliplatino.
- **Comparador:** quimioterapia basada en fluoropirimidinas con irinotecán y/o oxaliplatino.
- **Resultados:** costes directos e indirectos, ratio coste-eficacia, ratio coste-efectividad, ratio coste-utilidad, ratio coste-beneficio y valores de impacto presupuestario.
- **Diseño:** estudios e informes de evaluación que contengan evaluaciones económicas, análisis de costes o análisis de impacto presupuestario.

Criterios de exclusión:

- Estudios sin información económica.
- No se han excluido documentos por fecha de publicación, ni idioma.

Selección, evaluación de la calidad y síntesis de la literatura sobre eficiencia económica

- En primer lugar se seleccionaron los artículos por título y resumen. Posteriormente, se realizó la lectura a texto completo y se excluyeron todos los documentos que no cumplieron los criterios de inclusión.
- La evaluación de la calidad de los estudios finalmente incluidos se efectuó utilizando la escala específica propuesta por CASPe para evaluaciones económicas.
- Se sintetizaron los resultados en tablas resumen descriptivas de los estudios incluidos, agrupándolos por anticuerpo monoclonal.

Evaluación crítica de la documentación aportada por la industria

La documentación entregada por la industria se analizó por tres expertos en economía de la salud.

En los modelos de coste-efectividad se revisó el diseño, los supuestos en los que se basaba, los valores de los parámetros usados, la presencia de análisis de sensibilidad, los cálculos realizados, la aplicabilidad y la transferibilidad de los datos al SSPA, así como la pertinencia de las variables de resultado utilizadas. Se valoró la presencia o ausencia de análisis de impacto presupuestario, su forma de cálculo y las asunciones realizadas.

Los documentos no publicados de uso interno por parte de la industria y aportados se valoraron también con la escala específica CASPe para evaluaciones económicas cuando fue posible su aplicación y, además, se comentó la pertinencia, uso y validez de los datos utilizados.

Evaluación económica basada en la revisión sistemática de eficacia y seguridad del presente informe y aplicada al SSPA

A partir de los resultados de eficacia de este informe, se realizaron análisis coste-eficacia comparando los anticuerpos monoclonales asociados a quimioterapia frente a la quimioterapia y un análisis de impacto presupuestario en el SSPA.

Resultados

Revisión sistemática de eficiencia

El total de referencias localizadas con las estrategias de búsqueda utilizadas fue de 211 (Tabla 1). Una vez eliminados los registros duplicados entre bases de datos, se analizaron un total de 125 referencias por título y resumen de las que se excluyeron 115. El principal motivo de exclusión por título y resumen fue la ausencia de información económica y ocho referencias fueron excluidas por tratarse de abstracts (principalmente de la ASCO) que no han sido publicados como artículos, y por tanto, no se han sometido a procesos de revisión por pares, ni contenían información suficiente como para extraer datos. Se identificaron diez documentos para lectura a texto completo.

Tras su lectura se excluyeron cuatro documentos. En la Tabla 2 se señalan las referencias excluidas a texto completo y el motivo principal de exclusión.

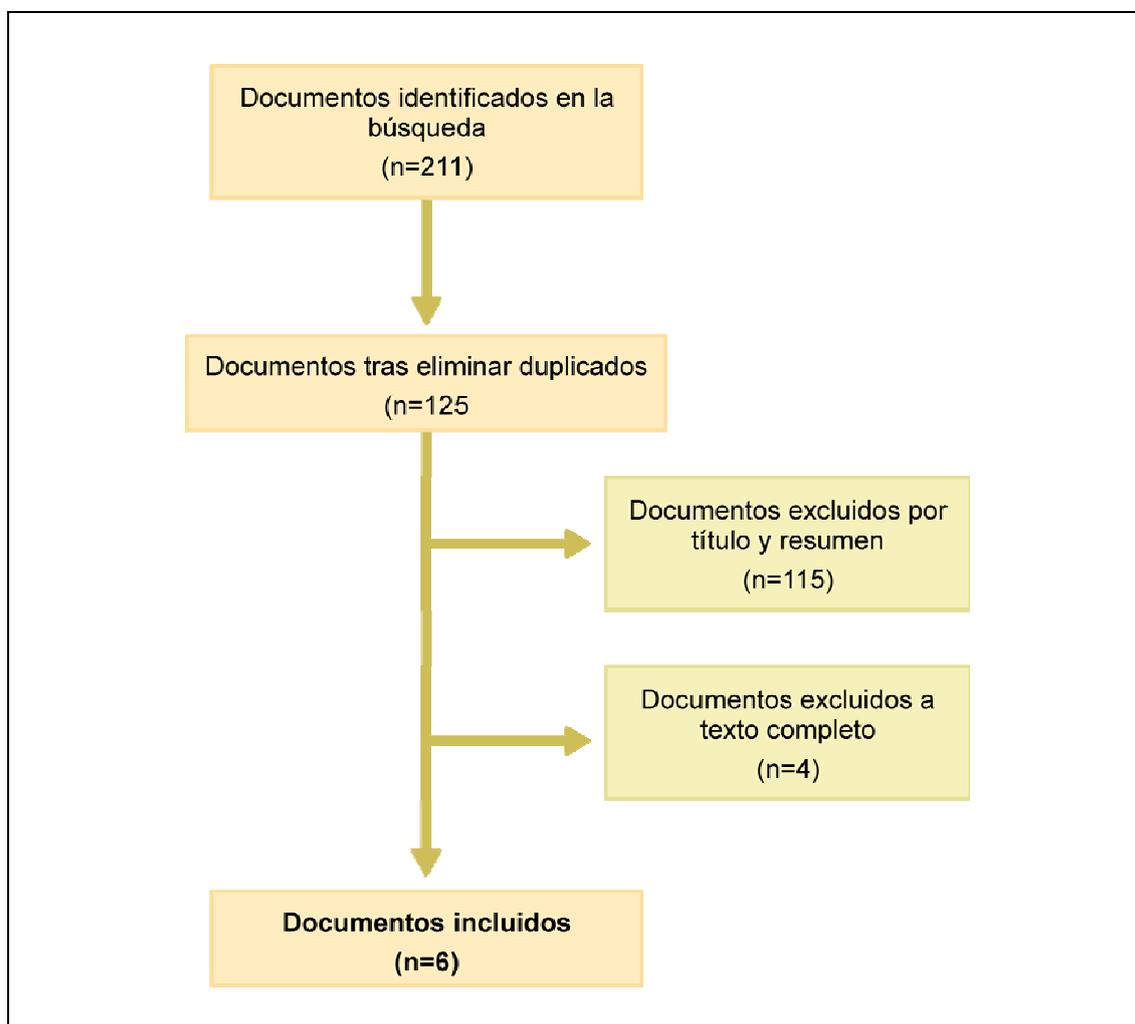
Finalmente se han incluido en esta revisión seis estudios que cumplieron los criterios de inclusión y que son descritos a continuación.

Tabla 1. Referencias localizadas según base de datos utilizada y artículos finalmente incluidos		
Base de datos	Número de referencias	Artículos incluidos
Medline (Ovid)	44	4
EMBASE	54	1
WOK	57	0
SCOPUS	34	0
CRD	10	0
CEA Registry	10	0
Búsqueda manual	2	1
TOTAL	211	6

Tabla 2. Artículos excluidos a texto completo y motivo de exclusión	
Referencia	Motivo de exclusión
Berardi et al. 2010 (79)	Aunque presentaba datos económicos sobre panitumumab, no se realizó evaluación económica, referenciándose un estudio anterior.
Marín et al. 2009 (80)	Sólo aportaba un coste por paciente sin mostrar el modo de cálculo. Este estudio analizó las condiciones de uso de cetuximab en pacientes con CCRm en un centro hospitalario.
Whyte et al. 2009 (81)	Se trata de un informe de la NIHR realizado por la Universidad de Sheffield sobre bevacizumab asociado a FOLFOX/XELOX pero los datos económicos aparecen cegados.
Viale et al. 2005 (82)	Contenía información económica pero no se realizaba evaluación económica, presentándose sólo resultados de estudios anteriores.

La figura 1 presenta el diagrama de flujo del proceso de selección de los documentos incluidos en la revisión.

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de los documentos para la revisión sistemática sobre eficiencia



En la Tabla 3 se muestran las principales características de los estudios incluidos. Para cada uno de ellos se indica el tipo de análisis económico realizado, análisis de minimización de costes (AMC), análisis coste-efectividad (ACE), análisis coste-utilidad (ACU), análisis coste beneficio (ACB) o análisis de impacto presupuestario (AIP), país de realización, anticuerpos monoclonales incluidos en el análisis, comparadores utilizados, medidas de resultado, perspectiva de análisis y si presentan análisis de sensibilidad con indicación del tipo.

En la Tabla 4 se muestran los resultados más relevantes de los estudios: resultados clínicos, costes y medidas combinadas de coste y efecto de cada estudio.

Tabla 3. Resumen de los estudios incluidos						
Estudio	País	Tipo Estudio	Anticuerpo Monoclonal	Comparador	Medida resultados	Perspectiva/ Análisis sensibilidad
Wong et al. 2009 (83)	Japón	ACE	Bevacizumab	5-FU/LV FOLFOX FOLFIRI Irinotecán	Dólares por AVG	Perspectiva del pagador. Análisis sensibilidad univariado y bivariado con simulación de Montecarlo.
Alegre et al. 2009 (84)	España	ACE	Bevacizumab	FOLFOX FOLFIRI	Euros por AVG	Hospitalaria. No presenta análisis de sensibilidad.
Shiroiwa et al. 2007 (85)	Japón	ACE	Bevacizumab	IFL, FU/LV, FOLFOX6, bFOL CAPOX,	Yenes y Dólares por AVG	Perspectiva del sistema de salud con sólo costes médicos. Análisis de sensibilidad probabilística.
Tappenden et al. 2007 (9)	Reino Unido	ACU	Bevacizumab + IFL Bevacizumab + 5FU/LV	IFL 5FU/LV	Libras esterlinas por AVAC	Perspectiva del pagador. Análisis de sensibilidad de escenarios y probabilística.
Casado et al. 2007 (86)	España	ACE	Bevacizumab	FOLFOX	Euros por AVG	Hospitalaria Análisis de sensibilidad univariado y multivariado
Meads et al. 2008 (73)	Reino Unido	ACU	Cetuximab	FOLFOX FOLFIRI	Libras esterlinas por AVAC	Perspectiva del sistema. Análisis de sensibilidad probabilístico.

Calidad de los estudios

Los resultados de la evaluación crítica de los estudios incluidos según la escala CASPe se indican en el Anexo IX. En general los estudios fueron evaluados como de buena calidad, todos definieron bien los objetivos, describieron las alternativas, indicaron las fuentes de los parámetros clínicos utilizados, evaluaron costes y consecuencias por separado, presentaron análisis incrementales y todos incluyeron análisis de sensibilidad apropiados, excepto Alegre *et al.* (84).

A continuación se describen brevemente los aspectos más relevantes de los estudios incluidos en la revisión.

Estudios con bevacizumab

Wong *et al.* (83) realizaron un análisis coste-efectividad basado en un modelo de Markov de ciclo semanal diseñado con una cohorte hipotética de 1.000 pacientes, con un peso de 75 kg y 1,9 m² de superficie corporal, comparando nueve posibles estrategias de tratamiento que incluían las distintas posibilidades de terapia, hasta tres líneas de tratamiento y mejor terapia de soporte (Tabla 4). Los autores afirmaron que a pesar de las mejoras clínicas en los parámetros de toxicidad y progresión, los costes hacían que las tasas de coste-efectividad incrementales para los anticuerpos fueran muy altas. El análisis se realizó bajo la perspectiva del pagador y utilizaba una tasa de descuento del 3%. Los resultados extraídos más relevantes para este informe serían los referidos a primera línea de tratamiento al comparar FOLFIRI y bevacizumab frente a FOLFIRI, sin embargo es importante señalar que los resultados engloban el proceso de tratamiento completo para los pacientes. Se obtuvo una ratio incremental de 170.896 \$ por AVG con descuento al comparar FOLFIRI frente a bevacizumab asociado a FOLFIRI, cifras a considerar con precaución pues son comparaciones indirectas y, tal y como afirman los autores, el beneficio clínico de bevacizumab asumido en el modelo (4,4 meses) se basó en el beneficio de bevacizumab frente a IFL, con lo cual es posible que el beneficio esperado de anticuerpo monoclonal con otras quimioterapias pueda ser distinto. Los autores indicaron que en el modelo se sobreestimó el resultado clínico, lo que resultó en un valor de la ratio coste-efectividad incremental más bajo del que podría ser realmente. Con los análisis de sensibilidad realizados variando los valores de las tasas de progresión, toxicidad e incluso disminuyendo el coste de los medicamentos al 50%, los autores concluyeron que las RCEIs seguían siendo muy elevadas.

Alegre *et al.* (84) es un informe de evaluación realizado para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Universitario de Puerto Real, que actualiza un informe anterior de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Incluye un ACE y un estudio de impacto presupuestario, con costes incrementales y estimación del coste anual de tratamiento de los pacientes en el hospital. Se consideraron tres alternativas: adición de bevacizumab en primera línea (tanto a FOLFOX como a FOLFIRI), adición en segunda línea y adición de bevacizumab a FUFA en primera línea para pacientes que no toleran terapia estándar, si bien a los efectos de la presente revisión únicamente se comentan los resultados de la primera alternativa. Los autores, basándose en un precio unitario (PVL+IVA) de 355,40 euros en vial de 100 mg/4mL y de 1.323,80 euros en vial de 400 mg/16mL, con la alternativa de primera línea de tratamiento, estimaron un coste unitario diario por paciente de 70 kg de 82,75 €, considerando el máximo aprovechamiento de viales.

Atendiendo a la duración del tratamiento basada en la SLP, 11,2 meses en la primera alternativa si se añade bevacizumab a FOLFIRI y 9,4 meses añadido a FOLFOX/XELOX, los autores estimaron un coste incremental al añadir bevacizumab en primera línea de 27.804 € con FOLFIRI y 23.335 € con FOLFOX/XELOX, aunque en el caso de FOLFIRI se trataba de comparaciones indirectas y sin análisis estadístico.

La supervivencia considerada en años de estas dos mismas opciones de tratamiento de primera línea fueron 0,117 y 0,408 años respectivamente. Por tanto, los costes por año de vida ganado ascendieron a 199.444 € por AVG al añadir bevacizumab a FOLFOX/XELOX y 68.147 € por AVG al añadir bevacizumab a FOLFIRI.

El impacto presupuestario anual calculado para el hospital con 35 pacientes año estimó un coste en primera línea de tratamiento entre 816.725 y 973.140 euros, según se añada a FOLFOX o FOLFIRI respectivamente.

Shiroiwa *et al.* (85) presentaron un estudio coste efectividad realizado en Japón a través de un modelo, que utilizaba una regresión tipo Weibull, basado en datos de ECAs identificados en la literatura para estimar la supervivencia. El estudio se realizó desde la perspectiva del sistema de salud, considerando sólo los costes médicos directos. El paciente medio considerado para el modelo fue de 60 kilogramos de peso y 1,7 m² de superficie. Compararon entre otras alternativas, el uso en primera línea de bevacizumab más quimioterapia frente a quimioterapia sola en pacientes con CCRm. Utilizaron el mismo modelo que publicaron Tappenden *et al.* (9) para la evaluación de este tratamiento por parte del NICE. En primera línea de tratamiento consideraron todas los regímenes contemplados en los 5 estudios clínicos de los que tomaron los datos de eficacia (6 opciones) (Tabla 4). Aunque en Japón no existe un umbral específico, utilizaron un valor de 83.000 \$ por AVG, obteniendo en los resultados que ninguna ratio de las combinaciones terapéuticas estudiadas estuvo bajo ese umbral salvo CAPOX, afirmándose que con los análisis de sensibilidad las probabilidades de estar por debajo del umbral siempre fueron bajas. Los autores concluyeron que las tasas de coste efectividad incrementales fueron altas al comparar bevacizumab más IFL (99.000 \$ por AVG).

Tappenden *et al.* (9) realizaron una evaluación económica de tipo ACU para analizar la eficiencia de añadir bevacizumab en primera línea de tratamiento de pacientes con CCRm a la quimioterapia habitual (IFL o 5-FU/LV). A través de un modelo de decisión y con datos de la literatura midieron los resultados en salud y las utilidades para el cálculo de las razones coste-utilidad. Realizaron dos comparaciones, la primera correspondiente a bevacizumab con IFL comparado con bevacizumab con 5-FU/LV. El modelo asumía tres estados de salud (vivo sin progresión, vivo tras progresión y muerte). Utilizando técnicas de análisis de supervivencia con curvas Kaplan-Meier, los autores estimaron la SLP y SG para los pacientes tratados. Debido a la ausencia de datos de calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes que reciben bevacizumab, se aplicaron datos de evidencia indirectos asociados a distintos estados de salud de pacientes con CCR con valores de 0,80 para pacientes antes de progresión y asumiendo una pérdida del 25% de calidad de vida al progresar la enfermedad siendo el valor de 0,60 tras la progresión. Obtuvieron una ratio de 62.857 £ por AVAC ganado al añadir bevacizumab a IFL, valor superior a los umbrales de eficiencia habitualmente considerados. Tras los análisis de sensibilidad considerados (12 escenarios posibles entre los que se consideró una reducción del costes de bevacizumab de hasta el 50%) obtuvieron una probabilidad cercana a cero de que la intervención pueda considerarse coste-efectiva bajo los umbrales comúnmente aceptados en el Reino Unido, con valores que oscilaron entre 38.738 £ por AVAC y 68.640 £ por AVAC para bevacizumab con IFL. Este estudio fue financiado por el sistema de salud británico para un informe del NICE.

