





Cáncer de Colon:

Terapia de alto costo en cáncer de colorrectal avanzado

Última revisión: Noviembre de 2017

Se estima actualización de la presente revisión en 2 años.

Terapia de alto costo en cáncer de colorrectal avanzado / Maria Celeste Díaz ... [et al.]. - 1a ed . - Ciudad Autónoma de Buenos Aires : Instituto Nacional del Cáncer, 2017. Libro digital, Otros

Archivo Digital: descarga y online ISBN 978-987-3945-38-0

1. Cáncer. 2. Cirugía Colorrectal. 3. Guías $\,$. I. Díaz, Maria Celeste CDD 616.994



Autoridades

Presidente de la Nación

Ing. Mauricio Macri

Ministro de Salud de la Nación

Dr. Adolfo Rubinstein

Director del Instituto Nacional del Cáncer

Dr. Roberto N. Pradier

Coordinadora Técnica

Dra. Julia Ismael

Coordinadora Administrativa

Lic. Nahir Elyeche

Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Dra. Celeste Diaz

Dra. Carolina Gabay

Dra. Johanna Caldano

Dra. Paula Nannini

Autoras

Dra. Celeste Diaz

Dra. Carolina Gabay

Dra. Johanna Caldano

Dra. Paula Nannini

Esta guía representa la posición del Instituto Nacional del Cáncer Argentino en referencia a la temática propuesta. Las recomendaciones son producto de una cuidadosa evaluación de la evidencia disponible. En ningún caso reemplaza al juicio clínico del médico tratante. Este documento no sustituye el criterio médico en la toma de las decisiones apropiadas para cada caso individual, la consulta del paciente la familia o cuidadores.

Agradecimientos

Agradecemos a todos los profesionales e instituciones que hicieron posible la realización de este trabajo.

Respecto de los revisores externos, por su tiempo y dedicación para evaluar el presente documento:

Dr Josep Tabernero, MD PhD; Head, Medical Oncology Department- Vall d'Hebron University

Dra Elena Élez, MD; Gastrointestinal Cancer and Phase I Program Medical Oncology Department- Hospital Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO).

Se agradece al soporte documental de la Biblioteca de la Academia Nacional de Medicina y al panel de expertos por su participación durante el proceso de acuerdo

Índice

Resumen de recomendaciones	8
Introducción	10
Definición del problema	11
Metodología	12
Terapia Anti-EGFR	16
Bevacizumab	53
Regorafenib	94
Trifluridina tipiracilo (TAS102)	10
Reunión de consenso	109
Algoritmo	116
Glosario	118
Anexos	120
Búsqueda bibliográfica	120
Escalas empleadas	12

Resumen de Recomendaciones

TERAPIA antiEGFR 1RA LINEA

Se recomienda el uso de terapia anti-EGFR en asociación con esquemas infusionales, en pacientes con ECOG o-1, lesiones potencialmente resecables, primario extirpado o potencialmente operable, buen estado general para ser sometido ulteriormente a la resección de las lesiones hepáticas y/o primario y ausencia de mutación en K y N-Ras.

Recomendación Fuerte

Calidad de la evidencia Alta

TERAPIA DE MANTENIMIENTO CON antiEGFR

De acuerdo a la evidencia analizada, concluimos que es insuficiente para realizar una recomendación sobre la terapia de mantenimiento con antiEGFR, aguardando nuevos resultados de ECA.

TERAPIA antiEGFR 2DA LINEA

Se sugiere el uso de terapia anti-EGFR en asociación con irinotecan u oxaliplatino, en pacientes con ECOG o-1 y ausencia de mutación en K y N-Ras.

Recomendación Condicional

Calidad de la evidencia Alta

BEVACIZUMAB 1RA LINEA

Se sugiere el uso de bevacizumab asociado a quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino y/o irinotecan como una opción en la primera línea de tratamiento en pacientes con CCRm, enfermedad evaluable e irresecable y ECOG hasta 1 independientemente del estado de RAS, siempre y cuando el paciente no tenga contraindicación para el uso del antiangiogénico.

Recomendación Condicional

Calidad de evidencia Alta

BEVACIZUMAB MANTENIMIENTO

Se sugiere el uso de bevacizumab asociado a fluoropirimidinas en pacientes con CCRm, enfermedad evaluable e irresecable y ECOG hasta 1, que no hayan progresado a una primera línea de quimioterapia y con evidencia de respuesta, independientemente del estado de RAS, siempre y cuando el paciente no tenga contraindicación para el uso del antiangiogénico.

Recomendación Condicional

Calidad de la evidencia Moderada

BEVACIZUMAB 2DA LINEA

Se sugiere el uso de bevacizumab asociado a FOLFOX o CapOX en pacientes con CCRm progresados a una primera línea de quimioterapia basada en irinotecan, enfermedad evaluable y ECOG hasta 1, independientemente del estado de RAS, siempre y cuando el paciente no tenga contraindicación para el uso del antiangiogénico.

Recomendación Condicional

Calidad de la evidencia Alta

BEVACIZUMAB MAS ALLA DE PROGRESION

No se sugiere el uso de bevacizumab asociado a esquema combinado de quimioterapia en pacientes progresado a una primera línea de quimioterapia combinada con bevacizumab.

Recomendación Condicional

Calidad de la evidencia Alta

TRATAMIENTO DE 3RA LINEA REGORAFENIB Y TAS102

No se sugiere el uso de estas terapias en pacientes con cancer colorrectal metastásico, progresados a terapias previas con antiVEGF y antiEGFR (ras wild type).

Recomendación Condicional

Calidad de la evidencia Alta

Alcance y Objetivos

En la Argentina no existía al momento una definición estándar de manejo de las patologías tumorales por parte del Estado Nacional, principal financiador de estas prácticas. Producir recomendaciones para el manejo de las enfermedades de mayor impacto brindaría a los financiadores un marco académico para ordenar los procedimientos y hacer más factible y eficiente la planificación y la previsión de prestadores de las prácticas.

Una Tecnología Sanitaria se define como el conjunto de medicamentos, dispositivos y procedimientos médicos o quirúrgicos usados en la atención sanitaria, incluyendo a sus sistemas organizativos y de soporte. En el caso del Instituto Nacional del Cáncer, se aboca a medicamentos y prácticas médicas denominadas de alto costo.