Casado *et al.* (86) realizaron un ACE del tratamiento de pacientes con CCRm en primera línea comparando quimioterapia más el anticuerpo monoclonal (IFL+bevacizumab) frente a quimioterapia (FOLFOX-4) y un análisis de impacto presupuestario. Los costes unitarios utilizados procedían de la base de datos Soikos y se presentan en euros de 2006. Estimaron el impacto presupuestario de las terapias utilizadas en el momento de la publicación del artículo en España. Calcularon las ratios de coste-efectividad incrementales según año libre de progresión y para AVG, siendo respectivamente 62.790 € y 149.126 €, siendo este último valor superior al umbral de eficiencia habitualmente considerado. En los análisis de sensibilidad realizados ni el aumento de la supervivencia de un 25%, ni la disminución del precio oficial en un 50%,

obtenían valores de coste-efectividad bajo el umbral de aceptabilidad de 30.000 euros por AVG. En cuanto al impacto presupuestario, los autores partían de 25.665 pacientes nuevos con CCR cada año de los cuales el 35% (8.983 pacientes) podrían ser susceptibles de tratamiento. Estimaron un coste anual por paciente según los regímenes terapéuticos considerados que, combinados con estudios de utilización de cada terapia farmacológica en hospitales de España, alcanzaba una cifra de 143,93 millones de euros. Si el 22% de los pacientes que reciben bevacizumab, según los estudios de utilización, recibieran FOLFOX-4, el gasto descendería a 123,45 millones de euros, es decir los autores estiman un posible ahorro para el Sistema Nacional de Salud de 20,48 millones al excluir el anticuerpo monoclonal (un 14% del presupuesto total dedicado entonces al tratamiento de CCRm). Este estudio fue financiado mediante una ayuda no condicionada de Sanofi-Aventis.

Estudios con cetuximab

El estudio de Meads *et al.* (73) es un informe de *West Midlands Health Technology Assessment Collaboration (WMHTAC)* sobre la utilización de cetuximab en primera línea. Dedicó un capítulo a evaluación económica con tres apartados: una revisión de la literatura, un análisis crítico de la información aportada por la industria y un modelo de evaluación de elaboración propia. Se trataba de un análisis que consideraba la adición de cetuximab a la quimioterapia (FOLFOX o FOLFIRI) en pacientes con CCRm y KRAS nativo. Entre los resultados obtenidos, los autores destacaron que el tratamiento con cetuximab en combinación con la quimioterapia es improbable que sea coste-efectivo con los umbrales habitualmente considerados, incluso bajo el mejor escenario de análisis para el anticuerpo monoclonal. Los autores adaptaron el modelo aportado por la industria a un horizonte temporal de 5 años que, según su criterio, es más apropiado que los 23 años del original y utilizaron un tasa de descuento del 3%. Obtuvieron unas ratios incrementales de 124.264 £ por AVAC para cetuximab más FOLFIRI y 142.766 £ por AVAC para cetuximab más FOLFOX frente a las RCEI que calculó en su modelo la industria, que fueron de 69.287 £ por AVAC para cetuximab más FOLFIRI y 63.245£ por AVAC para cetuximab con FOLFOX. Los autores indicaron tras la realización de análisis de sensibilidad probabilísticos que, bajo la disponibilidad a pagar comúnmente aceptada de 20.000 a 30.000 libras por AVAC, la adición de cetuximab a la quimioterapia cuando se comparaba con sólo quimioterapia no podría considerarse una alternativa coste-efectiva para el NHS.

El análisis de impacto presupuestario se realizó ajustado a cinco años en Inglaterra y Gales y partía de una población con CCR de 29.547 pacientes, de los cuales 15.364 presentaban estadio avanzado. Estimó un coste de tratamiento de los pacientes tratados con cetuximab de 19,2 millones de libras en 2010 creciendo a 28,1 millones en 2013.

Estudios con panitumumab

No se ha localizado ningún documento que cumpliera los criterios de inclusión de la presente revisión para este medicamento.

Tabla 4. Resumen de los resultados más relevantes de los estudios incluidos									
Estudio	Resultados clínicos (EFECTOS)			Costes				Valores Coste-Efecto	
	Tto	Línea 1	Línea 2	Línea 3	Línea 4	Meses Vida	Coste Total (\$)		
Wong et al. 2009 (83)	A	5-FU/LV	Mejor terapia soporte			47,4	23.164	Al comparar la aportación de los anticuerpos monoclonales (FOLFIRI y bevacizumab versus FOLFIRI) se incrementa el coste en 67.313 \$ y 21,54 semanas por los que la RCEI fue de 170.896 \$ por AVG considerando la tasa de descuento aplicada.	
	B	FOLFOX	Mejor terapia soporte			65,2	78.815		
	C	FOLFIRI	FOLFOX	Mejor terapia soporte			83,6		94.563
	D	FOLFOX y bevacizumab	Irinotecán	Mejor terapia soporte			99,8		165.649
	E	FOLFOX	Irinotecán	Cetuximab	Mejor terapia soporte		87,9		106.833
	F	FOLFOX y bevacizumab	Irinotecán	Cetuximab	Mejor terapia soporte		105,2		175.640
	G	FOLFIRI y bevacizumab	FOLFOX	Cetuximab	Mejor terapia soporte		105,2		165.360
	H	FOLFIRI y bevacizumab	FOLFOX	Cetuximab y irinotecán	Mejor terapia soporte		112,9		191.773
	I	FOLFOX y bevacizumab	Irinotecán	Cetuximab y irinotecán	Mejor terapia soporte		113,7		205.384
Alegre et al. 2009 (84)	La ganancia de supervivencia en años considerada fue: Primera línea: bevacizumab + FOLFIRI 0,408 AVG Primera línea: bevacizumab + FOLFOX/XELOX 0,117 AVG			El coste adicional de añadir bevacizumab fue de: Primera línea: bevacizumab + FOLFIRI 27.804€ Primera línea: bevacizumab + FOLFOX/XELOX 23.335€				El coste por AVG estimado para cada alternativa de tratamiento fue: Primera línea: bevacizumab + FOLFIRI 68.147 € por AVG. Primera línea: bevacizumab + FOLFOX/XELOX 199.444 € por AVG.	
Shiroiwa et al. 2007 (85)	La supervivencia considerada para cada esquema de tratamiento en primera línea fue: IFL: 15,6 meses IFL + bevacizumab: 20,3 meses FOLFOX6: 19,2 meses FOLFOX6+bevacizumab: 26,0 meses bFOL: 17,9 meses bFOL + bevacizumab: 20,7 meses CAPOX: 17,2 meses CAPOX + bevacizumab: 27,0 meses Los datos de CAPOX, FOLFOX6 y bFOL proceden de comparaciones indirectas de ECAs (datos de estudios TREE).			Los costes medios por paciente de cada tratamiento considerado fueron para primera línea: IFL: 1 700 \$ IFL + bevacizumab: 4.200 \$ FOLFOX6: 3.800 \$ FOLFOX6+bevacizumab: 6.500 \$ bFOL: 2.900 \$ bFOL + bevacizumab: 5.500 \$ CAPOX: 3.000 \$ CAPOX + bevacizumab: 5.800 \$				El valor de las ratios de coste-efectividad incrementales por AVG fueron: IFL vs IFL + bevacizumab 99.000 \$ FOLFOX6 vs FOLFOX6 + Bevacizumab 113.000 \$ bFOL vs bFOL + bevacizumab 141.000 \$ CAPOX vs CAPOX + bevacizumab 71.000 \$ Todas las combinaciones excedieron el umbral de Japón (83.000 \$ por AVG) excepto CAPOX más bevacizumab. En el análisis de sensibilidad, las probabilidades de que las RCEI fueran inferiores al umbral eran bajas.	

Tabla 4. Resumen de los resultados más relevantes de los estudios incluidos (continuación)			
Estudio	Resultados clínicos (EFECTOS)	Costes	Valores Coste-Efecto
Tappenden et al. 2007 (9)	Bevacizumab + IFL : 1,98 AVG y 1,44 AVAC IFL: 1,57 y 1,13 AVAC	Bevacizumab + IFL : 43.140 £ IFL: 23.779 £	El coste incremental de añadir bevacizumab fue de 46.853 £ por AVG y 62.85 £ por AVAC.
Casado et al. 2007 (86)	La eficacia considerada de IFL con bevacizumab fue de 20,3 meses frente a 19,5 meses con FOLFOX. La tasa de respuesta sin embargo fue inferior con IFL y bevacizumab (44,8) frente a FOLFOX (45,0).	El coste por paciente fue de: 24.789 euros IFL+bevacizumab 14.848 euros FOLFOX El análisis de impacto presupuestario estimó partiendo de 8.983 pacientes susceptibles de ser tratados, unas cifras de coste total anual con el uso habitual de 143,9 millones de euros que podría disminuir a 123,4 millones de euros si se sustituyeran los regímenes terapéuticos con bevacizumab por FOLFOX. En el análisis de sensibilidad el ahorro para el SNS osciló entre 15,6 millones y 31,4 millones de euros anuales en función del número de pacientes a tratar, la duración promedio de tratamiento y el precio de irinotecán.	Coste por AVG de IFL + bevacizumab frente a FOLFOX 62.790 € En el caso de la tasa de respuesta la terapia con FOLFOX es dominante pues obtuvo mejor respuesta a menor coste.
Meads et al. 2008 (73)	La calidad de vida considerada fue: FOLFOX: 1,026 AVAC Cetuximab + FOLFOX:1,163 AVAC FOLFIRI: 1,255 AVAC Cetuximab + FOLFIRI: 1,410 AVAC	El coste estimado para cada alternativa fue: FOLFOX: 20.967 £ Cetuximab + FOLFOX: 40.526 £ FOLFIRI: 25.942 £ Cetuximab + FOLFIRI: 45.203 £	Las ganancias de AVAC al añadir cetuximab a FOLFOX y a FOLFIRI fueron de 0,137 AVAC y 0,155 AVAC respectivamente. Las ratios incrementales fueron de 124.264 £ por AVAC para cetuximab más FOLFIRI y 142.766 £ por AVAC para cetuximab más FOLFOX.

Evaluación crítica de la documentación aportada por la industria

La información proporcionada por la industria consiste en una serie de artículos publicados en revistas científicas, archivos en MS Excel con cálculos de costes y documentos complementarios. Alguno de los artículos proporcionados ya habían sido identificados y seleccionados en la fase de revisión sistemática.

No se ha aportado ninguna evaluación económica que compare la administración de terapia biológica asociada a quimioterapia frente a sólo quimioterapia basada en fluoropirimidinas con irinotecán y/o oxaliplatino.

Bevacizumab

Roche Farma S.A. remitió un documento titulado "Coste del tratamiento del cáncer colorrectal metastásico". Se trata de un documento que presenta información económica de bevacizumab frente a panitumumab y cetuximab. La mayor parte de la información reflejada proviene del artículo de Vietez *et al.* (87), aportado también por la industria, publicado en el primer número de 2011 de la Revista Española de Economía de la Salud (no disponible públicamente en la web de la revista a julio de 2011). En el documento antes citado no se especifican algunos detalles de importancia para la comprobación de los cálculos realizados pero dado que en el citado artículo en el que se basa sí aparecen especificados, los comentarios se centrarán en este último estudio.

El estudio de Vietez *et al.* (87) consiste en un análisis comparativo de costes, que utiliza únicamente costes directos sanitarios para el tratamiento en primera línea del CCRm, financiado mediante una beca sin restricciones de Roche Farma. Se comparó el tratamiento durante 6 meses de los pacientes con bevacizumab frente a cetuximab desde la perspectiva hospitalaria. No se trata de una evaluación económica completa, sino que se limita a comparar los costes de ambas terapias sin tener en consideración las posibles diferencias de eficacia de los distintos tratamientos.

Cetuximab

La evaluación económica aportada por Merck SL. consta de dos archivos de MS Excel y un documento denominado "Determinación del estado mutacional del gen KRAS en pacientes con cáncer colorrectal metastásico: revisión de evidencia científica y análisis económico para el Servicio Andaluz de Salud". Este documento, además de abordar la eficacia del medicamento y el valor terapéutico de la determinación de KRAS, incluye las implicaciones económicas del CCR, un análisis coste-efectividad y una estimación del impacto presupuestario.

En este último apartado se presentaron los resultados de la evaluación económica realizada desde la perspectiva del sistema sanitario público, con información específica del sistema sanitario andaluz.

1. Se comparó bevacizumab asociado a XELOX frente a cetuximab asociado a FOLFIRI en primera línea. No se realizó comparación con panitumumab. Tampoco se incluyó en el modelo la comparación con los distintos regímenes de quimioterapia. Se ha considerado una duración promedio de tratamiento de 24 semanas. En el análisis se asume que no se optimiza el contenido de los viales.

Se realizó un análisis del coste por NNT para conseguir una respuesta terapéutica, comparando bevacizumab asociado a XELOX frente a cetuximab asociado a FOLFIRI. El NNT de bevacizumab asociado a XELOX se calculó como el inverso de la TR del grupo de

tratamiento con bevacizumab asociado a XELOX. El NNT de cetuximab asociado a FOLFIRI se determinó como el inverso de la TR de cetuximab asociado a FOLFIRI. Estos cálculos no fueron adecuados, ya que el NNT es el inverso de la reducción del riesgo absoluto. Además, en el primer caso, no existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento bevacizumab asociado a XELOX y XELOX, por tanto en este caso no es correcto realizar el cálculo del NNT. En el caso de cetuximab asociado a FOLFIRI frente a FOLFIRI, el NNT es de 6, mientras que en el documento se indicó un NNT de 1,69.

Además, se realizó un análisis del coste por NNT considerando la variable SG, comparando bevacizumab asociado a XELOX frente a cetuximab asociado a FOLFIRI. En ambos casos el NNT se calculó como el inverso de la mediana de la SG en el grupo de tratamiento con el anticuerpo monoclonal asociado a quimioterapia, lo que no es metodológicamente correcto.

2. Por otra parte, se establecieron dos escenarios:

- En ausencia de prueba de determinación de KRAS, se asume que todos los pacientes se asignan a bevacizumab asociado a XELOX.
- En el escenario con prueba de determinación de KRAS, los pacientes con KRAS nativo son tratados con cetuximab asociado FOLFIRI, mientras que los que presentan mutación reciben XELOX combinado con bevacizumab. En este caso se consideró el coste de la determinación del estado mutacional KRAS. Se calculó el NNT como el inverso de la media ponderada de las TR de los pacientes tratados con cada anticuerpo monoclonal.

Los costes calculados por el laboratorio tanto para obtener una respuesta terapéutica (respuesta completa o parcial) como para conseguir un mes adicional de SG en primera línea de tratamiento no fueron correctos debido a que han sido determinados a partir de los valores de NNT previamente indicados. Además el laboratorio utilizó para obtener los costes, la combinación de bevacizumab con XELOX, siendo XELOX un esquema más caro que FOLFOX, y por tanto, la comparación de costes es más beneficiosa para cetuximab.

Panitumumab

Amgen S.A. aportó el documento titulado “El valor de panitumumab”, que presenta información económica de panitumumab frente a cetuximab. La industria realizó un estudio comparativo de los costes de tratamiento de panitumumab y cetuximab en la indicación común aprobada para los pacientes con CCRm (tratamiento en monoterapia). Contemplaba tres análisis. El primero ponía de manifiesto el menor tiempo preciso para la administración de panitumumab respecto a cetuximab, como consecuencia de la no necesidad de premedicación y de un menor número de infusiones, que estimaba en una reducción del 75,6% del tiempo de hospital de día necesario para el tratamiento durante 20 semanas.

En un segundo análisis, con utilización óptima de los viales, se estimó una reducción del coste por paciente de panitumumab respecto a cetuximab del 7%. Si, además, se consideraba el coste de la administración, la reducción era del 14% (2.864 € por paciente y considerando una duración de tratamiento de 20 semanas). En un análisis sin utilización del sobrante de los viales se estimó una reducción del coste por paciente de panitumumab respecto a cetuximab del 18% y si se incluían los costes de administración, el ahorro era de un 23% (5.285 € por paciente y considerando una duración de tratamiento de 20 semanas). Este análisis estaba basado en el artículo de Arocho *et al.* (88) en el que se consideró un paciente con talla 1,66 m y peso 66 kg y que no existían diferencias en la eficacia entre ambos fármacos para el tratamiento en monoterapia en pacientes refractarios a quimioterapia habitual. Estas asunciones fueron discutidas en una carta al director de *PharmacoEconomics – Spanish Research Articles* (89) donde se hacía hincapié en este hecho, carta que fue respondida por los

autores del artículo reafirmando en sus planteamientos. El documento hacía referencia a la eficacia de ambos anticuerpos monoclonales comparados cetuximab y panitumumab afirmando que, en ese momento no se disponía de datos de estudios comparativos que permitieran establecer diferencias entre la eficacia de ambos anticuerpos.

El tercer análisis consistió en un cálculo de los costes en función de distintos valores de peso, altura y superficie corporal, concluyendo que para pacientes de hasta 80 kg, el coste del tratamiento con panitumumab sería siempre menor que con cetuximab.

Evaluación económica basada en la revisión sistemática de eficacia de este informe y aplicada al SSPA

A partir de la revisión sistemática de eficacia de la parte 1, se han realizado estimaciones de ratios coste-eficacia en las opciones de anticuerpos monoclonales asociados a quimioterapia estándar en las que se han observado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en la SG o en la SLP:

- a) Bevacizumab asociado a XELOX frente a XELOX (Saltz) (20).
- b) Cetuximab asociado a FOLFIRI frente a FOLFIRI (CRYSTAL) (27).
- c) Cetuximab asociado a FOLFOX-4 frente a FOLFOX-4 (OPUS) (28).
- d) Panitumumab asociado a FOLFOX-4 frente a FOLFOX-4 (PRIME) (24,30,31).

En los pacientes tratados con cetuximab asociado a FOLFIRI frente a FOLFIRI se han observado diferencias estadísticamente significativas en la SG, al igual que en los subgrupos de pacientes con ECOG 0 y 1 tratados con panitumumab asociado a FOLFOX-4 frente a FOLFOX-4. Por otra parte, se ha realizado un análisis económico con la variable de resultado SLP, en los casos en los que se han observado diferencias estadísticamente significativas entre las alternativas (ECAs de Saltz, CRYSTAL, OPUS y PRIME).

Asunciones de las evaluaciones

En todas las evaluaciones económicas, el punto de vista del análisis fue el del sistema público de salud, considerando únicamente los costes directos farmacológicos. No se han considerado los costes de la determinación del estado mutacional KRAS, debido a que en la práctica clínica se determina en todos los pacientes con CCRm. Para simplificar el análisis se aportó únicamente el coste incremental, es decir, la diferencia de coste que representa el uso del anticuerpo monoclonal, puesto que se asocia a la misma quimioterapia en ambos grupos de tratamiento.

Se asume que la dosis total se mantiene a lo largo del tratamiento.

La ratio coste-eficacia incremental (RCEI) se calculó dividiendo el coste incremental de las alternativas entre la diferencia incremental de la eficacia en la variable considerada.

Coste por año de vida ganado con cetuximab

La primera evaluación analizó la relación coste-eficacia del uso de cetuximab asociado a FOLFIRI frente a FOLFIRI (27) mediante un análisis incremental determinístico basado en los datos de SG presentados en la parte 1 del presente informe.