La Evaluación de Tecnología Sanitaria (ETS) consiste en el proceso de análisis e investigación, dirigido a estimar el valor y contribución relativos de cada tecnología sanitaria a la mejora de la salud individual y colectiva, teniendo además en cuenta su impacto económico y social, pero fundamentalmente adaptándolo al contexto local. Se constituye en un puente entre el conocimiento científico y el proceso de toma de decisiones. Es una herramienta clave para orientar la toma de decisiones de manera racional, basada en métodos científicos. Se realizan valoraciones objetivas de los impactos sanitario, social, ético, organizativo y económico de las técnicas y procedimientos de uso médico-sanitario, que contribuyan a sustentar sobre bases científicas las decisiones de autoridades. Se promueve que la introducción, adopción, difusión y utilización de las tecnologías en salud se haga de acuerdo con criterios de eficacia, seguridad, efectividad y eficiencia y de contexto demostrados científicamente.

Las recomendaciones del INC se enfocan principalmente a resolver preguntas médicas en la prescripción de drogas oncológicas de alto costo por parte del Banco Nacional de Drogas Oncológicas.

El propósito es generar recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible y con el consenso de expertos en el área en cuestión, las cuales se desarrollan mediante un proceso sistemático de análisis de los resultados. El procedimiento de cómo se arriba a las conclusiones es claro para los usuarios¹. Esta guía es material de consulta, no imprime obligación, es una herramienta para el médico y otros profesionales en la planificación de atención a pacientes.

Este documento es un resumen de la evidencia actual, ordenada y valorada según estándares internacionales, en consonancia con las actuales recomendaciones de las sociedades médicas.

Público destinatario: médicos oncólogos, radioterapeutas, cirujanos, clínicos y farmacéuticos relacionados con el Ministerio de Salud de la Nación.

¹ Guia metodológica del INC disponible en: http://www.msal.gov.ar/inc/recursos-de-comunicacion/guia-para-la-realizacion-de-guias-de-practica-clinica/

Introducción: Cáncer de colon metastásico Incidencia

El CCR es uno de los tipos de cáncer más prevalentes y ocupa el tercer lugar en incidencia y mortalidad (Fuente: SIVER / INC en base a datos de la DEIS. Ministerio de Salud de la Nación. Argentina, 2016).

De acuerdo a datos de Globocan (IARC - Agencia Internacional de Investigación en Cáncer) en el año 2012 se reportan 13558 casos nuevos anuales con predominio en la población mayor a 65 años. La proyección para el año 2020 es de 15700 casos nuevos en el año.

En la actualidad, cuando se diagnostica un cáncer colorrectal, en más del 60% de los casos la enfermedad ya se encuentra avanzada a nivel regional o a distancia, y éste es el principal factor que influye en la sobrevida global. Hay medidas efectivas y costo-efectivas para reducir la mortalidad por cáncer colorrectal, como el tamizaje poblacional de pólipos preneoplásicos o formas tempranas a través de búsqueda de sangre oculta en materia fecal y colonoscopía, entre otras. En la Argentina se están implementado acciones sistemáticas tendientes a la prevención y detección temprana del CCR (Gualdrini y col, 2012)².

²http://www.msal.gov.ar/inc/images/stories/downloads/publicaciones/equipo_medico/Cancer_colorrectal/Diagnst ico_situacional_del_cncer_colorrectal_en_Argentina.pdf

Definición del Problema

Aproximadamente un cuarto de los pacientes con CCR cuando son diagnosticados se encuentran ya en estadio IV, y otro cuarto del total de pacientes con CCR progresará al estadio IV ante el fracaso de los tratamientos instaurados.

El CCR estadio IV (CCRm) presenta una mortalidad elevada, siendo el promedio de sobrevida de unos 6 meses aproximadamente a partir del diagnóstico, si no se realiza tratamiento (Scheithauer W. y col, 1993³). Con el advenimiento de nuevos esquemas de quimioterapia, combinaciones de las mismas y la introducción de agentes biológicos como anticuerpos monoclonales, y mejoras en las técnicas quirúrgicas la sobrevida de estos pacientes actualmente se encuentra alrededor de los 24 meses.

Los objetivos de los tratamientos para los pacientes con CCR en estadio IV deben apuntar a aumentar la sobrevida global y mejorar la calidad de vida, con un perfil de efectos adversos aceptable en el balance riesgo/beneficio.

Por otra parte, dado el elevado costo de estas terapias exige una adecuada selección de pacientes a la hora de definir quiénes son candidatos a beneficiarse de las terapias combinadas, evitando así la exposición a efectos indeseables de los tratamientos intensivos, en muchos casos no despreciables.

La presente revisión se enfoca a terapias sistémicas de enfermedad avanzada, que cuentan con aprobación por ANMAT para su uso:

	ANMAT	Dosis ²	Indicación ³
Bevacizumab	4814/13	100mg/4ml 400mg/16ml Infusiones c/14 días: 5 ó 10mg/Kg de peso corporal.	Está indicado en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma metastásico de colon o recto.
Cetuximab	3847/13	5mg/ml Perfusiones semanales: 1° 400mg x m2 de superficie corporal. 2°-N 250mg x m2 de superficie corporal.	Está indicado para el tratamiento de pacientes con CCRm con expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y con gen KRAS de tipo nativo En combinación con quimioterapia basada en irinotecan o perfusión continua de 5-fluoracilo/ácido folínico más oxaliplatino Como agente único en pacientes que fracasaron con tratamientos basados en oxaliplatino e irinotecan y que no toleraban irinotecan.
Panitumumab	7335/13	20mg/ml Infusiones c/14 días: 6mg/Kg de peso corporal.	Se utiliza en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico (cáncer del intestino) para pacientes adultos con un tipo de tumor conocido como «tumor con RAS de tipo salvaje». Se utiliza solo o en combinación con otros medicamentos contra el cáncer.
Regorafenib	4736/13	40mg 160mg/día x 3 semanas (+1 semana off)	Está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CRC) que fueron tratados previamente con quimioterapia a base de fluoro-pirimidina, oxaliplatino e irinotecan, y anti-VEGF, y, si presentan el gen KRAS de tipo <i>silvestre</i> , terapia con anti-EGFR.
Trifluridina Tipiracilo (TAS102)	5575/17	La dosis inicial recomendada es 35 mg/m2/dosis, administrada por vía oral dos veces al día en los Días 1 al 5 y Días 8 al 12 de cada ciclo de 28 días La dosis no debe exceder de 80 mg/dosis.	Está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) que hayan sido previamente tratados o no se les considere candidatos al tratamiento con terapias disponibles, incluidas quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán, agentes anti-VEGF y agentes anti-EGFR

¹ Disposición ANMAT de aprobación del prospecto vigente.