En pacientes KRAS nativo, la mediana de SG fue de 23,5 meses para el grupo de cetuximab asociado a FOLFIRI frente a 20 meses para FOLFIRI (HR=0,80; p=0,0093). Por tanto, la SG se incrementa en 3,5 meses al añadir el anticuerpo monoclonal a la quimioterapia con FOLFIRI.

El cálculo del coste por paciente se realizó considerando un paciente de 1,70 m². Con base en la mediana de SLP en el grupo de intervención del estudio CRYSTAL (27), la duración del tratamiento considerada fue de 10 meses (40 semanas). Tanto los valores de superficie corporal como de la duración de tratamiento se modificaron para los análisis de sensibilidad.

Para esta primera evaluación, se han realizado cuatro análisis de sensibilidad univariantes determinísticos:

- Considerando que el coste del tratamiento por paciente con cetuximab podría disminuir un 25%.
- Basándose en los datos de los intervalos de confianza al 95% de SG aportados por el estudio CRYSTAL, con dos escenarios hipotéticos, mejor-peor.
- Modificando el parámetro de superficie corporal a 1,6 y 1,8 m².
- Variando el número semanas de tratamiento con cetuximab de 40 a 32 (mediana de la SLP en el grupo de control del ECA CRYSTAL).

Caso base

El análisis del caso base se basó en la comparación del tratamiento con FOLFIRI (alternativa 1) frente cetuximab asociado FOLFIRI (alternativa 2). El cálculo del coste farmacológico del tratamiento de cetuximab asociado a FOLFIRI se basó en el precio del anticuerpo monoclonal (PVL+IVA) y en la administración durante 10 meses (40 semanas) a un paciente de 1,7 m². La Tabla 5 ofrece el detalle del cálculo realizado. Se aportaron las cifras de coste tanto sin reutilización de viales, como con optimización de los mismos.

Tabla 5. Coste farmacológico de la alternativa cetuximab asociado a FOLFIRI	
PVL (2011) + IVA	Vial de 20 mL IV (5 mg/mL): 199,99 € (100 mg cetuximab)
Dosis en mg	Dosis inicial (semana 1): 400mg/m ² IV (680 mg): → 1.399,94 €* ó 1.359,95 €*
Paciente 1,7 m²	Dosis semanal posterior (semanas 2 a 40): 250 mg/m ² IV: (425 mg): → 999,96 €** ó 849,97 €*
Semanas	40
Coste total por paciente	40.397,98 €*** ó 34.508,27 €*
*Semana 1: 7 viales de 20mL(100 mg/vial) para la dosis de inducción sin reutilización de viales.	
**Resto 39 semanas: 5 viales para cada dosis de mantenimiento sin reutilización de viales.	
***Sin reutilización de viales. ♣ Con optimización de viales.	

Como para el caso base, la eficacia incremental fue de 3,5 meses (0,29 años) y el coste incremental de 40.397,98 € sin reutilización de viales y 34.508,27 € con optimización de los mismos, se calculó el coste incremental por AVG que, bajo las asunciones propuestas, fue de 138.507,36 € por AVG sin reutilización de viales y de 118.314,08 € por AVG con optimización de los viales (Tabla 6).

Tabla 6. Resultados del coste-eficacia incremental: caso base				
Alternativas	SG en meses	Coste incremental	Eficacia incremental	RCEI €/AVG
1. FOLFIRI	20,0			
2. Cetuximab con FOLFIRI	23,5	40.397,98 €* ó 34.508,27 €*	3,5 meses	138.507,36 €* ó 118.314,08 €*
* Sin reutilización de viales. ♣ Con optimización de viales.				

Análisis de sensibilidad

A continuación, se presentan los cuatro análisis de sensibilidad determinísticos y univariantes realizados sobre los valores de los parámetros considerados para el cálculo del caso base.

1. En primer lugar, en el caso de una posible negociación de precios con el laboratorio, se realizó una estimación del RCEI suponiendo una reducción del 25% del precio de cetuximab. El coste incremental disminuiría a 30.298,49 € y la estimación de la RCEI sería de 103.880,52 € por AVG, valor que también supera el umbral de eficiencia (Tabla 7).

Por otra parte, considerando como referencia un umbral de eficiencia de 30.000 € por AVG, se calculó que, para situarse en este umbral, el coste incremental de la terapia con cetuximab asociado a FOLFIRI frente a FOLFIRI debería ser 8.750 €, lo que significaría que el coste del tratamiento semanal con cetuximab sería unos 218,75 € (Tabla 7).

2. En segundo lugar, se realizó un análisis de sensibilidad teniendo en cuenta el intervalo de confianza del 95% de la mediana de la SG para FOLFIRI (17,4-21,7) y para cetuximab asociado a FOLFIRI (21,2-26,3) (27):

2.A. El mejor escenario hipotético posible para el anticuerpo monoclonal sería considerando el valor mayor de SG del IC 95% con cetuximab (26,3 meses) y el menor de SG del IC 95% con FOLFIRI (17,4 meses) (27). Este escenario tendría una ganancia hipotética de 8,9 meses, que a un coste incremental de 40.397,98 € significaría una RCEI de 54.496,19 € por AVG (Tabla 7), valor superior al umbral de eficiencia.

2.B. El peor escenario hipotético presentaría una pérdida de 0,5 meses en la SG al emplear cetuximab asociado a FOLFIRI frente a FOLFIRI, con lo cual la opción con el anticuerpo pasaría a ser dominada, puesto que obtendría peor eficacia a un coste superior (Tabla 7).

3. En tercer lugar se realizó un análisis de sensibilidad modificando los valores de superficie corporal. En el caso base se había considerado un valor de 1,7 m² y para este análisis se emplearon los valores de 1,6 y 1,8 m². Los valores que se obtuvieron en ambos casos fueron 111.765,84 € por AVG y 139.193.04 € por AVG respectivamente.

4. En cuarto lugar, se llevó a cabo una estimación del valor del RCEI teniendo en cuenta un número inferior de administraciones al considerado, 32 semanas en vez de 40 semanas. El coste incremental fue de 32.398,38 € y la RCEI de 111.080,16 € por AVG.

La Tabla 7 resume los resultados del caso base y los cuatro análisis de sensibilidad realizados que permiten comprobar la estabilidad del resultado base en función de los cambios en valores de los parámetros.

Tabla 7. Resumen de resultados caso base y análisis de sensibilidad realizados para cetuximab asociado a FOLFIRI frente a FOLFIRI					
		Cetuximab + FOLFIRI	FOLFIRI	Incremento	RCEI €/AVG
CASO BASE	Coste			40.397,98 €	138.507,36
	Eficacia SG	23,5 meses	20 meses	0,29 AVG	
	Coste			34.508,27* €	118.314,08*
	Eficacia SG	23,5 meses	20 meses	0,29 AVG	
Análisis de sensibilidad: Costes 25%					
Mejor	Coste			30.298,49 €	103.880,52
	Eficacia SG	23,5 meses	20 meses	0,29 AVG	
Umbral	Coste			8.750 €	30.000
	Eficacia SG	23,5 meses	20 meses	0,29 AVG	
Análisis de sensibilidad: SG					
Mejor	Coste			40.397,98 €	54.469,19
	Eficacia SG	26,3 meses	17,4 meses	0,74 AVG	
Peor	Coste			40.398,38 €	Dominada
	Eficacia SG	21,2 meses	21,7 meses	-0,42 AVG	
Análisis de sensibilidad: Superficie corporal					
1,6 m²	Coste			32.598,37 €	111.765,84
	Eficacia SG	23,5 meses	20 meses	0,29 AVG	
1,8 m²	Coste			40.597,97 €	139.193,04
	Eficacia SG	23,5 meses	20 meses	0,29 AVG	
Análisis de sensibilidad: Semanas de tratamiento					
32	Coste			32.398,38 €	111.080,16
	Eficacia SG	23,5 meses	20 meses	0,29 AVG	
♣ Con optimización de viales.					

Coste por año de vida ganado con panitumumab

La segunda evaluación realizada de coste por AVG se basó en los datos del ECA PRIME (30). Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre panitumumab asociado a FOLFOX-4 frente a FOLFIRI para los pacientes KRAS nativo con ECOG 0 y 1. La SG fue de 25,8 meses para el grupo con panitumumab asociado a FOLFOX-4 y de 20,7 meses para el grupo con FOLFIRI.

Caso base

Se ha considerado un paciente de 70 kilogramos. Con base en la SLP del grupo de intervención (10 meses: 40 semanas) y considerando que se administra panitumumab cada dos semanas, el número de ciclos fue de 20. El cálculo del coste incremental de panitumumab se presenta en la Tabla 8.

Tabla 8. Coste farmacológico de la alternativa panitumumab asociado a FOLFOX-4	
PVL (2011) + IVA	20mg/mL, VIAL 5mL: 416,13 € (100 mg panitumumab) 20mg/mL, VIAL 20 mL: 1.664 € (400 mg panitumumab)
Dosis en mg.	420 mg → 2.080,13 €* ó 1.747,23 €*
Ciclos	20
Coste total por paciente	41.602,60 €* ó 34.944,52 €*
*Sin reutilización de viales. ♣Con optimización de viales.	

Para el caso base, la eficacia incremental fue de 5,1 meses (0,425 años) y el coste incremental de 41.602,60 € sin reutilización de viales y 34.944,52 € con optimización de los mismos. El coste incremental por AVG bajo las asunciones propuestas fue de 97.888,47 € por AVG sin reutilización de viales y de 82.222,40 € por AVG con optimización de los viales (Tabla 9).

Tabla 9. Resultados del coste-eficacia incremental: caso base				
Alternativas	SG en meses	Coste incremental	Eficacia incremental	RCEI €/AVG
1. FOLFOX-4	20,7			
2. Panitumumab con FOLFOX-4	25,8	41.602,60 € 34.944,52 €*	5,1 meses	97.888,47 € 82.222,40 €*
*Sin reutilización de viales. ♣Con optimización de viales.				

Análisis de sensibilidad

Al igual que en la primera evaluación, se han realizado análisis de sensibilidad univariantes determinísticos:

- Considerando que el coste del tratamiento por paciente con panitumumab podría disminuir un 25%.
- Basándose en los datos de los intervalos de confianza al 95% de SG aportados por el estudio PRIME, con dos escenarios hipotéticos, mejor-peor.
- Modificando el parámetro de peso del paciente considerado a 65 y 75 kg.
- Considerando un número inferior de administraciones, 32 semanas de tratamiento con panitumumab en vez de 40 semanas.

1. Basado en una hipotética negociación de precios con el laboratorio, se realizó una estimación de la RCEI suponiendo una reducción del 25% del precio de panitumumab. El coste incremental disminuiría a 31.201,95 € y la estimación de la RCEI sería de 73.416,35 € por AVG, valor que también supera el umbral de eficiencia (Tabla 10).

Por otra parte, considerando como referencia un umbral de eficiencia de 30.000 € por AVG, se calculó que, para encontrarse en dicho umbral, el coste incremental de la terapia con panitumumab asociado a FOLFOX-4 frente a FOLFOX-4 debería ser 12.750 € para considerarse eficiente, lo que significaría que el coste del tratamiento por ciclo con panitumumab sería unos 637,5 € (Tabla 10).

2. En segundo lugar, se realizó un análisis de sensibilidad teniendo en cuenta el intervalo de confianza del 95% de la mediana de la SG para FOLFOX-4 (18,2-23,2 meses) y para panitumumab asociado a FOLFOX-4 (21,7-25,8 meses) teniendo en cuenta que este último valor es la cifra de la mediana puesto que no se dispone del límite superior del intervalo.

2.A. El mejor escenario hipotético posible para el anticuerpo monoclonal sería considerando el valor mayor de SG del IC 95% con panitumumab (25,8 meses) y el menor de SG del IC 95% con FOLFOX-4 (18,2 meses). Este escenario tendría una ganancia hipotética de 7,6 meses, que a un coste incremental de 41.602,60 € significaría una RCEI de 66.035,87 € por AVG (Tabla 10), valor superior al umbral de eficiencia.

2.B. El peor escenario hipotético presentaría una pérdida de 1,5 meses en la SG al emplear la opción de FOLFOX-4 frente a la panitumumab con FOLFOX-4, con lo cual esta opción pasaría a ser dominada, puesto que se obtendría peor eficacia a un coste superior (Tabla 10).

3. En tercer lugar se realizó un análisis de sensibilidad modificando el valor del peso considerado para el paciente. En el caso base se había considerado un valor de 70 kg. y para este análisis se emplearon los valores de 65 y 75 kg.

Para un paciente de 65 kilogramos se necesitaría una dosis de 390 mg (1 vial de 400), con lo cual la cifra de RCEI sería 78.305,88 € sin optimización. Para un paciente de del mismo número de viales que el caso base y, por tanto, la misma cifra de coste incremental y de la RCEI.

4. En cuarto lugar, se llevó a cabo una estimación del valor del RCEI teniendo en cuenta un número inferior de administraciones al considerado, 32 semanas (16 ciclos) en vez de 40 semanas (20 ciclos). El coste incremental fue de 33.828,08 € y la RCEI de 78.310,78 € por AVG.

Tabla 10. Resumen de resultados caso base y análisis de sensibilidad realizados para panitumumab asociado a FOLFOX-4 frente a FOLFOX-					
		Panitumumab + FOLFOX-4	FOLFOX-4	Incremento	RCEI €/AVG
CASO BASE	Coste			41.602,60 €	97.888,47
	Eficacia SG	25,8 meses	20,7 meses	0,425 AVG	
	Coste			34.944,52 €	82.222,40♣
	Eficacia SG	25,8 meses	20,7 meses	0,425 AVG	
Análisis de sensibilidad: Costes 25%					
Mejor	Coste			31.201,95 €	73.416,35
	Eficacia SG	23,5 meses	20 meses	0,425 AVG	
Umbral	Coste			12.750 €	30.000
	Eficacia SG	23,5 meses	20 meses	0,425 AVG	
Análisis de sensibilidad: SG					
Mejor	Coste			41.602,60 €	66.035,87
	Eficacia SG	25,8 meses	18,2 meses	0,63v AVG	
Peor	Coste			41.602,60 €	Dominada
	Eficacia SG	21,7 meses	23,2 meses	-0,125 AVG	
Análisis de sensibilidad: Peso del paciente					
65 kg.	Coste			33.280,00 €	78.305,88
	Eficacia SG	25,8 meses	20,7 meses	0,425 AVG	
75 kg.	Coste			41.602,60 €	97.888,47
	Eficacia SG	25,8 meses	20,7 meses	0,425 AVG	
Análisis de sensibilidad: Número ciclos					
16	Coste			33.282,08 €	78.310,78
	Eficacia SG	25,8 meses	20,7 meses	0,425 AVG	
♣ Con optimización de viales.					

Coste por año libre de progresión

En la tercera evaluación económica se analizó la relación coste-eficacia del uso de los anticuerpos monoclonales asociados a quimioterapia frente a la quimioterapia mediante un análisis incremental determinístico basado en los datos de SLP presentados en la parte 1 de este informe. Se ha aportado únicamente el coste incremental, es decir, la diferencia de coste que representaba el uso del anticuerpo monoclonal, ya que se asocia a la misma quimioterapia en ambos grupos de tratamiento. La RCEI en estos casos se ha referido al coste por año libre de progresión (ALP).

1. Coste por ALP con bevacizumab asociado a quimioterapia.

Se realizó un análisis económico de la comparación bevacizumab asociado a XELOX frente a XELOX basado en los resultados de SLP del ECA de Saltz *et al.* (20) (9,3 frente a 7,4 meses, respectivamente). No se realizó ningún análisis económico con los datos de bevacizumab asociado a FOLFOX-4 frente a FOLFOX-4 basándose en la SLP debido a que no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento.

En el análisis sólo se han considerado los costes del medicamento para el cálculo del coste incremental. Se ha supuesto un paciente de 70 kg. El número de ciclos considerado fue de 12, ya que bevacizumab se administró el día 1 de cada ciclo de tres semanas y la SLP del grupo intervención del ECA fue de 36 semanas. Se presentan los datos sin reutilización de viales y con optimización de los mismos (Tabla 11).

Tabla 11. Coste farmacológico de la alternativa bevacizumab asociado a XELOX	
PVL(2011) + IVA	25 mg/mL, vial 4 mL: 355,38 € (100 mg bevacizumab) 25 mg/mL, vial 16 mL: 1.323,80 € (400 mg bevacizumab)
Dosis en 7,5 mg/kg	525 mg → 2.034,56 €* ó 1.768,02 €*
Ciclos	12 ciclos
Coste total por paciente	24.414,72 €* ó 21.216,24 €*
*Sin reutilización de viales. *Con optimización de viales.	

La ratio coste-eficacia incremental resultante para bevacizumab fue de 154.198,23 € por ALP sin reutilización de viales o 133.997,31 € por ALP con optimización de los mismos (Tabla 12).

Tabla 12. Resultados del coste-eficacia incremental				
Alternativas	SLP en meses	Coste incremental	Eficacia incremental	RCEI €/ALP
1.XELOX	7,4			
2. Bevacizumab con XELOX	9,3	24.414,72 €* ó 21.216,24€*	1,9 meses	154.198,23* ó 133.997,31*
*Sin reutilización de viales. *Con optimización de viales.				

2. Coste por ALP con cetuximab asociado a FOLFIRI

Se realizó un análisis económico de la comparación cetuximab asociado a FOLFIRI frente a FOLFIRI a partir de los datos de SLP del estudio CRYSTAL (27) (9,9 frente a 8,4 meses, respectivamente). Los supuestos sobre superficie corporal y número de ciclos para este caso fueron los mismos que en la primera evaluación económica de coste por AVG del caso base. El cálculo del coste incremental fue el mismo que en la evaluación económica primera descrito en la Tabla 5.

La eficacia incremental es de 1,5 meses en términos de SLP (0,125 años), por tanto la ratio coste-eficacia incremental ascendió a 323.183,84 € por ALP o 276.066,20 € por ALP con optimización de viales (Tabla 13).

Tabla 13. Resultados del coste-eficacia incremental				
Alternativas	SLP en meses	Coste incremental	Eficacia incremental	RCEI €/ALP
1. FOLFIRI	8,4			
2. Cetuximab con FOLFIRI	9,9	40.397,98 €* ó 34.508,27€*	1,5 meses	323.183,84* ó 276.066,20*

*Sin reutilización de viales. *Con optimización de viales.

3. Coste por ALP con cetuximab asociado a FOLFOX-4

Se ha realizado un análisis económico de la comparación de cetuximab asociado a FOLFOX-4 frente a FOLFOX-4, considerando los datos de la variable de resultado SLP del estudio OPUS (28) (8,3 frente 7,2 meses, respectivamente). De nuevo los supuestos fueron los mismos a los considerados en el caso base de la primera evaluación económica y el cálculo del coste incremental también fue el mismo.

Con esos datos la ratio ascendió a 441.025,98 € por ALP o 376.727,84 € por ALP con optimización de viales (Tabla 14).

Tabla 14. Resultados del coste-eficacia incremental				
Alternativas	SLP en meses	Coste incremental	Eficacia incremental	RCEI €/ALP
1. FOLFOX-4	7,2			
2. Cetuximab con FOLFOX-4	8,3	40.397,98 €* ó 34.508,27 €*	1,1 meses	441.025,98* ó 376.727,84*

*Sin reutilización de viales. *Con optimización de viales.

4. Coste por ALP con panitumumab asociado a FOLFOX-4

Se ha realizado un análisis económico de la comparación de panitumumab asociado a FOLFOX-4 frente a FOLFOX-4 con los datos de SLP del ECA PRIME (31) (10,0 frente a 8,6 meses, respectivamente).

Con los datos de costes antes descritos en la Tabla 8 se ha calculado el RCEI para esta comparación que fue de 356.797,60 € por ALP sin reutilización de viales y 299.695,72 € por ALP con optimización de los mismos (Tabla 15).

Tabla 15. Resultados del coste-eficacia incremental				
Alternativas	Eficacia: SLP en meses	Coste incremental	Eficacia incremental	RCEI €/ALP
1. FOLFOX-4	10,0			
2. Panitumumab con FOLFOX-4	8,6	41.602,60 €* ó 34.944,52 €*	1,4 meses	356.797,60* ó 299.695,72*

*Sin reutilización de viales. *Con optimización de viales.

Impacto presupuestario en primera línea de tratamiento

El análisis de impacto presupuestario consiste en la estimación cuantitativa de la alteración prevista en el gasto sanitario por la modificación en la atención de una patología o grupo de pacientes concretos con la introducción o eliminación de una intervención sanitaria. Su función principal consiste en proporcionar al decisor una estimación de la alteración en los costes de la atención sanitaria.

Para calcular el impacto presupuestario para el SSPA de la utilización de anticuerpos monoclonales en pacientes con CCRm en primera línea de tratamiento, en primer lugar se estimó el número de pacientes susceptibles de recibir tratamiento. Partiendo de la población total de Andalucía para el año 2011 (8.248.458 habitantes - 4.079.018 hombres y 4.169.440 mujeres -, según datos del Instituto de Estadística de Andalucía) y considerando una incidencia de CCR de 60,4 casos por 100.000 en hombres y de 34,1 por 100.000 en mujeres (2), el número de casos incidentes totales con CCR en Andalucía ascendería a 3.886. De éstos, se estima que un 35% (86) serían casos de CCRm (1.360 pacientes), aunque sólo serían susceptibles de tratamiento con quimioterapia basada en fluoropirimidinas asociada a oxaliplatino y/o irinotecán en primera línea un 85% de los mismos (71), con lo cual el total de pacientes sería de 1.156. Además, en los pacientes con CCRm, la incidencia de mutaciones del gen KRAS es de aproximadamente el 40% (71). Se asume que todos los pacientes reciben tratamiento y que la dosis total se mantiene.

Basándose en los datos anteriores y considerando que sólo los pacientes KRAS mutados serían tratados con bevacizumab asociado a quimioterapia, 462 pacientes serían tratados con este anticuerpo monoclonal. El 60% restante de pacientes KRAS nativo (694 pacientes) serían tratados en primera línea con cetuximab asociado a quimioterapia o bien con panitumumab asociado a quimioterapia.

Bajo estas suposiciones y asumiendo que no se reutilizan los viales, los resultados obtenidos para el SSPA fueron:

- Con base en los cálculos de coste incremental para bevacizumab asociado a quimioterapia por paciente tratado (24.414,72 €), para un año el coste farmacológico de tratar con bevacizumab hasta la progresión ascendería a 11.279.600,64 €
- Con los datos de coste incremental de cetuximab asociado a quimioterapia (40.397,98 €), el coste anual farmacológico de tratar hasta la progresión a los pacientes KRAS nativo sería 28.018.536,34 €, mientras que tratar a los mismos pacientes con panitumumab asociado a quimioterapia alcanzaría la cifra de 28.854.015,96 €

Así pues, el coste de tratar a todos los pacientes susceptibles con anticuerpos monoclonales en primera línea ascendería a 39.298.137 € en la opción con bevacizumab en pacientes KRAS mutado y cetuximab en pacientes KRAS nativo. En la opción con bevacizumab en pacientes KRAS mutado y panitumumab en pacientes KRAS nativo, el coste sería de 40.133.617 € sin reutilización de viales (Tabla 16).

Tabla 16. Resultados del impacto presupuestario			
	Bevacizumab	Cetuximab	Panitumumab
Coste incremental	24.414,72 €* ó 21.216,24 €*†	40.397,98 €* ó 34.508,27 €*†	41.602,60 €* ó 34.944,52 €*†
Coste de paciente tratados	11.279.600,64 €* ó 9.801.902,88 €*†	28.018.536,34 €* ó 23.933.652,55 €*†	28.854.015,96 €* ó 24.236.219,32 €*†
TOTAL	Entre 39.298.137 €* y 40.133.617 €* ó entre 33.735.555 €* y 34.038.122 €*†		
*Sin reutilización de viales. †Con optimización de viales.			

Se ha utilizado como referencia la cifra de gasto real en farmacia hospitalaria del Servicio Andaluz de Salud para 2008 (90) que ascendió a 536,76 millones de euros y su actualización a euros actuales utilizando la tasa de variación del IPC general (3,8%). Para tratar a 1.156 pacientes, bajo los supuestos propuestos sobre el porcentaje de pacientes tratados y considerando que no se ha tenido en cuenta el coste de administración, el gasto en anticuerpos monoclonales en primera línea para el tratamiento de pacientes con CCRm supondría, con respecto al gasto real en farmacia hospitalaria, un 7,32% en la opción bevacizumab y cetuximab y un 7,48% con bevacizumab y panitumumab en ambos casos sin reutilización de viales. Estas cifras serían del 6,29 y 6,34%, respectivamente, con optimización de viales.

Además, podría considerarse un escenario alternativo en el que se trataran los pacientes basándose sólo en la eficacia en términos de SG. En este caso se trataría únicamente a los pacientes KRAS nativo, ya que ni el tratamiento con bevacizumab ni con anti-EGFR es eficaz en los pacientes KRAS mutado. Por tanto el coste global de tratamiento para los 694 pacientes sería de 28.018.536,34 si se les administrara cetuximab y 28.854.015,96 si se les administrara panitumumab, en ambos casos sin reutilización de viales.

Conclusiones de eficacia, seguridad y eficiencia

Bevacizumab en primera línea de tratamiento de CCRm

- Bevacizumab asociado a IFL mejora la SG, SLP y TR sin modificar la calidad de vida, frente a la administración de IFL. Sin embargo, IFL no es un comparador adecuado y actualmente se encuentra en desuso.
- No se ha localizado ningún ECA en el que se compare de forma directa bevacizumab asociado a FOLFIRI vs. FOLFIRI en primera línea de tratamiento del CCRm.
- Cuando se evalúa bevacizumab asociado a XELOX/FOLFOX-4 frente a esta quimioterapia, sólo se observa una mayor eficacia en la SLP. Si se analizan los resultados por subgrupos, se observan diferencias significativas en la SLP únicamente en el subgrupo de pacientes aleatorizados a bevacizumab asociado a XELOX vs. XELOX.
- Cuando se evalúa bevacizumab asociado a XELOX/FOLFOX-4 frente a esta quimioterapia no se observa una mayor eficacia en términos de SG, ni TR.
- La asociación de bevacizumab a la quimioterapia no aumenta el riesgo de presentar un EA mortal, aunque aumenta el riesgo de EAs graves como eventos tromboticos arteriales, perforación gastrointestinal e hipertensión y además aumenta el riesgo de interrupción del tratamiento por EAs graves.
- Al no existir evidencia de una mejora en la SG de los pacientes tratados con bevacizumab asociado a la quimioterapia estándar, no es posible calcular un coste por AVAC o AVG.
- La ratio coste-eficacia calculada por ALP para bevacizumab asociado a XELOX supera entre cuatro y cinco veces el umbral normalmente aceptado para considerar una tecnología como eficiente. Aunque este umbral se tome como referencia, debe tenerse en cuenta que no es directamente aplicable a ALP.

Cetuximab en pacientes KRAS nativo, en primera línea de tratamiento de CCRm

- Cetuximab asociado a FOLFIRI aumenta la SG, la tasa de resección completa, la SLP y la TR.
- Cetuximab asociado a esquemas de quimioterapia basada en oxaliplatino aumenta la TR. No se observa una mayor eficacia en términos de SG.
- Según la quimioterapia basada en oxaliplatino asociada a cetuximab, los resultados obtenidos en la SLP son distintos. Cetuximab asociado a FOLFOX-4 aumenta la SLP, mientras que no se observa un aumento en esta variable en la asociación de cetuximab a XELOX o a OxMdG.
- No existe evidencia en relación a la calidad de vida.
- La administración de cetuximab conlleva un aumento de reacciones cutáneas, rash acneiforme, reacciones relacionadas con la administración, eritrodisestesia palmoplantar, rash, diarrea, hipomagnesemia e hipokalemia de grado 3/4.

- La ratio coste-eficacia calculada por AVG, para la única alternativa en la que se observan diferencias significativas en términos de SG entre los grupos de tratamiento (cetuximab asociado a FOLFIRI frente a FOLFIRI) supera entre cuatro y cinco veces el umbral normalmente aceptado para considerar una tecnología como eficiente.

Panitumumab en pacientes KRAS nativo, en primera línea de tratamiento de CCRm

- Panitumumab asociado a FOLFOX-4 mejora la SLP y la TR sin mejorar la SG, ni la tasa de resección completa, en los pacientes KRAS nativo. Sin embargo, la SG aumenta para el subgrupo de pacientes con ECOG 0/1.
- No se han localizado ECAs (publicados o en desarrollo) en primera línea de CCRm, en los que se compare de forma directa panitumumab asociado a quimioterapia basada en fluoropirimidinas con irinotecán vs. esta quimioterapia.
- No existe evidencia en relación a la calidad de vida.
- La administración de panitumumab aumenta la toxicidad cutánea, paroniquia, diarrea, hipokalemia e hipomagnesemia de grado 3/4.
- La ratio coste-eficacia calculada por AVG, para los pacientes KRAS nativo con ECOG 0 y 1 supera tres veces el umbral normalmente aceptado para considerar una tecnología como eficiente.

Asumiendo que el 85% de los pacientes con CCRm reciben tratamiento y que la dosis total se mantiene, el impacto presupuestario, para un año, con anticuerpos monoclonales en primera línea de CCRm supondría, respecto al gasto real en farmacia hospitalaria en el SSPA, un 7,32% en la opción bevacizumab y cetuximab y un 7,48% con bevacizumab y panitumumab, en ambos casos sin reutilización de viales (6,29 y 6,34%, respectivamente, con optimización de viales).

Referencias

- (1) Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893-917.
- (2) Ferlay J, Parkin DM, Steliarova Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer*. 2010;46(4):765-81.
- (3) La situación del cáncer en España. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2005 [Internet]; [citado 6 Jul 2010]. URL: <http://www.isciii.es/htdocs/pdf/cancer-msc.pdf> (Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5r1MN4GNY>).
- (4) Expósito J, Escalera de Andres C, Torró C, Domínguez C, Amo M, Bayo E. II Plan integral de oncología de Andalucía 2007-2012. [Internet]; [citado 2 Jun 2011]. URL: http://www.csalud.junta-andalucia.es/salud/export/sites/csalud/galerias/documentos/c_1_c_6_planes_estrategias/plan_oncologia/plan_oncologia_2007_12.pdf.
- (5) Garcia-Carbonero R, Gomez Espana MA, Casado SE, Alonso O, V, Cervantes RA, Gallego PJ, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of advanced colorectal cancer. *Clin Transl Oncol*. 2010;12(11):729-34.
- (6) Colon Cancer. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Versión 2. 2011. [Internet]; [citado 25 ene 2011]. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf. (Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5w00fK5br>).
- (7) Power DG, Kemeny NE. Chemotherapy for the conversion of unresectable colorectal cancer liver metastases to resection. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;79(3):251-64.
- (8) Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsri R, Schulick RD, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg*. 2002;235(6):759-66.
- (9) Tappenden P, Jones R, Paisley S, Carroll C. Systematic review and economic evaluation of bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Health Technol Assess*. 2007;11(12):1-128.
- (10) Ficha técnica Avastin®. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. [Internet]; [citado 29 nov 2010]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf. (Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5ubB5uYwB>).
- (11) Ficha técnica Erbitux®. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. [Internet]; [citado 10 ago 2011]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000558/WC500029119.pdf. (Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/60pc2RQI8>).
- (12) Ficha técnica Vectibix®. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. [Internet]; [citado 29 nov 2010]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000741/WC500047710.pdf. (Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5ubBaLiJY>).
- (13) Van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. *Ann Oncol*. 2010;21(5):v93-v97.

- (14) Ibrahim EM, Zekri JM, Bin Sadiq BM. Cetuximab-based therapy for metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of the effect of K-ras mutations. *Int J Colorectal Dis.* 2010;25(6):713-21.
- (15) Ibrahim EM, Abouelkhair KM. Clinical outcome of panitumumab for metastatic colorectal cancer with wild-type KRAS status: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Med Oncol.* 2011;1-8.
- (16) Methodology checklist 1: Systematic reviews and meta-analyses. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. [Internet]; [citado 28 sep 2010]. URL: <http://cys.bvsalud.org/lildbi/docsonline/1/7/171-sign50annexc.pdf>. (Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5t56ww0aD>).
- (17) Guía CASPe de Lectura Crítica de la Literatura para la evaluación de ensayos clínicos. [Internet]; [citado 28 oct 2008]. URL: <http://www.redcaspe.org/herramientas/lectura/11ensayo.pdf>. (Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5buEb9m6J>).
- (18) Guía CASPe de Lectura Crítica de la Literatura para la evaluación de estudios de cohortes. [Internet]; [citado 3 ene 2009]. URL: <http://www.redcaspe.org/herramientas/lectura/11cohortes.pdf>. (Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5dYgKE9rL>).
- (19) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2335-42.
- (20) Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2008;26(12):2013-9.
- (21) Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de BF, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(5):663-71.
- (22) Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009;360(14):1408-17.
- (23) Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet.* 2011; 377 (9783): 2103-14.
- (24) Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol.* 2010;28(31):4697-705.
- (25) Kabbinavar FF, Wallace JF, Holmgren E, Yi J, Cella D, Yost KJ, et al. Health-related quality of life impact of bevacizumab when combined with irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin or 5-fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *Oncologist.* 2008;13(9):1021-9.
- (26) Okines A, Puerto OD, Cunningham D, Chau I, Van CE, Saltz L, et al. Surgery with curative-intent in patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer First BEAT and the randomised phase-III NO16966 trial. *Br J Cancer.* 2009;101(7):1033-8.

- (27) Van Cutsem E, Köhne CH, Lang I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, Shchepotin I, Maurel J, Cunningham D. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first line treatment for metastatic colorectal cancer: Updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol.* 2011; 29 (15):2011-9.
- (28) Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, de BF, Schuch G, Zobel A, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol.* 2011; 22(7):1535-46.
- (29) Van Cutsem E, Bokemeyer C, Heeger S, Sartorius U, Rougier P, Kohne C. Outcome according to metastatic site in patients with KRAS wild-type tumors: Analysis from the CRYSTAL and OPUS studies. *J Clin Oncol.* 2011; 29: (suppl 4; abstr 472).
- (30) Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R L, Barugel M E, Humblet Y. Randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 compared with FOLFOX4 alone as first-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC): Results by Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS). [Internet]; [citado 10 ago 2011]. URL: http://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=102&abstractID=84145. (Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/60pRV9tdN>).
- (31) Douillard J, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R L, Barugel M E. Final results from PRIME: Randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 for first-line metastatic colorectal cancer (mCRC). [Internet]; [citado 10 ago 2011]. URL: http://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=102&abstractID=84543. (Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/60pRerCbN>).
- (32) Scientific discussion Avastin®. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. European Public Assessment Report. [Internet]; [citado 18 abr 2011]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000582/WC500029262.pdf. (Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5y263ABTn>).
- (33) Protocolo COIN. [Internet]; [citado 6 ago 2011]. URL: <http://www.ctu.mrc.ac.uk/plugins/StudyDisplay/protocols/COIN%20Protocol%20v5.1%20October%202009.pdf>. (Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5zHwALMzQ>).
- (34) Risk calculator. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. [Internet]; [citado 24 nov 2010]. URL: <http://www.sign.ac.uk/methodology/index.html>. (Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5uThlAmLX>).
- (35) Ranpura V, Hapani S, Wu S, Ranpura V, Hapani S, Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA.* 2011;305(5):487-94.
- (36) Galfrascoli E, Piva S, Cinquini M, Rossi A, La VN, Bramati A, et al. Risk/benefit profile of bevacizumab in metastatic colon cancer: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2010;43(4):286-294.
- (37) Kozloff M, Yood MU, Berlin J, Flynn PJ, Kabbinavar FF, Purdie DM, et al. Clinical outcomes associated with bevacizumab-containing treatment of metastatic colorectal cancer: the BRiTE observational cohort study. *Oncologist.* 2009;14(9):862-70.
- (38) Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, Kretzschmar A, Michael M, DiBartolomeo M, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann Oncol.* 2009;20(11):1842-7.
- (39) Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(1):60-5.