²Dosis recomendada para la indicación aprobada.

³Indicacion aprobada en prospecto vigente

³ Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV, Sebesta C, DepischD.Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer.BMJ. 1993 Mar 20;306(6880):752-5.PMID: 7683942

Metodología

Se realizó una búsqueda electrónica de publicaciones dirigida a los idiomas inglés y español. La franja de tiempo para la búsqueda fue entre 08/2014 hasta 08/2017 inclusive.

Los tipos de estudios buscados fueron ensayos clínicos randomizados, revisiones sistemáticas, metanálisis y estudios de costo- efectividad. La búsqueda se llevó a cabo en las siguientes bases: PubMed, The Cochrane library, Tripdatabase; búsquedas manuales en NICE, AHR, SIGN, SMC, HTA de NIHR, CIGNA, AETNA así como en google.

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en forma independiente por distintos miembros del Instituto Nacional del Cáncer. Se consultaron fuentes primarias (trabajos randomizados y controlados) y secundarias (Revisiones sistemáticas y metanálisis realizados bajo una metodología clara, evaluaciones de tecnologías sanitarias y estudios fármaco-económicos). Se sintetizó dicha información y se la analizó.

En aquellos casos donde hubo desacuerdos, las diferencias se resolvieron por consenso entre los revisores.

Los criterios de inclusión fueron:

- artículos en inglés o español;
- fecha de publicación: 2014-2017;
- adultos mayores de 18 años;
- artículos con reporte de efectividad, costo-efectividad o seguridad para la comparación de interés.
- estudios con descripción del diseño y métodos.
- Evaluaciones de tecnologías sanitarias, guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, metanálisis y ensayos clínicos aleatorizados.

Criterios de exclusión:

- otro idioma por fuera del inglés o español
- estudios en animales o in vitro
- reportes de casos, series de casos o casos y controles
- otras intervenciones por fuera al objeto de revisión (cáncer de colon metastásico, bevacizumab, cetuximab, panitumumab, regorafenib, TAS102)
- otra situación clínica por fuera a la analizada (para todas las drogas arriba mencionadas: cáncer colorrectal metastásico)
- otra patología (diferente a cáncer de colon)

Desenlaces: SVG, SLP; seguridad.

De todos los artículos hallados se realizó una primera selección a través de abstracts para revisar si cumplían con los criterios de inclusión. Se analizó la calidad de la evidencia a través de GRADE, utilizándose para la valoración de revisiones sistemáticas, metanálisis la herramienta SIGN y AGREE para las guías de práctica clínica.

Los resultados de la búsqueda y términos MESH se resumen en la página CAMPO

Luego de finalizar este proceso, se llevó la reunión de consenso con expertos sobre terapias de alto costo en cáncer colorrectal metastásico en el Instituto Nacional del Cáncer, cuyo objetivo fue plantear los temas de controversia, generar un espacio de discusión y retroalimentación, y lograr un consenso final.

Metodología: para la actualización de contenidos de la guía de Cáncer colorrectal metastásico publicada en 2014, en donde se había alcanzado acuerdo uniforme en las cuestiones planteadas, se decidió trabajar con la técnica de motodologia Delphi para lograr consenso a través de la opinión del grupo de expertos seleccionados.

Luego de la discusión de la evidencia científica, se ha llegado a acuerdo en la formulación de las recomendaciones en su totalidad. Los comentarios pertinentes fueron volcados en cada una de ellas como comentario de expertos. (Ver apartado Reunión de consenso, pag CAMPO).

Las recomendaciones basadas en el sistema GRADE⁴ son expresadas como fuertes y condicionales (o débiles) y tienen implicancias específicas.

٠

⁴ Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ : British Medical Journal*. 2008;336(7650):924-926. doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD.

Tabla 1. Implicancias de las recomendaciones según GRADE⁵.

Implicancias	Recomendación fuerte	Recomendación condicional (débil)
Para pacientes	La mayoría de las personas en esta situación desearían el curso de acción recomendado y solo una pequeña proporción no lo haría. Es probable que no sea necesaria la ayuda a las personas en la toma de decisión formal coherente con sus valores y preferencias.	La mayoría de las personas en esta situación desearía el curso de acción sugerido, pero muchos no lo harían.
Para la práctica clínica	La mayoría de las personas deben recibir la intervención. La adhesión a esta recomendación de acuerdo con la guía puede ser utilizado como un criterio de calidad o indicador de rendimiento.	Reconocer que las diferentes opciones serán adecuadas para las pacientes y que se debe ayudar a cada paciente a llegar a una decisión coherente con sus valores y preferencias.
Para la salud pública	La recomendación puede ser adoptada como política en la mayoría de las situaciones	Es necesario un debate sustancial con la participación de todos los interesados

Panel de expertos:

La selección de expertos fue de acuerdo a los siguientes criterios: representantes del ámbito público y privado; especialidad Oncología clínica, representantes de entidades del Ministerio de Salud: ANMAT, Banco Nacional de Drogas y expertos dedicados a la gestión en salud. Se convocó a representantes de pacientes oncológicos para participar en la reunión de consenso del panel experto.