- (40) Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht JR, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol.* 2005;23(16):3697-705.
- (41) 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.* 2007;25(12):1539-44.
- (42) Tebbutt NC, Gebski V, Wilson K, Cummins M, Chua Y, Robinson B, et al. International randomized phase III study of capecitabine (Cap), bevacizumab (Bev), and mitomycin C (MMC) in first-line metastatic colorectal cancer (mCRC): Final results of the AGITG MAX trial. *J Clin Oncol.* 2009;27(15 suppl.1):4023.
- (43) Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(14):2311-9.
- (44) Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcborg JR, Tu D, Au H-J, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2040-8.
- (45) Wilke H, Glynne-Jones R, Thaler J, Adenis A, Preusser P, Aguilar EA, et al. Cetuximab plus irinotecan in heavily pretreated metastatic colorectal cancer progressing on irinotecan: MABEL Study. *J Clin Oncol.* 2008;26(33):5335-43.
- (46) Epidat 3.1. [Internet]; [citado 17 ene 2011]. URL: <http://dxsp.segas.es/ApliEdatos/Epidat/cas/>. (Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5vvnw7vEXR>).
- (47) Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(31):4706-13.
- (48) Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(13):1658-64.
- (49) Scientific discussion Avastin®. Procedure No.EMA/H/C/000582/II/0014. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. European Public Assessment Report. [Internet]; [citado 28 abr 2011]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000582/WC500029267.pdf. (Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5yHKbR3r2>).
- (50) Scientific discussion Erbitux®. Procedure No.EMA/H/C/000558/II/0020. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. European Public Assessment Report. [Internet]; [citado 28 abr 2011]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000558/WC500029117.pdf. (Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5yHL9rsL5>).
- (51) Scientific discussion Vectibix®. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. European Public Assessment Report. [Internet]; [citado 28 abr 2011]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000741/WC500047707.pdf. (Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5yHLP4UV3>).
- (52) Sargent DJ, Kohne CH, Sanoff HK et al. Pooled safety and efficacy analysis examining the effect of performance status on outcomes in nine first line treatment trials using individual data from patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27(12):1948-55.

- (53) Goldberg R, Sargent D, Morton R, Fuchs C et al. A randomised controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22(1):23-30.
- (54) Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol.* 2004;22(2):229-37.
- (55) Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, Giuliani F, Caruso M, Gebbia N, et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol.* 2005;23(22):4866-75.
- (56) Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M, et al. Randomized, Controlled Trial of Irinotecan Plus Infusional, Bolus, or Oral Fluoropyrimidines in First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Results From the BICC-C Study. *J Clin Oncol.* 2007;25(30):4779-86.
- (57) Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(14):2311-9.
- (58) Fuchs CS, Marshall J, Barrueco J. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: updated results from the BICC-C study. *J Clin Oncol* 2008;26(4):689-90.
- (59) Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM, Dong W, Sargent D, Hedrick E, et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). *J Clin Oncol.* 2008;26(33):5326-34.
- (60) Second-line combination chemotherapy with or without bevacizumab in treating patients with metastatic colorectal cancer who have received first-line chemotherapy and bevacizumab. *Clinicaltrials.gov.* NCT00720512. [Internet]; [citado 20 may 2011]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00720512>. (Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5yomhe3Bo>).
- (61) A Study of Avastin (Bevacizumab) Plus Crossover Fluoropyrimidine-Based Chemotherapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. [Internet]; [citado 02 Jun 2010]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00700102?term=NCT00700102&rank=1>. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/5z8cfPlxR>).
- (62) Tang PA, Bentzen SM, Chen EX, Siu LL. Surrogate end points for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 39 randomized controlled trials of first-line chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2007;25(29):4562-8.
- (63) Ribero D, Wang H, Donadon M, Zorzi D, Thomas MB, Eng C, et al. Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases. *Cancer.* 2007;110(12):2761-7.
- (64) Blazer DG, III, Kishi Y, Maru DM, Kopetz S, Chun YS, Overman MJ, et al. Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol.* 2008;26(33):5344-51.
- (65) Chun YS, Vauthey JN, Boonsirikamchai P, Maru DM, Kopetz S, Palavecino M, et al. Association of computed tomography morphologic criteria with pathologic response and survival in patients treated with bevacizumab for colorectal liver metastases. *JAMA.* 2009;302(21):2338-44.

- (66) Klinger M, Tamandl D, Eipeldauer S, Hacker S, Herberger B, Kaczirek K, et al. Bevacizumab improves pathological response of colorectal cancer liver metastases treated with XELOX/FOLFOX. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(8):2059-65.
- (67) Wagner AD, Arnold D, Grothey AA, Haerting J, Unverzagt S, Wagner AD, et al. Anti-angiogenic therapies for metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3):CD005392.
- (68) Loupakis F, Bria E, Vaccaro V, Cuppone F, Milella M, Carlini P, et al. Magnitude of benefit of the addition of bevacizumab to first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: meta-analysis of randomized clinical trials. *J Exp Clin Cancer Res*. 2010;29:58.
- (69) Welch S, Spithoff K, Rumble RB, Maroun J, Gastrointestinal Cancer Disease Site Group., Welch S, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for patients with advanced colorectal cancer: a systematic review. *Ann Oncol*. 2010;21(6):1152-62.
- (70) Coleman MP, Forman D, Bryant H, Butler J, Rachet B, Maringe C, et al. Cancer survival in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden, and the UK, 1995-2007 (the International Cancer Benchmarking Partnership): an analysis of population-based cancer registry data. *Lancet* 2011;377(9760):127-38.
- (71) Van Cutsem E, Dicato M, Arber N, Berlin J, Cervantes A, Ciardiello F, et al. Molecular markers and biological targeted therapies in metastatic colorectal cancer: expert opinion and recommendations derived from the 11th ESMO/World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2009. *Ann Oncol* 2010;21 (Suppl 6):vi1-10.
- (72) Folprecht G, Grothey A, Alberts S, Raab HR, Kohne CH. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol*. 2005;16(8):1311-9.
- (73) Meads C, Round J, Tubeuf S, Moore D. Cetuximab for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. Evidence Review Group Report commissioned by the NHS R&D Programme on behalf of NICE. [Internet]; [citado 02 jun 2011]. URL: <http://www.hta.ac.uk/erg/reports/1727.pdf>. (Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5z8myPHe9>).
- (74) Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B, Pillai MV, Shearer H, Iannotti N, et al. Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-Emptive Skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(8):1351-7.
- (75) Ocvirk J, Cencelj S. Management of cutaneous side-effects of cetuximab therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(4):453-9.
- (76) Refusal of a change to the marketing authorisation for Vectibix (panitumumab). European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. [Internet]; [citado 18 abr 2011]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000741/WC500103878.pdf. (Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5y26NfW3s>).
- (77) Positive opinion on the change to the marketing authorisation for Vectibix (panitumumab). European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. [Internet]; [citado 27 jun 2011]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2011/06/WC500108022.pdf. (Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5zkcQfoAT>).
- (78) Summary of opinion (post authorisation). European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. [Internet]; [citado 27 jun 2011]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000741/WC500107994.pdf. (Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5zkcVPfbZ>).

- (79) Berardi R, Onofri A, Pistelli M, Maccaroni E, Scartozzi M, Pierantoni C, et al. Panitumumab: the evidence for its use in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Core Evid.* 2010;5:61-76.
- (80) Marín JF et al. Estudio de utilización de cetuximab en cáncer colorrectal metastásico en un hospital de tercer nivel. *Farmacía Hospitalaria.* 2009;33(2):72-9.
- (81) Whyte S, Pandor A, Stevenson M, Rees A. Bevacizumab in combination with fluoropyrimidine-based chemotherapy for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer -a single technology appraisal. NIHR Health Technology Assessment Programme. [Internet]; [citado 14 jul 2011]. URL: <http://www.hta.ac.uk/erg/reports/2059.pdf>. (Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/60AJFBbum>).
- (82) Viale PH, Fung A, Zitella L. Advanced colorectal cancer: current treatment and nursing management with economic considerations. *Clin J Oncol Nurs.* 2005;9(5):541-52.
- (83) Wong YN, Meropol NJ, Speier W, Sargent D, Goldberg RM, Beck JR. Cost implications of new treatments for advanced colorectal cancer. *Cancer.* 2009;115(10):2081-91.
- (84) Alegre del Rey EJ, Martínez Díaz C, Castaño Lara R, Sierra Sánchez J. Bevacizumab en cáncer colorrectal metastásico. Puerto Real. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Puerto Real. [Internet]; [citado 14 jul 2011]. URL: http://genesis.sefh.es/Documents/BEVACIZUMAB_HUPR_12_2009.doc. (Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/60AHK8j52>).
- (85) Shiroiwa T, Fukuda T, Tsutani K. Cost-effectiveness analysis of bevacizumab combined with chemotherapy for the treatment of metastatic colorectal cancer in Japan. *Clin Ther.* 2007;29(10):2256-67.
- (86) Casado MA, Benavides M, Cajaraville G, Carreras MJ, Tabernero JM. Análisis coste-efectividad y de impacto presupuestario del tratamiento en primera línea del cáncer colorrectal metastásico en España. *Rev Esp Econ Salud.* 2007;6(2):106-18.
- (87) Vietez JM, Oyagüez I, Casado MA. Análisis de costes del tratamiento de cáncer colorrectal metastásico con bevacizumab y cetuximab. *Econ Salud.* 2011;10(1):3-10.
- (88) Arocho R, García de Paredes M, Maurel J, Lema M, Hart WM, Rubio-Terrés C. Análisis del coste de la terapia biológica del cáncer colorrectal metastásico con panitumumab y cetuximab. *Pharmacoeconomics Span Res Art.* 2009;6(2):55-65.
- (89) Camps C. Minimización de costes en cáncer y sus riesgos. Análisis de la terapia biológica (panitumumab y cetuximab). *Pharmacoeconomics Span Res Art.* 2010;7(1):47-53.
- (90) Cámara de cuentas de Andalucía. Seguimiento de recomendaciones incluidas en el Informe de fiscalización del gasto farmacéutico en los Hospitales del SAS 2002. [Internet]; [citado 14 jul 2011]. URL: <http://www.ccuentas.es/informes/Junta/Informes/CO-01-2009-DEF.pdf>. (Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/60AHanCZu>).
- (91) Price TJ, GebSKI V, Van HG, Robinson B, Broad A, Ganju V, et al. Safety analysis of an international multi-Centre randomised phase II/III study of capecitabine (CAP), bevacizumab (BEV) and mitomycin C (MMC) in metastatic colorectal cancer (MCRC): Agitg max trial. *Ann Oncol.* 2008;19(S8):viii127.
- (92) Tebbutt N, GebSKI V, Wilson K, Cummins M, Robinson B, Broad A, et al. International randomised phase III study of capecitabine (Cap), bevacizumab (Bev) and mitomycin C (MMC) in first line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): Final results of the AGITG MAX trial. *Eur J Cancer,* 2009;2-3 (Suppl 7):321.
- (93) Stockler M, Zannino D, Wilson K, GebSKI V, Abdi EA, Strickland A, et al. Patient-rated outcomes (PRO) in a randomized trial of first-line chemotherapy with capecitabine (C), bevacizumab (B), and mitomycin-C (M) for metastatic colorectal cancer: The AGITG MAX trial. *J Clin Oncol.* 2010; 28(15) (Suppl. 1).

- (94) Siena S, Peeters M, Van CE, Humblet Y, Conte P, Bajetta E, et al. Association of progression-free survival with patient-reported outcomes and survival: results from a randomised phase 3 trial of panitumumab. *Br J Cancer*. 2007;97(11):1469-74.
- (95) Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2008;359(17):1757-65.
- (96) Au HJ, Karapetis CS, O'Callaghan CJ, Tu D, Moore MJ, Zalcborg JR, et al. Health-related quality of life in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab: overall and KRAS-specific results of the NCIC CTG and AGITG CO.17 Trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(11):1822-8.
- (97) Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van CE, Siena S, Freeman DJ, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(10):1626-34.
- (98) Odom D, Barber B, Bennett L, Peeters M, Zhao Z, Kaye J, et al. Health-related quality of life and colorectal cancer-specific symptoms in patients with chemotherapy-refractory metastatic disease treated with panitumumab. *Int J Colorectal Dis*. 2011;26(2):173-81.
- (99) Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, Holmgren E, et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3502-8.
- (100) CALGB/SWOG C80405: A phase III trial of FOLFIRI or FOLFOX with bevacizumab or cetuximab or both for untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2006;4(6):452-3.
- (101) Saadeh CE, Lee HS, Saadeh CE, Lee HS. Panitumumab: a fully human monoclonal antibody with activity in metastatic colorectal cancer. *Ann Pharmacother*. 2007;41(4):606-13.
- (102) Zhu X, Wu S, Dahut WL, Parikh CR. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2007;49(2):186-93.
- (103) Borner M, Koeberle D, Von MR, Saletti P, Rauch D, Hess V, et al. Adding cetuximab to capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research SAKK. *Ann Oncol*. 2008;19(7):1288-92.
- (104) Galal KM, Abdelsalam M, Fawzy EE, Mansour S, Zaghoul K, Mohamed EM. Role of bevacizumab as post-progression maintenance therapy in metastatic colon cancer. *J Med Sci*. 2008;8(5):452-60.
- (105) Cao Y, Tan A, Gao F, Liu L, Liao C, Mo Z, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing chemotherapy plus bevacizumab with chemotherapy alone in metastatic colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2009;24(6):677-85.
- (106) Galal KM, Zaghoul K, Fawzy EE, Mansour S, Salam MA, Mohamed EM. Does maintenance of Bevacizumab after treatment failure have a role in metastatic colon cancer? *The Chinese-German Journal of Clinical Oncology* 2009;8(1):24-32.
- (107) Hapani S, Chu D, Wu S. Risk of gastrointestinal perforation in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2009;10(6):559-68.
- (108) Moehler M, Sprinzl MF, Abdelfattah M, Schimanski CC, Adami B, Godderz W, et al. Capecitabine and irinotecan with and without bevacizumab for advanced colorectal cancer patients. *World J Gastroenterol*. 2009;15(4):449-56.

- (109) Nie F, Shen J, Tong JL, Xu XT, Zhu MM, Ran ZH, et al. Meta-analysis: the efficacy and safety of monoclonal antibody targeted to epidermal growth factor receptor in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer. *J Dig Dis*. 2009;10(4):247-57.
- (110) Liu L, Cao Y, Tan A, Liao C, Gao F. Cetuximab-based therapy versus non-cetuximab therapy for advanced cancer: a meta-analysis of 17 randomized controlled trials. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010;65(5):849-61.
- (111) Liu L, Cao Y, Tan A, Liao C, Mo Z, Gao F, et al. Cetuximab-based therapy vs noncetuximab therapy in advanced or metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *Colorectal Dis*. 2010;12(5):399-406.
- (112) Stathopoulos GP, Batziou C, Trafalis D, Koutantos J, Batzios S, Stathopoulos J et al. Treatment of colorectal cancer with and without bevacizumab: a phase III study. *Oncology*. 2010;78(5-6):376-81.
- (113) Qiu LX, Mao C, Zhang J, Zhu XD, Liao RY, Xue K, et al. Predictive and prognostic value of KRAS mutations in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab: a meta-analysis of 22 studies. *Eur J Cancer*. 2010;46(15):2781-7.
- (114) Li S, Chi P. Optimizing the efficacy of first-line chemotherapy plus bevacizumab in metastatic colorectal cancer: analysis of multiple methods. *BioDrugs*. 2011;25(1):43-50.
- (115) Bauer K, Hammerman S, Rapoport B, Lacouture ME, Bauer KA, Hammerman S, et al. Completeness in the reporting of dermatologic adverse drug reactions associated with monoclonal antibody epidermal growth factor receptor inhibitors in phase II and III colorectal cancer clinical trials. *Clin Colorectal Can*. 2008;7(5):309-14.
- (116) Krishnan G, D'Silva K, Al-Janadi A. Cetuximab-related tumor lysis syndrome in metastatic colon carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008 26(14):2406-08.
- (117) Saif, M. W. Managing bevacizumab-related toxicities in patients with colorectal cancer. *Journal Supportive Oncol*. 2009;7(6):245-51.
- (118) Su X, Lacouture ME, Jia Y, Wu S. Risk of High-grade skin rash in cancer patients treated with cetuximab - An antibody against epidermal growth factor receptor: Systemic review and Meta-analysis. *Oncology*. 2008;77(2):124-33.
- (119) Cao Y, Liu L, Liao C, Tan A, Gao F, Cao Y, et al. Meta-analysis of incidence and risk of hypokalemia with cetuximab-based therapy for advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010;66(1):37-42.
- (120) Cassidy J, Saltz LB, Giantonio BJ, Kabbinavar FF, Hurwitz HI, Rohr UP. Effect of bevacizumab in older patients with metastatic colorectal cancer: pooled analysis of four randomized Studies. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010;136(5):737-43.
- (121) Foley KA, Wang PF, Barber BL, Long SR, Bagalman, JE, Wagner V et al. Clinical and economic impact of infusion reactions in patients with colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann Oncol*. 2010;21(7):1455-61.
- (122) Ranpura V, Hapani S, Chuang J, Wu S, Ranpura V, Hapani S, et al. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol*. 2010; 49(3):287-97.
- (123) Ranpura V, Pulipati B, Chu D, Zhu X, Wu S, Ranpura V et al. Increased risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2010;23(5):460-68.

- (124) Adjuvant xeloda plus eloxatin +/- avastin after radical resection of liver metastasis of colorectal cancer. Clinicaltrials.gov. NCT00394992. [Internet]; [citado 17 ago 2011]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00394992?term=hepatica+and+bevacizumab&rank=1>. (Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/610EMsZUg>).
- (125) FLOX in combination with cetuximab in first-line treatment of colorectal cancer. Clinicaltrials.gov. NCT00145314. [Internet]; [citado 14 abr 2011]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00145314?term=NCT00145314&rank=1>. (Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5xwCWgdXx>).
- (126) Safety and efficacy study of combination therapy with cetuximab and folfox4 in patients with colorectal cancer. Clinicaltrials.gov. NCT00202787. [Internet]; [citado 14 abr 2011]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00202787?term=NCT00202787&rank=1>. (Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5xwCbY9Rs>).
- (127) Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). [Internet]; [citado 06 Jul 2010]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071590.pdf>. (Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5r13iLiik>).
- (128) Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Committee for Medicinal Products for Human Use. [Internet]; [citado 06 Jul 2010]. URL: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/020595en.pdf>. (Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5r1QgMpxT>).
- (129) Julka PK, Doval DC, Gupta S, Rath GK. Response assessment in solid tumours: a comparison of WHO, SWOG and RECIST guidelines. Br J Radiol. 2008;81(966):444-9.

Anexos

Anexo I. Estrategias de búsqueda de la revisión sistemática de eficacia

EMBASE

- #1 rectal:ti OR rectum:ti OR colonic:ti OR colon:ti OR colorectal:ti AND (neoplasm*:ti OR neoplasia:ti OR adenocarcinoma*:ti OR cancer*:ti OR tumour*:ti OR tumor*:ti OR malignan*:ti) AND (metasta*:ab,ti OR refractory:ab,ti OR advanced:ab,ti OR 'previously treated':ab,ti OR (treatment*:ab,ti AND fail*:ab,ti))
- #2 colorectal tumor'/mj AND 'metastasis'/de
- #3 #1 OR #2
- #4 bevacizumab* OR avastin* OR cetuximab* OR erbitux* OR panitumumab* OR vectibix*
- #5 #3 AND #4
- #6 'meta analysis'/de OR 'systematic review'/de OR 'meta analysis':ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'systematic review':ab,ti OR 'systematic overview':ab,ti NOT (letter:it OR editorial:it OR note:it OR ('animal'/de NOT ('human'/de AND 'animal'/de)))
- #7 'randomized controlled trial'/de OR random*:ti OR placebo:ab NOT (letter:it OR editorial:it OR note:it OR ('animal'/de NOT ('human'/de AND 'animal'/de)))
- #8 #5 AND (#6 OR #7) AND [embase]/lim

MEDLINE

1. exp *Colorectal Neoplasms/ and Neoplasm Metastasis/
2. ((rectal or rectum or colonic or colon or colorectal) and (neoplasm* or neoplasia or adenocarcinoma* or cancer* or tumour* or tumor* or malignan*)).ti. and (metasta* or refractory or advanced or "previously treated" or treatment* near2 fail*).ti,ab.
3. 1 or 2
4. (Bevacizumab* or Avastin* or Cetuximab* or Erbitux* or Panitumumab* or Vectibix).af.
5. 3 and 4
6. (Meta-Analysis as Topic/ or meta analy*.tw. or metaanaly*.tw. or Meta-Analysis/ or (systematic* adj (review* or overview*)).tw. or exp Review Literature as Topic/ or Consensus Development Conference.pt. or cochrane.ab. or embase.ab. or psychlit.ab. or psychlit.ab. or psychinfo.ab. or psycinfo.ab. or cinahl.ab. or "science citation index".ab. or scopus.ab. or bids.ab. or cancerlit.ab. or "reference list".ab. or bibliography*.ab. or hand-search*.ab. or "relevant journals".ab. or (manual adj1 search*).ab. or "selection criteria".ab. or "study selection".ab. or "data extraction".ab. or "data sources".ab. or (search adj1 strateg*).ab.) not (Comment/ or Letter/ or Editorial/ or (animals/ not (animals/ and humans/)))

7. ((Randomized Controlled Trial or Controlled Clinical Trial).pt. or Placebo.ab. or Random*.ti,ab. or ("phase III" or "phase 3" or "phase IV" or "phase 4").ti,ab.) not (Animals/ not (Animals/ and Humans/))
8. 5 and (6 or 7)

CRD y COCHRANE

- #1 Bevacizumab* or Avastin* or Cetuximab* or Erbitux* or Panitumumab* or Vectibix*
- #2 ((rectal or rectum or colonic or colon or colorectal) and (neoplasm* or neoplasia or adenocarcinoma* or cancer* or tumour* or tumor* or malignan*) and metasta*)
- #3 #1 AND #2

WOK

Title=(((rectal or rectum or colonic or colon or colorectal) and (neoplasm* or neoplasia or adenocarcinoma* or cancer* or tumour* or tumor* or malignan*) and metasta*)) AND Topic=((Bevacizumab* or Avastin* or Cetuximab* or Erbitux* or Panitumumab* or Vectibix*)) AND Topic=("systematic review" or trial or random*) Timespan=All Years.

Anexo II. Motivos de exclusión de los estudios de la revisión sistemática de eficacia del tratamiento con anticuerpos monoclonales en primera línea de CCRm

Artículos excluidos por título y resumen

Motivos de exclusión	n
No relacionado con el tratamiento con anticuerpos monoclonales del CCRm	74
CCR en otro estadio	11
Otros objetivos	43
Otros diseños	236
Comparador distinto a quimioterapia basada en fluoropirimidinas con irinotecán y/o oxaliplatino	6*
Comparador tratamiento experimental (medicamento en desarrollo o medicamento comercializado no indicado en CCR)	9
ECAs con tratamiento concomitante con anticuerpos monoclonales	7
ECAs con el mismo anticuerpo en ambos grupos	12
ECAs en pacientes con CCRm previamente tratados para la enfermedad metastásica	10**
Publicación múltiple	8
Abstracts	13
Idioma (chino)	3
Total	432
<p>* ECAs con quimioterapia no basada en fluoropirimidinas con irinotecán y/o oxaliplatino:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bevacizumab asociado a FUFA vs. FUFA [Kabbinavar <i>et al.</i> 2003 (39) y Kabbinavar <i>et al.</i> 2005 (40)]. ▪ bevacizumab asociado a capecitabina vs. capecitabina [Price <i>et al.</i> 2008 (91), Tebbutt <i>et al.</i> 2009 (92), Tebbutt <i>et al.</i> 2010 (42), Stockler <i>et al.</i> 2010 (93)]. 	
<p>** Estudios en segunda línea: Giantonio <i>et al.</i> 2007 (bevacizumab) (41), Estudio EPIC de cetuximab (Sobrero <i>et al.</i> 2008) (43), Peeters <i>et al.</i> 2010 (panitumumab) (47).</p> <p>Estudios en líneas posteriores a la segunda:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ resultados referidos a la población total: cetuximab: Jonker <i>et al.</i> 2007 (44) y panitumumab: Van Cutsem <i>et al.</i> 2007 (48) y Siena <i>et al.</i> 2007 (94). ▪ resultados según estado mutacional KRAS: cetuximab: Karapetis <i>et al.</i> 2008 (95) y Au <i>et al.</i> 2009 (96); panitumumab: Amado <i>et al.</i> 2008 (97) y Odom <i>et al.</i> 2011 (98). 	

Artículos excluidos tras la lectura del texto completo

Estudios (autor y año)	Motivos de exclusión
Hurwitz <i>et al.</i> 2005 (99)	Publicación de los resultados de eficacia y seguridad de los pacientes aleatorizados a bevacizumab asociado a FUFA y placebo más IFL del ensayo clínico pivotal de bevacizumab (Hurwitz <i>et al.</i> 2004).
CALGB/SWOG C80405 2006 (100)	Protocolo de un ECA (en desarrollo, según clinicaltrials.gov) que incluyó pacientes con adenocarcinoma metastásico de colon o recto no resecable, previamente no tratado. Los pacientes se aleatorizaron a tres grupos de tratamiento (cetuximab asociado a FOLFIRI o FOLFOX, bevacizumab asociado a quimioterapia y ambos anticuerpos monoclonales asociados a quimioterapia). El investigador decidía si administrar FOLFIRI o FOLFOX.
Saadeh <i>et al.</i> 2007 (101)	El objetivo del estudio fue revisar la farmacología, farmacocinética, ensayos clínicos e interacciones de panitumumab en pacientes con CCRm. Se describieron los ensayos en fase I realizados en pacientes con diversos tumores sólidos (cáncer renal, próstata, pulmón no microcítico, páncreas, esófago y colorrectal), los estudios de intervención no controlados en fase II y los ensayos en fase III (ECA pivotal de panitumumab en monoterapia vs. la mejor terapia de soporte, en pacientes previamente tratados para CCRm).
Tappenden <i>et al.</i> 2007 (9)	Revisión sistemática y evaluación económica del tratamiento con bevacizumab y cetuximab en pacientes con CCRm, realizada por la agencia de evaluación de tecnologías del National Institute for Health Research británico. Se evaluó el tratamiento con los anticuerpos monoclonales, en las indicaciones aprobadas en el momento de elaboración del informe, en comparación con las terapias estándar, en ese momento (búsqueda realizada en mayo del año 2005). Se evaluó bevacizumab en primera línea de tratamiento del CCRm en combinación con FUFA o IFL y cetuximab en combinación con irinotecán, en segunda línea.
Zhu <i>et al.</i> 2007 (102)	Revisión y metanálisis para evaluar el riesgo de proteinuria e hipertensión asociado a bevacizumab, en ECAs efectuados en distintas neoplasias (cáncer de pulmón, renal, CCRm, mama y mesotelioma). No se aportaron los resultados de seguridad según neoplasia.
Borner <i>et al.</i> 2008 (103)	Estudio en fase II para determinar la actividad y tolerabilidad de cetuximab asociado a XELOX frente a XELOX en primera línea de tratamiento en pacientes con CCRm. En el ECA se incluyeron 74 pacientes. No se presentaron los resultados según el estado mutacional KRAS.
Galal <i>et al.</i> 2008 (104)	En el estudio se evaluó el tratamiento con bevacizumab en 33 pacientes con CCRm que habían progresado a una primera línea de tratamiento. El 48% de los pacientes habían recibido bevacizumab en primera línea. Los pacientes se aleatorizaron a una segunda línea de tratamiento con quimioterapia o quimioterapia con bevacizumab.
Cao <i>et al.</i> 2009 (105)	Metanálisis que incluyó ECAs de bevacizumab en primera y segunda línea de tratamiento del CCRm asociado a diferentes quimioterapias (FUFA, IFL, FOLFOX y XELOX).
Galal <i>et al.</i> 2009 (106)	Estudio en fase II, en el que los pacientes con CCRm que no quisieron recibir una segunda línea de tratamiento fueron incluidos en un grupo control con tratamiento de soporte. Los demás pacientes fueron aleatorizados a recibir bevacizumab asociado a quimioterapia o sólo quimioterapia.
Hapani <i>et al.</i> 2009 (107)	Revisión y metanálisis para evaluar el riesgo de perforación gastrointestinal asociado a bevacizumab, en ECAs en distintas neoplasias (cáncer de pulmón, renal, CCR, mama y páncreas). Se indicaron los resultados según neoplasia. Se incluyeron ECAs en pacientes con CCR en estadio II y III y metastásico.
Moehler <i>et al.</i> 2009 (108)	Estudio fase II, prospectivo, no aleatorizado, que evaluó el tratamiento con XELIRI con o sin bevacizumab en 46 pacientes previamente no tratados con CCR localmente avanzado o CCRm.
Nie <i>et al.</i> 2009 (109)	Metanálisis que incluyó ECAs que evaluaron los medicamentos anti-EGFR en distintas líneas de tratamiento y con distinta quimioterapia concomitante (FUFA, IFL, FOLFOX y XELOX) o tratamiento de soporte en pacientes con CCR metastásico o avanzado no resecable. Además, se incluyeron ECAs en los que se administró en uno de los grupos de tratamiento bevacizumab y cetuximab de forma concomitante.
Wagner <i>et al.</i> 2009 (67)	Metanálisis que incluyó ECAs que evaluaron el tratamiento con medicamentos antiangiogénicos (bevacizumab y vatalanib) en primera y segunda línea de tratamiento y con distinta quimioterapia asociada (FUFA, IFL, FOLFOX y XELOX) en pacientes con CCRm no resecable. Los resultados de seguridad se indicaron por líneas de tratamiento.

Estudios (autor y año)	Motivos de exclusión
Galfrascoli et al. 2010 (36)	Metanálisis que incluyó ECAs que evaluaron el tratamiento con bevacizumab en distintas líneas de tratamiento y con distinta quimioterapia concomitante (FUFA, IFL, capecitabina, FOLFOX y XELOX) en pacientes con CCRm no resecable.
Liu et al. 2010 (110)	Metanálisis que incluyó ECAs que evaluaron el tratamiento con cetuximab en distintas neoplasias (cáncer de pulmón no microcítico, cabeza y cuello, CCR y páncreas).
Liu et al. 2010 (111)	Metanálisis que incluyó ECAs que evaluaron el tratamiento con cetuximab en distintas líneas de tratamiento (primera, segunda y posteriores) y con distinta quimioterapia concomitante (irinotecán, FOLFOX, FOLFIRI y XELOX) y tratamiento de soporte en pacientes con CCRm no resecable. También se incluyeron dos ECAs en los que se administró en uno de los grupos de tratamiento bevacizumab y cetuximab de forma concomitante.
Loupakis et al. 2010 (68)	Metanálisis que incluyó ECAs que evaluaron el tratamiento con bevacizumab en primera línea de tratamiento en pacientes con CCRm no resecable, incluyendo todos los comparadores de quimioterapia (FUFA, IFL, FOLFOX y XELOX).
Stathopoulos et al. 2010 (112)	Estudio fase III, unicéntrico que comparó pacientes tratados con bevacizumab asociado a irinotecán, 5-FU y leucovorín frente a irinotecán, 5-FU y leucovorín. No se describió adecuadamente el análisis estadístico. Los pacientes se trataron durante 8 ciclos (24 semanas) y no hasta progresión de la enfermedad. Los pacientes con respuesta o enfermedad estable permanecen sin tratar hasta la progresión. No se aportaron los resultados de la SLP, variable definida en la metodología.
Qiu et al. 2010 (113)	Metanálisis que incluyó 22 estudios [ECAs, estudios de intervención no aleatorizados, (18 estudios retrospectivos y cuatro estudios prospectivos)] realizados en pacientes con CCRm tratados con cetuximab. Se evaluaron tres estudios en primera línea y 19 en segunda línea de tratamiento, para determinar el valor pronóstico de las mutaciones KRAS. No se aportaron resultados de variables de seguridad.
Welch et al. 2010 (69)	Metanálisis que incluyó ECAs en primera y segunda línea de tratamiento, con bevacizumab asociado a diferentes quimioterapias (FUFA, IFL, FOLFOX y XELOX), en pacientes con CCRm. En la búsqueda bibliográfica se analizó la literatura publicada hasta abril de 2008. A nivel de seguridad, sólo se realizó metanálisis con los datos de la variable mortalidad. Del resto de EAs, sólo se indicaron las incidencias de obtenidas en cada ECA.
Ibrahim et al. 2011 (15)	Metanálisis cuyo objetivo fue cuantificar los resultados a nivel de eficacia y seguridad del tratamiento con panitumumab en pacientes con CCRm con KRAS nativo. En el metanálisis se incluyeron ECAs de panitumumab en monoterapia y biterapia de anticuerpos monoclonales, comparados frente a FOLFOX, FOLFIRI y terapia de soporte.
Li et al. 2011 (114)	Metanálisis que incluyó tres ECAs que evaluaron bevacizumab en primera línea de tratamiento en pacientes con CCRm, incluyendo todos los comparadores de quimioterapia (FUFA, IFL, FOLFOX y XELOX). Además, los autores realizaron una correlación entre los distintos esquemas antineoplásicos y la SG, incluyendo tanto ECAs como estudios no aleatorizados.

Anexo III. Calidad de los ECAs incluidos en la revisión sistemática de eficacia de primera línea de tratamiento con anticuerpos monoclonales en CCRm

Guía CASPe para evaluar ECAs	Hurwitz <i>et al.</i> 2004 (19)	Saltz <i>et al.</i> 2008 (20)	OPUS (21)	CRYSTAL (22)	COIN (23)	PRIME (24)
A: ¿Son válidos los resultados del ensayo?						
Preguntas de eliminación						
1.- ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
2.- ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NSξ
3.- ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	SÍ	SÍ	NOð	NOð	SÍ	SÍ
Preguntas de detalle						
4.- ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal de estudio?	SÍ	SÍ	NO	NO	NO	NO
5.- ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	SÍ	SÍ	SÍ*	SÍ*	SÍ	SÍ*
6.- ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
* considerando exclusivamente la población KRAS nativa. ð en los ECAs OPUS y CRYSTAL, el análisis de eficacia no fue por ITT. En el análisis de seguridad se consideraron todos los pacientes que recibieron tratamiento. ξ PRIME se especifica que el estudio es aleatorizado pero no se describe el método de aleatorización.						

Anexo IV. Estrategias de búsqueda de la revisión sistemática de seguridad

EMBASE

- #1 bevacizumab:ab,ti OR avastin:ab,ti OR cetuximab:ab,ti OR erbitux:ab,ti OR panitumumab:ab,ti OR vecibitix:ab,ti
- #2 neoplasm*:ti OR neoplasia:ti OR adenocarcionoma*:ti OR cancer*:ti OR tumour*:ti OR tumor*:ti OR malignan*:ti OR metasta*:ti
- #3 (adverse OR undesirable OR harm* OR serious OR toxic) NEAR/3 (effect* OR reaction* OR event* OR outcome*)
- #4 #1 AND #2 AND #3
- #5 'cetuximab'/exp/mj/dd_ae,dd_to OR 'bevacizumab'/exp/mj/dd_ae,dd_to OR 'panitumumab'/exp/mj/dd_ae,dd_to AND [2006-2011]/py
- #6 'neoplasm'/exp/mj/dm_dt,dm_si AND [2006-2011]/py
- #7 #5 AND #6
- #8 #7 AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [2006-2011]/py
- #9 'adverse drug reaction'/exp/mj
- #10 #4 OR #8
- #11 #9 AND #10

MEDLINE

- 1. (Bevacizumab or Avastin or Cetuximab or Erbitux or Panitumumab or Vecibitix).ti,ab.
- 2. Angiogenesis Inhibitors/ae, to [Adverse Effects, Toxicity]
- 3. Antibodies, Monoclonal/ae, po, to [Adverse Effects, Poisoning, Toxicity]
- 4. Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ae, po, to [Adverse Effects, Poisoning, Toxicity]
- 5. 2 or 3 or 4 or safety.ti.
- 6. 1 and 5
- 7. exp *Colorectal Neoplasms/bl, bs, cf, co, dt, im, me, mo, pa, th
- 8. 6 and 7
- 9. limit 8 to (clinical trial, all or controlled clinical trial or evaluation studies or guideline or meta analysis or multicenter study or practice guideline or randomized controlled trial or "review") or (8 and ((cohort or prospective or study).ti,ab. or cohort studies/))
- 10. exp *Neoplasms/bl, bs, cf, co, dt, im, me, mo, pa, th
- 11. limit 10 to (controlled clinical trial or meta analysis or multicenter study or randomized controlled trial)
- 12. 6 and 11
- 13. 9 or 12

Anexo V. Motivos de exclusión de los estudios de la revisión sistemática de seguridad del tratamiento con anticuerpos monoclonales en primera línea de CCRm

Artículos excluidos por título y resumen

Motivos de exclusión	n
No relacionado con el tratamiento del CCRm con anticuerpos monoclonales.	112
CCR en otro estadio.	1
Estudios en neoplasias distintas a CCRm.	5
Estudios con un número pacientes tratados con un anticuerpo monoclonal inferior al de los ECAs incluidos en la revisión sistemática de eficacia de este informe.	78
Otros objetivos.	17
Otros diseños.	89
Comparador tratamiento experimental.	4
ECAs con tratamiento concomitante con anticuerpos monoclonales.	5
Estudios que evaluaron la seguridad de bevacizumab en CCRm incluidos en los dos metanálisis considerados en la revisión sistemática de seguridad de este informe.	7
Total	318