Miembros del panel: Dr. Ricardo Kirchuk (Instituto Roffo – INC), Dra. Ana Adur (Oncóloga clínica - Instituto Roffo CABA), Dr. Juan O'Connor (Oncólogo clínico – Inst. Fleming CABA), Dra. Adriana Tomadoni (Htal. Posadas – Bs As.), Dr. Guillermo Méndez (Oncólogo clínico – Htal. Udaondo CABA), Dr. Patricio Servienti (Oncólogo clínico – Htal. Alvarez / Sanatorio Güemes CABA), Dr. Cesar Blajman (Oncólogo clínico – Santa Fe), Dr. Eduardo Ortiz (Oncólogo clínico – La Pampa), Dra. Cristina Rusz Maidana (Oncóloga clínica – Stgo del Estero), Dr. Jorge Arcuri (Oncólogo clínico – Tucuman), Dr. Ariel Zwenger (Oncólogo clínico – Neuquen), Dr. Mauricio Lirussi (Oncólogo clínico – San Juan), Dr. Pablo Sánchez (Cirujano HPB – Inst. Roffo CABA), Dr. Lucas Mc Cormack (Cirujano HPB – Htal Aleman CABA), Dr. Ubaldo Gualdrini (Coordinador Programa prevención cáncer colorrectal – INC), Dra. Silvia Agusto (Banco Nacional de drogas oncológicas), Virgilio Petrungaro (ANMAT).

Declaración de Conflicto de interés: el equipo elaborador declaró no tener conflictos de intereses. Con respecto a los miembros del panel, en la valoración de sus declaraciones sus vínculos vigentes no influenciaban su participación. Los formularios de declaración se encuentran disponibles en el INC.

Independencia editorial: Se declara que el equipo elaborador gozó de independencia editorial en la redacción de las recomendaciones.

Revision externa: Se efectuó segun el sistema AGREE II y estuvo a cargo de la Dra Elena Élez, MD; Gastrointestinal Cancer and Phase I Program Medical Oncology Department- Hospital Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO).

⁵ Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ : British Medical Journal*. 2008;336(7652):1049-1051. doi:10.1136/bmj.39493.646875.AE.

PREGUNTAS DE INVESTIGACION

- 1. ¿En pacientes con CCRm la combinación de QT y Cetuximab tiene mayor eficacia y seguridad comparado a QT?
- 2. ¿En pacientes con CCRm la combinación de QT y Panitumumab tiene mayor eficacia y seguridad comparado a QT?
- 3. ¿En pacientes con CCRm la combinación de QT y Bevacizumab tiene mayor eficacia y seguridad comparado a QT?
- 4. ¿En pacientes con CCRm la combinación de QT y Cetuximab tiene mayor eficacia y seguridad comparado a QT y Bevacizumab?
- 5. ¿En pacientes con CCRm Regorafenib tiene mayor eficacia y seguridad comparado a placebo?
- 6. ¿En pacientes con CCRm TAS102 tiene mayor eficacia y seguridad comparado a placebo?

TERAPIA ANTI EGFR

La tecnología:

CETUXIMAB

Es un anticuerpo monoclonal quimérico que se une al dominio extracelular del EGFR, inhibiendo su dimerización y activación. La señalización vía EGFR está involucrada en el control de la supervivencia celular, ciclo celular, angiogénesis y migración celular. Cetuximab se une al receptor EGFR produciendo down regulation del mismo y una respuesta citotóxica contra células que expresen EGFR.

Dosis: Perfusiones semanales: 1° 400mg x m² de superficie corporal. Seguidos de 250mg x m² de superficie corporal.

Usualmente en la práctica clínica cetuximab se administra en dosis de 500 mg/ m² cada 2 semanas, a diferencia del régimen utilizado en los estudios CRYSTAL y OPUS (250 mg/m² semanalmente). Esta dosis fue evaluada en el ECA fase II CECOG/CORE II⁶ donde aleatorizaron cetuximab/FOLFOX semanal o cada 2 semanas en 152 pacientes. Los autores concluyen que no hay diferencias en eficacia y seguridad en la dosis administrada cada 2 semanas.

PANITUMUMAB

Panitumumab es un anticuerpo monoclonal recombinante totalmente humano IgG2, que se une con gran afinidad y especificidad al EGFR humano.

Dosis: Infusiones c/14 días: 6mg/Kg de peso corporal.

Resumen de evidencia: En esta actualización, fue analizada la evidencia publicada entre los años 2014 y 2017.

⁶ Brodowicz T, Ciuleanu TE, Radosavljevic D, Shacham-Shmueli E, Vrbanec D, Plate S, Mrsic-Krmpotic Z, Dank M, Purkalne G, Messinger D, Zielinski CC. FOLFOX4 plus cetuximab administered weekly or every second week in the first-line treatment of patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: a randomized phase II CECOG study. Ann Oncol. 2013 Jul;24(7):1769-77. doi: 10.1093/annonc/mdt116. Epub 2013 Apr 4.

Terapia de 1ra Línea

RANDOMIZADOS FASE II-III						
Referencia	Diseño	Punto final	Periodo	Ramas	Resultados	
Referencia Heinemann y col, ⁷ FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open- label, phase 3 trial Revista y año Lancet Oncol. 2014	N: 592 Población: Pacientes con CCRm confirmado histológicamente, KRAS exón 2 wildtype 18 – 75 años ECOG 0-2 Expectativa de vida > 3 m Adecuada función orgánica Sin cirugías en las 4 sem previas Presencia de al menos una lesión medible. Criterios de exclusión: MTS cerebrales	Primario: TRO (por investigador) Secundario SLP SVG Porcentaje de remisión (máximo porcentaje de cambio en tamaño comparado con basal) Resección de Mts hepáticas Seguridad Tolerancia	Periodo ENE 2007 Y SEPT 2012	Experime ntal: Cetuxima b 400 mg/m², luego 250 mg/m² semanal + FOLFIRI N=297 Control: BEV 5 mg/kg c/2 semanas+ FOLFIRI N=295	Mediana de seguimiento para cetuximab 33,0 m (RIQ* 19.0–55.4) y 39.0 m (22.5–56.9) para bev Mediana de duración del tratamiento: 4.8 m (RIQ 2.6–7.7) para el grupo de Cet vs 5.3 m (2.8–8.3) para el grupo de Bev y 6.8 m (3.7–12.4) vs 8.0 m (4.9–13.1) respecto a cualquier tratamiento. Mediana de ciclos administrados para el grupo con cetuximab 10 (6.0–17.0) vs 12 (6.0–17.0); p=0.014). TRO 184/297 (62%) vs 171/295 (58%) OR 1.18, IC95% 0.85–1.64; p=0.18 SLP Mediana de 10 m (IC95% 8.8–10.8) vs 10.3 m (9.8–11.3) HR 1.06, IC95% 0.88–1.26; p=0.55 SVG 28.7 m (IC95% 24.0–36.6) vs 25.0 m (22.7–27.6) HR 0.77 (IC95% 0.62–0.96); p=0.017	
	Tratamiento previo con anti EGFR o BEV Terapia previa para CCR (excepto adyuvancia al menos 6 m antes) Diseño: Abierto Multicentrico Aleatorizado Fase III				RAS wt para todos los loci RAS TRO: OR 1.28 (IC95% 0.83–1.99); p=0.32 SLP: 10.4 m (IC95% 9.5–12.2) vs 10.2 m (9.3–11.5) HR 0.93 (IC95% 0.74–1.17); p=0.54). SVG: 33.1 m (IC95% 24.5–39.4) vs 25.6 m (22.7–28.6) HR 0.70, (IC95% 0.53–0.92); p=0.011 Otras RAS mutaciones en KRAS exón 3 0 4 0 NRAS exón 2, 3 0 4. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ramas TRO: OR 0.45, IC95% 0.17–1.21; p=0.14 SLP: 6.1 m (IC95% 5.3–8.5) vs 12.2 m (9.7–13.9) (HR 2.22, IC95% 1.28–3.86; p=0.004) SVG: 16.4 m (IC95% 15.9–27.6) vs 20.6 m (17.0–28.4) HR 1.20, (IC95% 0.64–2.28; p=0.57) Población con cualquier RAS mutación: más pacientes en el grupo de BEV tuvieron respuesta en comparación con Cetuximab, con SLP mayor (no estadísticamente significativo)	

⁷ Volker Heinemann, Ludwig Fischer von Weikersthal, Thomas Decker, Alexander Kiani, Ursula Vehling-Kaiser, Salah-Eddin Al-Batran, Tobias Heintges, Christian Lerchenmüller, Christoph Kahl, Gernot Seipelt, Frank Kullmann, Martina Stauch, Werner Scheithauer, Jörg Hielscher, Michael Scholz, Sebastian Müller, Hartmut Link, Norbert Niederle, Andreas Rost, Heinz-Gert Höffk es, Markus Moehler, Reinhard U Lindig, Dominik P Modest, Lisa Rossius, Thomas Kirchner, Andreas Jung, Sebastian Stintzing. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2014; 15: 1065–75.PMID:25088940

				Incidencia de EA grado 3-4 211/297 (71%) vs 188/295 (64%)< Discontinuaron tratamiento 46 (15%) vs 31 (11%) por toxicidad relacionada a la droga Hubo 5 muertes relacionadas con Bev+FOLFIRI (1 arritmia, 1 sepsis, 1 evento tromboembólico, 2 infección con neutropenia)
				*RIQ: Rango Intercuantil
Stintzing y col ⁸ ,	Descripto en		TRO	
	Heinemann V y col		Rama A: 71.	4%
Independent radiological evaluation			Rama B: 56.	4%
of objective response, early tumor shrinkage,	Resumen de la ESMO 2	014	p = 0.015	
and depth of response		- 1	Encongimie	nto temprano del tumor
in FIRE-3 (AIO KRK- o3o6) in the final RAS			Rama A: 67.	5%
evaluable population			Rama B: 47.	9%
			p = 0.0013	
Ann Oncol. 2014				gnificativamente con SLP en la rama con Cet t p = 0.023) y SVG S (logrank test p = 0.0005 y p
			Profundidad	d de respuesta:
			Rama A: 48.	2%
			Rama B: 33.0	0%
			p = 0.0005	
			Se asoció co test p < 0.00	n sobrevida post-progresión (Bravais Pearson 01
			KRAS exon :	2 wild type :
			TRO	
			Rama A: 66,	5%
			Rama B: 55,	6%
			(p = 0,016)	
			RAS wild typ	pe final :
			TRO	
			Rama A: 72%	6
			Rama B: 56,	1%
			(p = 0,003)	
			Mediana SV	G:
			Rama A (n:1	99): 33,1 m
l				

_

⁸ S. Stintzing, D.P. Modest, L. Fischer von Weikersthal, T. Decker, A. Kiani, U. Vehling-Kaiser, S. Al-Batran, T. Heintges, C. Lerchenmueller, C. Kahl, G. Seipelt, F. Kullmann, W. Scheithauer, S. Held, C. Giessen, M. Moehler, A. Jagenburg, A. Jung, T. Kirchner, V. Heinemann Independent radiological evaluation of objective response rate, early tumour shrinkage, and depth of response in the FIRE-3 study: Analysis in the final RAS evaluable population. Annals of Oncology (2014) 25 (5): 1-41.