Artículos excluidos tras la lectura del texto completo

Estudios (autor y año)	Motivos de exclusión
CALGB/SWOG C80405 2006 (100)	Protocolo de un ECA (en desarrollo, según clinicaltrials.gov) que incluyó pacientes con adenocarcinoma metastásico de colon o recto no resecable, previamente no tratado.
Saadeh et al. 2007 (101)	El objetivo del estudio fue revisar la farmacología, farmacocinética, ensayos clínicos e interacciones de panitumumab en pacientes con CCRm. Se describieron los ensayos en fase I realizados en pacientes con diversos tumores sólidos (cáncer renal, próstata, pulmón no microcítico, páncreas, esófago y colorrectal), los estudios de intervención no controlados en fase II y los ensayos en fase III.
Tappenden et al. 2007 (9)	Se evaluó el tratamiento con bevacizumab en primera línea de tratamiento en combinación con FUFA o IFL. No se realizó metanálisis con las variables de seguridad.
Bauer et al. 2008 (115)	Revisión que incluyó estudios en fase II y III de anti-EGFR que evaluaron EAs dermatológicos, cuya búsqueda bibliográfica abarcó hasta noviembre de 2007. Se incluyeron estudios de intervención no controlados y ECAs de cetuximab y panitumumab con tamaño muestral inferior al de los ECAs incluidos en la revisión sistemática de eficacia de este informe. No se aportaron datos agregados de los estudios evaluados.
Krishnan et al. 2008 (116)	Estudio con otro diseño (a propósito de un caso).
Cao et al. 2009 (105)	Revisión sistemática y metanálisis que incluyó ECAs de bevacizumab en primera y segunda línea de tratamiento del CCRm. La búsqueda bibliográfica abarcó hasta agosto de 2008. Por tanto, anterior a los dos metanálisis considerados en la revisión sistemática de seguridad de este informe.
Hapani et al. 2009 (107)	Revisión y metanálisis para evaluar el riesgo de perforación gastrointestinal asociado a bevacizumab, en ECAs en distintas neoplasias (cáncer de pulmón, renal, CCR, mama y páncreas). Se indicaron los resultados según neoplasia. Se incluyeron ECAs en pacientes con CCR en estadio II y III y metastásico

Estudios (autor y año)	Motivos de exclusión
Saif <i>et al.</i> 2009 (117)	Estudio con otro diseño (revisión narrativa).
Su <i>et al.</i> 2009 (118)	Revisión sistemática y metanálisis cuyo objetivo fue evaluar la toxicidad cutánea. Se incluyeron estudios de intervención no controlados y ECAs de cetuximab en monoterapia para el tratamiento de tumores sólidos. La búsqueda bibliográfica abarcó hasta julio de 2008. Sólo se indicaron los datos agregados para todas las neoplasias.
Cao <i>et al.</i> 2010 (119)	Revisión sistemática y metanálisis que incluyó estudios de intervención no aleatorizados y ECAs que evaluaron la hipokalemia asociada al tratamiento con cetuximab en distintas neoplasias (cáncer de pulmón no microcítico, cabeza y cuello, CCR, gástrico, esofágico y de ovario). Sólo se indicaron los datos agregados para todas las neoplasias, según el diseño de los estudios.
Cassidy <i>et al.</i> 2010 (120)	Análisis retrospectivo para evaluar la eficacia y seguridad bevacizumab asociado a quimioterapia por subgrupos de edad en pacientes con CCRm. El análisis incluyó los estudios en fase II y fase III realizados en primera y segunda línea de tratamiento del CCRm.
Foley <i>et al.</i> 2010 (121)	Estudio con otro diseño. Estudio observacional retrospectivo que estimó la incidencia de reacciones infusionales que requirieron intervención médica entre pacientes con CCRm tratados con cetuximab utilizando una base de datos de reclamaciones de seguros sanitarios americana.
Liu <i>et al.</i> 2010 (111)	Metanálisis que incluyó ECAs que evaluaron el tratamiento con cetuximab en distintas líneas de tratamiento y con distinta quimioterapia y tratamiento de soporte en pacientes con CCRm no resecable. También se incluyeron dos ECAs con tratamiento concomitante de bevacizumab y cetuximab.
Liu <i>et al.</i> 2010 (110)	Metanálisis que incluyó ECAs que evaluaron el tratamiento con cetuximab en distintas neoplasias (cáncer de pulmón no microcítico, cabeza y cuello, CCR y páncreas). No se aportaron resultados de seguridad para los pacientes con CCRm, sólo se indicaron los datos agregados para todas las neoplasias.
Ranpura <i>et al.</i> 2010 (122)	Revisión sistemática y metanálisis que incluyó ECAs que evaluaron los eventos tromboembólicos arteriales asociados al tratamiento con bevacizumab en distintas neoplasias (mesotelioma, cáncer de pulmón, renal, CCR, mama y páncreas). Se incluyeron ECAs con pacientes con CCR en estadio II, III y metastásico. Se especificó la incidencia y RR de eventos tromboembólicos arteriales de alto grado (grado 3 y 4) para los pacientes sólo con CCRm. La búsqueda bibliográfica abarcó hasta mayo de 2009. Por tanto, el estudio es anterior al metanálisis de Galfrascoli <i>et al.</i> , considerado en la revisión sistemática de seguridad de este informe, y en el que se evaluó la incidencia de eventos tromboembólicos arteriales.
Ranpura <i>et al.</i> 2010 (123)	Revisión sistemática y metanálisis que incluyó ECAs que evaluaron la hipertensión asociada al tratamiento con bevacizumab en distintas neoplasias (mesotelioma, cáncer de pulmón, renal, CCR, mama y páncreas). La búsqueda bibliográfica abarcó hasta mayo de 2009. Se indicaron los datos por subgrupos según la neoplasia. Sin embargo, entre los estudios analizados en pacientes con CCR, también se incluyó un ECA con pacientes en estadio II y III.

Anexo VI. Calidad de los estudios incluidos en la revisión sistemática de seguridad

Calidad del metanálisis de Ranpura *et al.* (35)

Sección 1. VALIDEZ INTERNA	
En una revisión sistemática adecuadamente realizada	
<p>Los criterios se cumplen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Adecuadamente ▪ Parcialmente ▪ No se cumple adecuadamente ▪ No indicado ▪ No aplicable 	
1.1	<p>¿Se dirige el estudio a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en términos de: Paciente, Intervención y Resultados.</p>
<p>El objetivo fue determinar si bevacizumab estaba asociado con un aumento en la tasa de EAs mortales en pacientes con neoplasias.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Población: Pacientes con tumores sólidos. ▪ Intervención: Bevacizumab en combinación con quimioterapia (o terapia biológica). ▪ Comparador: Quimioterapia (o terapia biológica). ▪ Resultados: EAs mortales, definidos como muertes relacionadas con EA indicados por los criterios comunes de terminología para EA del NCI. ▪ Diseño: ECAs fase II y fase III. <p>Se cumple adecuadamente.</p>	
1.2	<p>¿Incluye la revisión una descripción de la metodología empleada?</p>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bases de datos donde han realizado las búsquedas bibliográficas: Pubmed, Embase y <i>Web of Science</i> hasta el 30 de octubre del 2010. Abstracts y ponencias de ASCO, de enero 2000 a octubre 2010. ▪ Criterios de inclusión: Ver apartado 1.1. ▪ Criterios de exclusión: Se excluyeron los estudios en fase I y los estudios de intervención no controlados. ▪ Método de evaluación de la calidad de los estudios individuales seleccionados: La calidad se evaluó empleando la escala de Jadad con preguntas que incluyen la valoración de la aleatorización, doble ciego y retiradas. ▪ Proceso de selección de estudios: En la extracción de los datos se recogieron las características de los pacientes, información acerca del tratamiento, resultados (EAs mortales), tamaños muestral y tiempo de seguimiento de los pacientes. La extracción de datos se realizó de modo independiente por tres investigadores. Las discrepancias se resolvieron mediante consenso. Se intentó contactar con los investigadores o con el laboratorio cuando los datos localizados no estaban claros. <p>Se cumple adecuadamente.</p>	
1.3	<p>¿La estrategia de búsqueda es suficientemente rigurosa para identificar todos los estudios relevantes?</p>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Estrategias de búsqueda de cada una de las bases de datos consultadas: Ver apartado 1.2. <p>Se especificaron los términos empleados en la búsqueda.</p> <p>No se especificó la realización de una búsqueda manual de artículos a partir de estudios relevantes. Tampoco se indicó que se hubiera efectuado una búsqueda en registros de ECAs.</p> <p>Se cumple parcialmente.</p>	

Sección 1. VALIDEZ INTERNA (continuación)		
1.4.	¿Se analiza y se tiene en cuenta la calidad de los estudios incluidos? Valorar si se emplea alguna escala de calidad y si los estudios se evalúan de forma independiente por más de un revisor.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La calidad metodológica de los ECAs se evaluó mediante la escala de Jadad. ▪ No se indicó si los estudios fueron enmascarados y anonimizados antes de la lectura crítica por una persona independiente. ▪ Las discrepancias entre los evaluadores se resolvieron por consenso. <p>Se cumple parcialmente.</p>
1.5	¿Las similitudes entre los estudios seleccionados son suficientes como para que sea razonable combinar los resultados? Valorar la heterogeneidad (si existe, ¿se intenta explicar? (análisis de sensibilidad, otros).	<p>Se realizó metanálisis de efectos fijos y de efectos aleatorios.</p> <p>Para cada metanálisis se calculó Q de Cochrane e I² para determinar el grado de heterogeneidad entre los estudios incluidos. Para valores de Q con $p < 0,10$ se emplearon metanálisis de efectos aleatorios.</p> <p>Se analizaron las causas de heterogeneidad.</p> <p>Además, se especificó la realización de un análisis de subgrupos para identificar los factores de riesgo para EAs mortales en la terapia con bevacizumab. Los análisis de subgrupos realizados consideraron la dosis de bevacizumab administrada, año de realización del estudio, localización de la neoplasia y regímenes de quimioterapia.</p> <p>Se cumple adecuadamente.</p>
Sección 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	Capacidad del estudio para minimizar sesgos Escala: ++, +, ó -	<p>Sesgo de Publicación: ++</p> <p>Sesgo de Localización: ++</p> <p>Sesgo de base de datos: ++</p> <p>Sesgo de citación: ++</p> <p>Sesgo de publicación múltiple: ++</p> <p>Cuando se localizaron publicaciones duplicadas, únicamente se incluyeron los datos más recientes o más completos de un ECA.</p> <p>Sesgo de inclusión: ++</p> <p>Se especificaron las distintas limitaciones del estudio:</p> <p>Los estudios incluidos han sido realizados en distintas instituciones, por distintos investigadores y pueden contener diversos sesgos en las incidencias de EAs mortales y en sus especificaciones. Los EAs mortales no fueron la variable principal en ninguno de los ECAs.</p>
2.2	En caso de +, ó -, ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio?	n.a.
Sección 3: DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO		
3.1	¿Qué tipo de estudios se incluyen en la revisión sistemática?	ECAs.
3.2	¿El estudio te resulta útil para responder a tu pregunta? Resume las principales conclusiones del estudio e indica cómo contribuye a la resolución de la pregunta de investigación.	<p>En pacientes con tumores sólidos, bevacizumab, en combinación con quimioterapia o terapia biológica, comparado con quimioterapia o terapia biológica, se asoció a un aumento estadísticamente significativo en la mortalidad relacionada con el tratamiento.</p> <p>Este aumento en los EAs mortales puede variar según la dosis de bevacizumab y en los diferentes tipos de neoplasias.</p> <p>En pacientes con CCRm, bevacizumab en combinación con quimioterapia comparado con quimioterapia no aumentó la mortalidad relacionada con el anticuerpo monoclonal de forma estadísticamente significativa.</p>

Calidad del metanálisis de Galfrascoli *et al.* (36)

Sección 1. VALIDEZ INTERNA		
En una revisión sistemática adecuadamente realizada		<p>Los criterios se cumplen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Adecuadamente ▪ Parcialmente ▪ No se cumple adecuadamente ▪ No indicado ▪ No aplicable
1.1	Se dirige el estudio a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en términos de: Paciente, Intervención y Resultados.	<p>El objetivo fue analizar la seguridad, mediante la incidencia y el riesgo global de los EAs de bevacizumab en pacientes con CCRm.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Población: pacientes con CCRm confirmado histológicamente. ▪ Intervención: quimioterapia más bevacizumab. ▪ Comparador: quimioterapia sin anticuerpo. ▪ Resultados: variables de seguridad. ▪ Diseño: ECAs. <p>Como variable principal del metanálisis se consideró el perfil de seguridad de la combinación de bevacizumab con quimioterapia comparado con la quimioterapia.</p> <p>Se consideraron las siguientes variables de seguridad: discontinuación del tratamiento, hipertensión, proteinuria, hemorragia (en cualquier localización y gastrointestinal), eventos tromboticos arteriales, embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, diarrea, perforación/fístula (en cualquier localización y gastrointestinal) y leucopenia.</p> <p>Se cumple adecuadamente.</p>
1.2	¿Incluye la revisión una descripción de la metodología empleada?	<p>Bases de datos donde se ha realizado la búsqueda bibliográfica: PubMed Medline, Cancer Lit, y Embase y Cochrane.</p> <p>Período de inclusión: la primera búsqueda bibliográfica se realizó en junio de 2009 y posteriormente se actualizó en marzo de 2010.</p> <p>También se buscaron ECAs presentados en la ASCO, ASCO GI, <i>European Cancer Conference (ECCO)</i>, <i>European Society of Medical Oncology (ESMO)</i> y en WorldGastrointestinal (WGI) hasta marzo 2010.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Criterios de inclusión: ver apartado 1.1. ▪ Criterios de exclusión: estudios no aleatorizados, publicaciones múltiples (duplicadas), publicaciones que no contenían datos de seguridad, estudios en los que en ambos brazos contenían bevacizumab. <p>Método de evaluación de la calidad de los estudios individuales seleccionados: Se emplearon siete preguntas, diseñadas específicamente para esta revisión, para evaluar los posibles sesgos y la calidad de los estudios seleccionados. Las preguntas estuvieron relacionadas con la asignación de la aleatorización, similitud de las características basales de los distintos grupos de cada estudio, definiciones de los EAs descritos así como el método empleado para la monitorización de los mismos, datos numéricos para el grupo intervención y categorías de EAs indicadas.</p> <p>Dos investigadores de modo independiente valoraron el riesgo de sesgo en los estudios seleccionados para cada EA descrito. En caso de discrepancia, ésta se resolvía mediante un tercer investigador hasta alcanzar consenso.</p> <p>Se incluyó un diagrama de flujo con el proceso de selección de los estudios.</p> <p>Se cumple adecuadamente.</p>
1.3	¿La estrategia de búsqueda es suficientemente rigurosa para identificar todos los estudios relevantes?	<p>Estrategias de búsqueda de cada una de las bases de datos consultadas: ver apartado 1.2.</p> <p>Se especificaron los términos utilizados en la estrategia de búsqueda y los límites empleados según diseño (ECAs y metanálisis) e idioma (inglés).</p> <p>No se especificó la realización de una búsqueda manual de artículos a partir de estudios relevantes. Ni se indicó que se hubiera efectuado una búsqueda en registros de ensayos clínicos.</p> <p>Se cumple parcialmente.</p>

Sección 1. VALIDEZ INTERNA (continuación)		
1.4.	¿Se analiza y se tiene en cuenta la calidad de los estudios incluidos? Valorar si se emplea alguna escala de calidad y si los estudios se evalúan de forma independiente por más de un revisor.	Se emplearon siete preguntas, diseñadas específicamente para esta revisión, para evaluar los posibles sesgos y la calidad de los estudios seleccionados. Los datos se extrajeron por dos investigadores y las discrepancias se resolvieron mediante discusión. No se especificó la concordancia entre evaluadores. Se cumple parcialmente.
1.5	¿Las similitudes entre los estudios seleccionados son suficientes como para que sea razonable combinar los resultados? Valorar la heterogeneidad (si existe, ¿se intenta explicar? (análisis de sensibilidad, otros).	Se consideraron las siguientes posibles fuentes de heterogeneidad entre los estudios: el tipo de régimen de quimioterapia, la línea de tratamiento (primera o segunda), el modo de administración de los fármacos, la dosis de bevacizumab empleada, el tiempo de seguimiento del estudio y la calidad de los mismos. Los autores esperaban un elevado grado de heterogeneidad entre los estudios, por tanto, se realizó un metanálisis de efectos aleatorios para la determinación del RR. Cuando el RR fue estadísticamente significativo se calculó el NNH. Para evaluar la heterogeneidad entre estudios se realizó el Q test de Cochrane y se cuantificó I ² . Se empleó el software RevMan 5. Se cumple adecuadamente.
Sección 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	Capacidad del estudio para minimizar sesgos Escala: ++, +, ó -	Sesgo de Publicación: ++ Sesgo de Localización: ++ Sesgo de base de datos: ++ Sesgo de citación: ++ Sesgo de publicación múltiple: ++ Sesgo de inclusión: ++.
2.2	En caso de +, ó -, ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio?	n.a.
Sección 3: DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO		
3.1	¿Qué tipo de estudios se incluyen en la revisión sistemática?	ECAs.
3.2	¿El estudio te resulta útil para responder a tu pregunta? Resume las principales conclusiones del estudio e indica cómo contribuye a la resolución de la pregunta de investigación.	En pacientes con CCRm, el tratamiento con bevacizumab asociado a quimioterapia frente a quimioterapia aumentó de forma estadísticamente significativa el riesgo de hipertensión de grado 3/4, perforación gastrointestinal y eventos tromboticos arteriales.

Calidad de los ECAs del tratamiento en segunda línea y posteriores con anticuerpos monoclonales en CCRm incluidos en la evaluación de la seguridad

Guía CASPe para evaluar ECAs	EPIC (43)	Jonker <i>et al.</i> (44)	Peeters <i>et al.</i> (47)	Van Cutsem <i>et al.</i> (48)
A: ¿Son válidos los resultados del ensayo?				
Preguntas de eliminación				
1.- ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
2.- ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	NS ξ	SI	NS ξ	NS ξ
3.- ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él? ¿Se consideraron todos los pacientes que recibieron al menos una dosis?	SÍ NO	SÍ SÍ	SÍ NO	SÍ SÍ
Preguntas de detalle				
4.- ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal de estudio?	NO	NO	NO	NO
5.- ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	SÍ	SÍ	SÍ	NO*
6.- ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
*se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento en pacientes con ECOG basal de 0. ξ se especifica que el estudio es aleatorizado pero no se describe el método de aleatorización.				