				Rama B (n:20	o1): 25 m	
				HR: 0,697 (IC	95% 0,54-0,90; p =0,0059)	
Stintzing S y col ⁹ , FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post- hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial Lancet Oncol 2016	Descripto en Heinemann V y col Análisis posthoc (exploratorio) de la dinámica tumoral en el subgrupo RAS wild type "final" excluyendo a KRAS exones 2–4 /NRAS exones 2–4 debido al cambio en la aprobación de cetuximab Mediana de seguimiento: 40,3 meses (IQR 28,2–58,9) No se registraron nuevos eventos tóxicos Profundidad de respuesta (porcentaje de cambio máximo de tamaño tumoral comprado con basal en poblacion RAS final las tc que fuerno evaeladuas por comité central masked			cuales 488 te (exones 2–4 to De estos se a de estos 330 Las caracterí ras final control Rama A (n=1 Rama B (n=1 HR: 0,697 (IC No hubo dife TRO: Rama A (n=1 Rama B (n=1 CR: 2,01 (IC Grid Rama CR: 2,01 (IC Gr	tenían tomografía para revisión central, de los enían muestras para más análisis de Kras: de KRAS y NRAS) inalizaron 475 de los cuales 400 nativo final y tenían tomografía para revisión central sticas basales de la población ITT, ras final y tomografía central fueron comparables 5: 57): 33,1 m 73): 25 m 795% 0,54–0,90; p=0,0059) erencia ES para SLP	
Ciardiello y col, ¹⁰	N: (182/340, 53.5%)			TRO en la cohorte de NGS: 104/182 pacientes: 57.1%; (IC 95% 52-66.4%)		
Clinical activity of FOLFIRI plus cetuximab according to extended gene mutation status by next-generation sequencing: findings from the CAPRI-GOIM trial Annals of Oncology. 2014	Análisis de subgrupo del CAPRI-GOIM Jul 2009 a Jun 2013			Una o más m en 14/22 gen KRAS exón 2 laboratorio lo Genes mutac exones 3/4 (8 9/20 (13.2%), En tumores k cetuximab: T (IC 95% 9.2—:	dos frecuentemente: TP53 (39.6%), KRAS 8.8%), NRAS exones 2/3 (7.1%), PIK3CA exones BRAF (8.2%). KRAS and NRAS wt el grupo tratado con RO 62.0% (IC 95% 55.5-74.6%) con SLP 11.1 m	
Van Cutsem y col, 11	<u>N:</u> 1198	Primario:	Jul 2004 al Nov	Experimen tal:	HR para SVG y SLP según tratamiento de acuerdo las distintas mutaciones	
Fluorouracil, Leucovorin, and	<u>Diseño:</u>	SLP	2005	FOLFIRI +		

⁹ Sebastian Stintzing, Dominik P Modest, Lisa Rossius, Markus M Lerch, Ludwig Fischer von Weikersthal, Thomas Decker, Alexander Kiani, Ursula Vehling-Kaiser, Salah-Eddin Al-Batran, Tobias Heintges, Christian Lerchenmüller, Christoph Kahl, Gernot Seipelt, Frank Kullmann, Martina Stauch, Werner Scheithauer, Swantje Held, Clemens Giessen-Jung, Markus Moehler, Andreas Jagenburg, Thomas Kirchner, Andreas Jung, Volker Heinemann, on behalf of the FIRE-3 investigators. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumour dynamics in the fi nal RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial. Lancet Oncol 2016; 17: 1426–34.PMID: 27819245.

Ciardiello F1, Normanno N2, Maiello E3, Martinelli E4, Troiani T4, Pisconti S5, Giuliani F6, Barone C7, Cartenì G8, Rachiglio AM2, Montesarchio V9, Tonini G10, Rizzi D6, Cinieri S11, Bordonaro R12, Febbraro A13, De Vita F4, Orditura M4, Fenizia F2, Lambiase M2, Rinaldi A14, Tatangelo F2, Botti G15, Colucci G6. Clinical activity of F0LFIRI plus cetuximab according to extended gene mutation status by next-generation sequencing: findings from the CAPRI-GOIM trial. Ann Oncol. 2014 Sep;25(9):1756-61. doi: 10.1093/annonc/mdu230. Epub 2014 Jun 18.

¹¹ Disponible en: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2014.59.4812

		Ţ.	I	1	
Irinotecan Plus Cetuximab Treatment and RAS Mutations in	Post hoc del fase III CRYSTAL	<u>Secundario</u> SVG		cetuximab (N=599) semanal	SVG:
Colorectal Cancer		3,4		Semanai	
	Se reanalizaron				n Subgrupo HR IC95%
J Clin Oncol. 2015	muestras de ADN			Control:	666 KRAS exón 2 wt 0.80 0.67-0.95
J Cilli Olicol. 2015	para mutaciones KRAS y NRAS			FOLFIRI	397 KRAS exón 2 mut 1.04 0.83-1.28
	adicionales			(N=599)	430 RAS evaluable 0.75 0.60-0.93
					367 RAS wt 0.69 0.54-0.88
					315 RAS/BRAF wt 0.70 0.54-0.91
					460 Any RAS mut 1.05 0.86-1.28
					63 Otras RAS mut 1.22 0.69-2.16
					SLP
					n Subgrupo HR IC95%
					666 KRAS exon 2 wt 0.70 0.56-0.87
					397 KRAS exon 2 mut 1.17 0.89-1.54
					430 RAS evaluable 0.58 0.44-0.77
					367 RAS wt 0.56 0.41-0.76
					315 RAS/BRAF wt 0.53 0.37-0.75
					460 Any RAS mut 1.10 0.85-1.42
					63 Otras RAS mut
					La incidencia de EA fue similar entre grupos
Venook y col ¹² ,	N KRAS wild	Primario:	Sep	FOLFOX6	Mediana de seguimiento 47.4 m (0-110.7 m)
Effect of First-Line	type:2334	SVG	2005 – Mar	(73.4%) o FOLFIRI	SVG
Chemotherapy Combined With	<u>N final</u> :1137	<u>Secundario</u>	2012	(26.6%) +	Rama A: 30.0 m
Cetuximab or	(333 preenmienda				Rama B: 29.0 m
Bevacizumab on SVG in Patients	seleccionados retrospectivamente)	SLP			HR: 0.88 (IC 95%, 0.77-1.01; P = 0.08)
With KRAS Wild-	N: 1137	TRO		Experime ntal:	
Type Advanced or Metastatic	223/				SLP:
Colorectal Cancer: A Randomized Clinical				Cetuxima b (n= 578)	Rama A: 10.5 m (5.8-17.7)
Trial.	Población:			5 (11- 5/0)	Rama B: 10.6 m (6.4-16.6)
JAMA. 2017	CCRm, KRAS wt				HR: 0.95 (IC 95%, 0.84-1.08; P = 0.45).
	(codones 12 y 13)			Control:	

Alan P. Venook, MD; Donna Niedzwiecki, PhD; Heinz-Josef Lenz, MD; Federico Innocenti; Briant Fruth, BS; Jeffrey A. Meyerhardt, MD, MPH;Deborah Schrag, MD, MPH; Claire Greene; Bert H. O'Neil, MD; James Norman Atkins, MD; Scott Berry, BSc, MD, MHSc, FRCPC; Blase N. Polite, MD; Eileen M. O'Reilly, MD; Richard M. Goldberg, MD; Howard S. Hochster, MD; Richard L. Schilsky, MD; Monica M. Bertagnolli, MD;Anthony B. El-Khoueiry, MD; Peter Watson, MD; Al B. Benson III, MD; Daniel L. Mulkerin, MD; Robert J. Mayer, MD; Charles Blanke, MD, FRCPC. Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on SVG in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017;317(23):2392-2401. PMID:28632865

	ECOG 0-1 Sin tratamiento previo			Bevacizu mab (m=559)	TRO Rama A: 59.6% Rama B: 55.2% (difference 4.4% IC 05% 1.0% 0.0% P.=
	Exclusión: - metástasis en SNC -QT adyuvante o neoadyuvante a más de 6 meses de randomizacion -tratamiento previo con anti angiogenicos o anti EGFR Diseño: Fase III Aleatorizado Abierto Multicentrico				(difference, 4.4%, IC 95%, 1.0%-9.0%, P = 0.13). Analisis Post Hoc Expanded RAS SVG: HR, 0.88; 95%Cl, 0.72-1.08 SLP: HR, 1.03; IC 95%, 0.86-1.24 Efectos Adversos 584 pacientes (53%) tuvieron EA grado 3-4 153 (14%) grado 4 31 pacientes murieron (16, bevacizumab; 15, cetuximab). 8 del grupo Bev y 7 del Cet podrían atribuirse al tratamiento Diarrea 8 vs 11 Neuropatia 13% Fatiga 7 vs 9% Neutropenia 23 vs 25%
Guren y col, ¹³ Cetuximab in treatment of metastatic colorectal cancer: final survival analyses and extended RAS data from the NORDIC-VII study British Journal of Cancer. 2017	N: 566 Población: CCRm primera línea Diseño: Fase III Aleatorizado Se realizó una actualización sobrevida de 176 pacientes que estaban vivos en el análisis primario. 222 muestras de pacientes KRAS (exón 2) y BRAF (V6ooE) wt fueron reanalizadas para KRAS (exones 3 y 4) y NRAS (exones 2–4)	Primario: SLP Secundario SVG TRO Tasa de Ro Seguridad	Mar 2005 a Oct 2007	Rama A: FLOX Rama B: cetuximab + FLOX Rama C: cetuximab continuo + FLOX intermiten te	Con el análisis extendido RAS, el estatus para RAS y BRAF estaba disponible en 457 pacientes (81% de la población por ITT). RAS mutado en 46% y BRAF en 12% de los tumores. Las mutaciones RAS y BRAF, son factores pronósticos negativos. Cetuximab no produce beneficios cuando se agrega a FLOX en pacientes RAS/BRAF wild-type.

_

¹³ Guren TK, Thomsen M, Kure EH, Sorbye H, Glimelius B, Pfeiffer P, Österlund P, Sigurdsson F, Lothe IMB, Dalsgaard AM, Skovlund E, Christoffersen T, Tveit KM. Cetuximab in treatment of metastatic colorectal cancer: final survival analyses and extended RAS data from the NORDIC-VII study. Br J Cancer. 2017 May 9;116(10):1271-1278. doi: 10.1038/bjc.2017.93. Epub 2017 Apr 11. PMID: 28399112, PMCID: PMC5482736, DOI: 10.1038/bjc.2017.93

Folprecht y col, 14 Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with FOLFOX/ cetuximab in a multidisciplinary concept (CELIM study) Annals of Oncology. 2014	N: 111 Población: Pacientes con CCRm con MTS hepáticas irresecables ECOG o-1 Sin tratamiento previo Diseño: Abierto Multicéntrico Aleatorizado Fase II	Primario: Tasa de respuesta Secundario Tasa de resección SLP SVG Seguridad	Dic 2004 a Mar 2008,	Experimen tal: FOLFOX/c etuximab (n=56) Control: FOLFIRI/ cetuximab (n=55)1	Sobrevida entre grupos (por tratamiento) SVG 35.8 m (95%Cl 28.1–43.6) vs 29.0 m (IC 95%16.0–41.9) HR 1.03 (IC 95%0.66–1.61), P = 0.9. SLP 11.2 m (95%Cl 7.2–15.3) vs 10.5 m (IC 95%8.9–12.2) (HR 1.18 (IC 95%0.79–1.74), P = 0.4 Subgrupo: K-RAS wt vs mutantes SLP 11.9 (IC 95%8.2–15.6) vs 9.9 m (IC 95%4.5–15.2) HR 1.29 (IC 95%0.82–2.04) SVG 36.6 (IC 95%25.3–47.8) vs 27.4 m (IC 95%15.7–9.1) HR 1.41 (IC 95%0.84–2.34) No hubo diferencias entre grupos en el subgrupo K-RAS wt por tratamiento SVG 36.1 (IC 95%21.1–51.1) vs 41.6 (IC 95%22.6–60.6) HR 0.86 (IC 95%0.48–1.53) SLP 12.1 (IC 95%5.2–19.1) vs 11.5 (IC 95%8.8–14.1) HR 1.13 (IC 95%0.69–1.85) Sobrevida en base a resección Ro vs no resección SVG 53.9 m (IC 95%35.9–71.9) vs 21.9 m (IC 95%17.1–26.7) HR 0.29 (IC 95%0.17–0.50), P < 0.001) SLP: 15.4 (IC 95%11.4–19.5) vs 6.9 (IC
					HR 1.13 (IC 95%0.69–1.85) Sobrevida en base a resección Ro vs no resección
					HR 0.29 (IC 95%0.17–0.50), P < 0.001)
					No hubo diferencias de sobrevida entre pacientes con Ro y con R1 o ablación por radiofrecuencia con o sin Ro/R1. Sobrevida a 5 años para Ro: 46.2% (IC 95% 29.5%-62.9%). SLP para Ro (n=36): 9.9 (IC 95%5.8–14.0) m El número de metástasis de base tuvo influencia en la SLP (P < 0.001).
Primrose y col, 15	N: 272	Primario:	Feb 2007	Experimen	Régimen 1 (FOLFOX) 67% en rama A y 68%