Calidad de los estudios observacionales incluidos en la evaluación de seguridad

Guía CASPe para evaluar estudios de cohortes	BEAT (38)	BRITE (37)	MABEL(45)
A: ¿Son los resultados del estudio válidos?			
Preguntas de eliminación			
1.- ¿El estudio se centra en un tema claramente definido? En términos de: - Población estudiada. - Resultados considerados. -¿El estudio intentó detectar un efecto beneficioso o perjudicial?	SÍ	SÍ	SÍ
2.- ¿La cohorte se reclutó de la manera más adecuada? - ¿La cohorte es representativa de una población definida? - ¿Hay algo "especial" en la cohorte? - ¿Se incluyó a todos los que deberían haberse incluido en la cohorte? - ¿La exposición se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?	NO	SÍ	* No se especificaron las comorbilidades significativas que fueron motivos de exclusión
Preguntas de detalles			
3.- ¿El resultado se midió de forma precisa con el fin de minimizar los posibles sesgos? - ¿Los autores utilizaron variables objetivas o subjetivas? - ¿Las medidas reflejan de forma adecuada aquello que se supone que tiene que medir? - ¿Los métodos de medida fueron similares en los diferentes grupos? - ¿Eran los sujetos y/o el evaluador de los resultados ciegos a la exposición (si esto no fue así, importa)?	SÍ	SÍ	SÍ
4.- ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial efecto de los factores de confusión en el diseño y/o análisis del estudio? Buscar restricciones en el diseño y en las técnicas utilizadas como, por ejemplo, los análisis de modelización, estratificación, regresión o de sensibilidad utilizados para corregir, controlar o justificar los factores de confusión.	SÍ	SÍ	-
5.- ¿El seguimiento de los sujetos fue lo suficientemente largo y completo? - Los efectos buenos o malos deberían aparecer por ellos mismos. - Los sujetos perdidos durante el seguimiento pueden haber tenido resultados distintos a los disponibles para la evaluación. - En una cohorte abierta o dinámica, ¿hubo algo especial que influyó en el resultado o en la exposición de los sujetos que entraron en la cohorte?	SÍ	SÍ	SÍ

Anexo VII: ECAs en desarrollo

En pacientes con CCRm, previamente no tratados para la enfermedad metastásica y que toleren quimioterapia basada en fluoropirimidinas con irinotecán y/o oxaliplatino se han localizado en clinicaltrials.gov los siguientes ECAs en desarrollo:

Estudios con bevacizumab

Se han localizado un ECA en desarrollo:

- Estudio HEPÁTICA (124): ensayo clínico aleatorizado, fase III en el que se compara el esquema bevacizumab asociado a XELOX frente a XELOX tras resección completa de metástasis hepáticas en pacientes con CCR sin metástasis extrahepáticas. El objetivo principal es la evaluación la supervivencia libre de enfermedad a los tres años. El tamaño muestral estimado es de 500 pacientes. ClinicalTrials.gov identifier: NCT00394992.

Estudios con cetuximab

Se han localizado dos ECAs en desarrollo:

- Estudio NORDIC (125): ensayo clínico aleatorizado, fase III en el que se compara el esquema FLOX (5-FU en bolo, ácido folínico y oxaliplatino), administrado de forma continua con FLOX intermitente y con FLOX en combinación con cetuximab. El objetivo principal es la evaluación del tiempo hasta la progresión de cetuximab asociado a FLOX en comparación con FLOX en primera línea de tratamiento de pacientes con CCRm. El tamaño muestral estimado es de 571 pacientes. ClinicalTrials.gov identifier: NCT00145314.
- Estudio piloto en fase II, aleatorizado y abierto en el que se evalúa la seguridad y eficacia de la combinación de cetuximab y FOLFOX-4 frente a FOLFOX-4 en pacientes con CCRm inicialmente no resecable. El objetivo principal es la evaluación de la TR. El tamaño muestral estimado es de 136 pacientes. ClinicalTrials.gov identifier: NCT00202787 (126).

Estudios con panitumumab

No se ha localizado ningún ECA en desarrollo que evalúe el tratamiento con panitumumab asociado a quimioterapia frente a sólo quimioterapia en primera línea del CCRm.

Anexo VIII. Estrategias de búsqueda de la revisión sistemática de eficiencia

EMBASE

- #1 'colorectal tumor'/mj AND 'metastasis'/de OR (rectal:ti OR rectum:ti OR colonic:ti OR colon:ti OR colorectal:ti AND (neoplasm*:ti OR neoplasia:ti OR adenocarcinoma*:ti OR cancer*:ti OR tumour*:ti OR tumor*:ti OR malignan*:ti)) AND (metasta*:ab,ti OR refractory:ab,ti OR advanced:ab,ti OR 'previously treated':ab,ti OR (treatment*:ab,ti AND fail*:ab,ti)) AND (bevacizumab* OR avastin* OR cetuximab* OR erbitux* OR panitumumab* OR vectibix)
- #2 'socioeconomics'/mj OR 'cost benedit analysis'/mj OR 'cost effectiveness analysis'/mj OR 'cost of illness'/mj OR 'cost control'/mj OR 'economic aspect'/mj OR 'financial management'/mj OR 'health care cost'/mj OR 'health care financing'/mj OR 'health economics'/mj OR 'hospital cost'/mj OR fiscal:ab,ti OR financial:ab,ti OR finance:ab,ti OR funding:ab,ti OR 'cost minimization analysis'/mj OR (cost:ab,ti AND estimate\$:ab,ti) OR (cost:ab,ti AND variable\$:ab,ti) OR (cost NEAR/4 effectiveness):ab,ti OR (unit NEAR/5 cost\$):ab,ti
- #3 #1 AND #2 AND [embase]/lim

MEDLINE

1. exp *Colorectal Neoplasms/ and Neoplasm Metastasis/
2. ((rectal or rectum or colonic or colon or colorectal) and (neoplasm* or neoplasia or adenocarcinoma* or cancer* or tumour* or tumor* or malignan*)).ti. and (metasta* or refractory or advanced or "previously treated" or treatment* near2 fail*).ti,ab.
3. 1 or 2
4. (Bevacizumab* or Avastin* or Cetuximab* or Erbitux* or Panitumumab* or Vectibix).af.
5. 3 and 4
6. Economics/ or "costs and cost analysis"/ or Cost allocation/ or Cost-benefit analysis/ or Cost control/ or Cost savings/ or Cost of illness/ or Cost sharing/ or "deductibles and coinsurance"/ or Medical savings accounts/ or Health care costs/ or Direct service costs/ or Drug costs/ or Employer health costs/ or Hospital costs/ or Health expenditures/ or Capital expenditures/ or Value of life/ or exp economics, hospital/ or exp economics, medical/ or Economics, nursing/ or Economics, pharmaceutical/ or exp "fees and charges"/ or exp budgets/ or (low adj cost).mp. or (high adj cost).mp. or (health?care adj cost\$).mp. or (fiscal or funding or financial or finance).tw. or (cost adj estimate\$).mp. or (cost adj variable).mp. or (unit adj cost\$).mp. or (economic\$ or pharmaco-economic\$ or price\$ or pricing).tw.
7. 5 and 6

Anexo IX. Calidad de los estudios incluidos en la revisión sistemática de eficiencia

Guía CASPe para evaluaciones económicas	Wong <i>et al.</i> 2009 (83)	Alegre <i>et al.</i> 2009 (84)	Meads <i>et al.</i> 2008 (73)
A: ¿Es válida esta evaluación económica?			
Preguntas de eliminación			
1. ¿Está bien definida la pregunta u objetivo de la evaluación?	SÍ	SÍ	SÍ
2. ¿Existe una descripción suficiente de todas las alternativas posibles y sus consecuencias?	SÍ	SÍ	SÍ
¿Cómo se evalúan costes y consecuencia?			
3. ¿Existen pruebas de efectividad, de la intervención o del programa evaluado?	SÍ	SÍ	SÍ
4. ¿Los efectos de la/s intervención/es se identifican y se valoran o consideran adecuadamente?	SÍ	SÍ	SÍ
5. ¿Los costes en que se incurre por la/s intervención/es se identifican, se miden y se valoran adecuadamente?	SÍ	SÍ	SÍ
6. ¿Se aplican tasas de descuento a los costes de la/s intervención/es? ¿y a los efectos?	SÍ	NO	SÍ
B. ¿Cuáles son los resultados?			
7. ¿Cuáles son los resultados de la evaluación?	Costes incrementales por AVG	Costes incrementales por AVG	Coste incrementales por AVAC
8. ¿Se realizó un análisis adecuado de sensibilidad?	SÍ	NO	SÍ
C. ¿Ayudarán estos resultados?			
9. ¿Sería el programa igualmente efectivo en tu medio?	SÍ	SÍ	SÍ
10. ¿Serían los costes trasladables a su medio?	NO	SÍ	SÍ
11. ¿Vale la pena trasladarlos a tu medio?	SÍ	SÍ	SÍ

Guía CASPe para evaluaciones económicas	Shirowa <i>et al.</i> 2007 (85)	Tappeden <i>et al.</i> 2007 (9)	Casado <i>et al.</i> 2007 (86)
A: ¿Es válida esta evaluación económica?			
Preguntas de eliminación			
1. ¿Está bien definida la pregunta u objetivo de la evaluación?	SÍ	SÍ	SÍ
2. ¿Existe una descripción suficiente de todas las alternativas posibles y sus consecuencias?	SÍ	SÍ	SÍ
¿Cómo se evalúan costes y consecuencia?			
3. ¿Existen pruebas de efectividad, de la intervención o del programa evaluado?	SÍ	SÍ	SÍ
4. ¿Los efectos de la/s intervención/es se identifican y se valoran o consideran adecuadamente?	SÍ	SÍ	SÍ
5. ¿Los costes en que se incurre por la/s intervención/es se identifican, se miden y se valoran adecuadamente?	SÍ	SÍ	SÍ
6. ¿Se aplican tasas de descuento a los costes de la/s intervención/es? ¿y a los efectos?	NP	SÍ	NO
B. ¿Cuáles son los resultados?			
7. ¿Cuáles son los resultados de la evaluación?	Análisis incremental	Costes por AVAC	Costes por AVG
8. ¿Se realizó un análisis adecuado de sensibilidad?	SÍ	SÍ	SÍ
C. ¿Ayudarán estos resultados?			
9. ¿Sería el programa igualmente efectivo en tu medio?	NP	SÍ	SÍ
10. ¿Serían los costes trasladables a su medio?	NO	NO	SÍ
11. ¿Vale la pena trasladarlos a tu medio?	NO	SÍ	SÍ

Anexo X. Declaración de Intereses

Todos los miembros del grupo de trabajo y los revisores externos han realizado una declaración de conflicto de intereses, mediante el formulario recogido a continuación.

MBO ha declarado haber participado en conferencias y seminarios organizados por los laboratorios titulares de la autorización de comercialización de los tres fármacos evaluados.

JEB ha declarado haber participado en conferencias y seminarios sobre aspectos de política farmacéutica organizados por los laboratorios titulares de la autorización de comercialización de dos de los fármacos evaluados.

EAA ha declarado haber participado en conferencias y seminarios organizados por los laboratorios titulares de la autorización de comercialización de los tres fármacos evaluados. También ha aconsejado directa o indirectamente a los tres laboratorios.

El resto de los miembros del grupo de trabajo y revisores externos ha declarado no tener intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este documento e influir en su juicio profesional al respecto.

Formulario de declaración de conflicto de intereses

Todas las preguntas formuladas a continuación hacen referencia a los tres últimos años y al indicar empresa farmacéutica y/o industria sanitaria interesan los conflictos en relación con el medicamento o medicamentos a evaluar y sus alternativas terapéuticas.

¿Está o ha estado trabajando en los últimos tres años para alguna empresa farmacéutica, industria sanitaria u organización profesional?

Si la respuesta es sí, ¿en qué cargo? y ¿en qué empresa/s?

¿Ha aconsejado o aconseja directa o indirectamente a alguna empresa farmacéutica, industria sanitaria u organización profesional?

Si la respuesta es sí, ¿a quién y cuánto fue el importe que le otorgaron?

¿Ha recibido usted alguna beca por alguna empresa farmacéutica o industria sanitaria?

Si la respuesta es sí, ¿quién le pagó y cuál fue la cuantía de la beca?

¿Ha recibido usted honorarios de alguna empresa farmacéutica, industria sanitaria u organización profesional por su participación en conferencias y seminarios, o por la escritura de artículos o editoriales?

Si la respuesta es sí, ¿quién le pagó y qué cantidad?

¿Ha recibido usted alguna remuneración económica o en bienes (equipos o viajes) por alguna empresa farmacéutica, industria sanitaria u organización profesional, sin realizar un trabajo científico a cambio?

Si la respuesta es sí, ¿quién se lo otorgó y cuánto fue el importe?

Aparte de su trabajo, ¿ha recibido o recibe usted o la institución dónde usted desempeña su función soporte financiero para trabajos de investigación por parte de de empresas farmacéuticas o industrias sanitarias?

Si la respuesta es sí, ¿quién se lo otorgó y cuánto fue el importe?

¿Posee acciones o algún interés comercial en alguna empresa farmacéutica o industria sanitaria?

Si la respuesta es sí, ¿en qué empresa y cuál es el valor actual de sus acciones?

¿Algún familiar cercano (pareja o hijos) mantiene una relación de las citadas en las preguntas anteriores con alguna empresa farmacéutica, industria sanitaria u organización profesional?

Si la respuesta es sí, explicar las relaciones que presentan un conflicto de intereses potencial.

Por la presente confirmo mediante mi firma que he proporcionado todos los detalles requeridos de manera veraz. Además, otorgo el consentimiento para que se publique la información declarada de forma resumida, sin indicar los detalles específicos*.

Fecha:

Firma:

* NOTA: No se consideran incluidas en la declaración de conflicto de intereses ni las ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos, ni la participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas.

Glosario

Definiciones de las principales variables finales usadas en la evaluación de terapias antineoplásicas indicadas por la EMA y la FDA (127,128):

- **SG** (supervivencia global): tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta que se produce la muerte por cualquier causa.
- **SLEv** (supervivencia libre de eventos): tiempo desde la aleatorización hasta la progresión tumoral objetiva, neoplasia secundaria o mortalidad relacionada con cáncer.
- **SLEn** (supervivencia libre de enfermedad): tiempo desde la aleatorización hasta la recurrencia o mortalidad por cualquier causa.
- **SLP** (supervivencia libre de progresión): tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta que se observa la progresión objetiva del tumor o se produce la muerte por cualquier causa.
- **THP** (tiempo hasta la progresión del tumor): tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la progresión objetiva del tumor, censurado por muerte sin progresión.
- **THF** (tiempo hasta el fracaso del tratamiento): tiempo desde la aleatorización hasta la discontinuación del tratamiento o la adición de un nuevo tratamiento por cualquier razón incluida la muerte, progresión y toxicidad.
- **TR** (tasa de respuesta objetiva): proporción de pacientes con reducción del tamaño tumoral en una cantidad predefinida y durante un periodo de tiempo mínimo. Se define como la suma de respuesta completa y respuesta parcial.

Tanto la respuesta completa, como la respuesta parcial principalmente deben definirse por los estándares internacionales de la *World Health Organization* (WHO) y *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) que se describen en la siguiente tabla (129).

Valoración de la respuesta en tumores sólidos: criterios y definición		
Criterio de respuesta	WHO	RECIST
Respuesta completa	Desaparición de la enfermedad en 2 determinaciones sucesivas en un periodo inferior a 4 semanas.	Desaparición completa de la lesión objetivo u otras lesiones en un periodo inferior a 4 semanas.
Respuesta parcial	La suma de todas las lesiones disminuye $\geq 50\%$ en al menos 4 semanas; ausencia de nuevas lesiones y ausencia de progresión en las lesiones.	La suma del diámetro máximo de todas las lesiones disminuye $\geq 30\%$; ausencia de nuevas lesiones y ausencia de progresión en las lesiones.
Enfermedad estable	La suma de las lesiones disminuye $< 50\%$ o el tamaño de una o más lesiones se incrementan en menos del 25%.	La suma de las lesiones disminuye $< 30\%$ o el tamaño incrementa en menos del 20% en un periodo definido.
Progresión de la enfermedad	Aumento de una única lesión en un 25% o aparición de nuevas lesiones.	La suma del diámetro máximo de la lesión se incrementa en $\geq 20\%$ o aparición de una nueva lesión.

Calidad de vida (25): La escala FACT-C incluye cuatro subescalas que determinan dominios generales de calidad de vida [bienestar físico, (siete ítems, bienestar social/familiar (siete ítems), bienestar emocional (seis ítems) y bienestar funcional (siete ítems)] y una quinta subescala, la CCS, que determina siete ítems específicos para pacientes con CCR (apetito, control intestinal, problemas gastrointestinales, pérdida de peso, imagen corporal, hinchazón o calambres abdominales. Las preguntas de la escala FACT pueden oscilar entre cero (nada) y cuatro (mucho). Mayores puntuaciones indican mejor calidad de vida.

El TOI-C es la suma del bienestar físico y funcional y de la escala CCS.

Las diferencias mínimas clínicamente significativas en la puntuación de la escala CCS es de 3 puntos, en la escala TOI-C, de siete puntos y en la escala FACT-C, de 9 puntos.

Reacciones cutáneas: variable compuesta que incluye rash acneiforme y celulitis, erisipela, edema facial, eritema, foliculitis, crecimiento anormal del pelo, hipertrichosis, infección del lecho ungueal, alteración de las uñas, infección de las uñas, paroniquia, hiperpigmentación cutánea, necrosis cutánea, teleangiectasia, xerosis y síndrome estafilocócico de la piel escaldada.

Rash acneiforme: variable compuesta que incluye rash, rash papular, rash eritematoso, dermatitis acneiforme, dermatitis exfoliativa, rash pustular, rash prurítico, rash generalizado, rash macular, rash maculopapular, acné, acné pustular, descamación cutánea y sequedad cutánea.

AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS DE ANDALUCÍA (AETSA)

Avda. de la Innovación s/n. Edificio ARENA 1.
41020 Sevilla. España (Spain)
Tlf. +34 955 006 309 / Fax +34 955 006 327

www.juntadeandalucia.es/salud/AETSA