¹⁴ Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein W, Raab HR, Weitz J, Lordick F, Hartmann JT, Stoehlmacher-Williams J, Lang H, Trarbach T, Liersch T, Ockert D, Jaeger D, Steger U, Suedhoff T, Rentsch A, Köhne CH. Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with FOLFOX/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in a multidisciplinary concept (CELIM study). Ann Oncol. 2014 May;25(5):1018-25. doi: 10.1093/annonc/mdu088. Epub 2014 Feb 27. PMID: 24585720, DOI: 10.1093/annonc/mdu088

¹⁵ Primrose J, Falk S, Finch-Jones M, Valle J, O'Reilly D, Siriwardena A, Hornbuckle J, Peterson M, Rees M, Iveson T, Hickish T, Butler R, Stanton L, Dixon E, Little L, Bowers M, Pugh S, Garden OJ, Cunningham D, Maughan T, Bridgewater J. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal livermetastasis:

Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial Lancet Oncol 2014	Población Adultos ECOG 0-2 CCRm KRAS exón 2 wt MTS hepáticas resecables o suóptimamente resecables, sin enfermedad MTS extrahepática Tumor primario Ro o resecable Terapia adyuvante previa completa 6 m antes. Quimioradioterapia rectal completa al menos 1 m antes. Sin quimioterapia previa para estadio IV. Diseño Aleatorizado Abierto Fase III	SLP Secundario: SVG Respuesta tumoral prequirurgica pathological resection status Seguridad	a Nov 2012 (criterio de futilidad alcanzad o)	tal: Quimioter apia + cetuximab (n=128) Control: Quimioter apia (n=129) 12 semanas y luego cirugía y luego 12 semanas Régimen 1: FOLFOX 2: CAPOX 3: FOFLIRI	en rama B; Régimen 2 (CAPOX) 19 vs 21% respectivamente y Régimen 3 (FOLFIRI) 12 vs 9%. Mediana de seguimiento: 19.8 m (IC95% 12.2-28.7) vs 21.1 m (IC95% 12.6-33.8) SLP Mediana: 14.1 m (IC 95% 11.8–15.9) vs 20.5 m (IC 95% 16.8–26.7) HR 1.48, IC 95% 1.04–2.12, p=0.030 SVG 39.1 m (IC 95% 23.6–NA) vs NA (LI 32.0 m) HR 1.49, IC 95% 0.86–2.60, p=0.16 NA: No Alcanzado LI: Límite inferior
Schwartzberg y col, ¹⁶ PEAK: A Randomized, Multicenter Phase II Study of Panitumumab Plus Modified Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (mFOLFOX6) or Bevacizumab Plus mFOLFOX6 in Patients With Previously Untreated, Unresectable, Wild-Type KRAS Exon 2 Metastatic Colorectal Cancer JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY. 2014	N: 285 Población: Adultos con CCRm, con lesión medible, KRAS wt exón 2 (codones 12 y 13) ECOG 0-1 Exclusión: tratamiento previo para CCRm Diseño: Fase II Aleatorizado Abierto Multicéntrico	Primario: SLP Secundario SVG TRO (por investigador)	Abr 2009 a Dic 2011	Experimen tal: Panitumu mab + mFOLFOX 6 N: 142 Control: Bevacizum ab + mFOLFOX 6 N: 143	SLP: Mediana en m (IC95%): 10.9 (9.4-13.0) vs 10.1 (9.0-12.6) HR 0.87 (IC95% 0.65-1.17), p=0.353 Subgrupo de pacientes que eran WT con el analisis extended RAS 13.0 (10.9 - 15.1) vs 9.5 (9.0 -12.7) HR = 0.65 (IC 95%, 0.44 - 0.96), P = 0.029 SVG: Mediana en m (IC95%): 34.2 (26.6 - NA) vs 24.3 (21.0 -29.2) R: 0.62; (IC 95%, 0.44 - 0.89); P=0.009 Subgrupo extended RAS 41.3 m (28.8-41.3) vs 28.9 (23.9-31.3) HR: 0.63, (0.39-1.02), p=0.058 TRO 57.8 (49.2-66.0) vs 53.5% (45.0-61.9) 18 pacientes (13%) vs 16 (11%) fueron intervenidos quirúrgicamente Ro en 14 (10%) vs 12 (8%) Subgrupo extended RAS 63.6 (52.7-73.6) vs 60.5 (49.0-71.2) SEGURIDAD Panitumumab y bevacizumab fueron administrados por una mediana de 12 ciclos 126 pacientes (91%) en la rama panitumumab y 115 (83%) en la de bevacizumab presentaron EA grado 3-4 7 (5%) vs 9 (6%) presentaron EA fatales. 3 (2%) y 2 (1%) fueron relacionados al tratamiento respectivamente. Reacciones infusionales grado 3 en 3 pacientes

the New EPOC randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2014 May; 15(6): 601-11. doi: 10.1016/51470-2045(14)70105-6. Epub 2014 Apr 7.

¹⁶ Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, Fasola G, Canon JL, Hecht JR, Yu H, Oliner KS, Go WY. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2014 Jul 20;32(21):2240-7. doi: 10.1200/JCO.2013.53.2473. Epub 2014 Mar 31.

					(2%) del grupo panitumumab y 7 (5%) del
					bevacizumab.
					NA: no alcanzado
Douillard y col, 17	N: 1183	Primario:	Ago 2005 a	Experimen tal:	Mediana de seguimiento de 89 sem en rama A y 74 sem en rama B
Final results from		<u>SLP</u>	Feb 2009	Panitumu	SLP: mediana en m
PRIME: randomized phase III study	Población:			mab + FOLFOX4	KRAS wt:
	Adultos, CCRm, sin	<u>Secundario</u>			10.0 (IC 95% 9.3 – 11.4) vs 8.6 (IC 95% 7.5–9.5)
of panitumumab with FOLFOX4 for first-line	tratamiento previo, ECOG 0-2,	SVG			HR = 0.80; IC 95% 0.67–0.95; P = 0.01
treatment of metastatic colorectal	adyuvancia con FU si recurrió antes de los	TRO		Control:	KRAS mt:
cancer	6 m de completado, lesión medible	Seguridad		FOLFOX4	7.4 (IC 95% 6.9–8.1) vs 9.2 (IC 95% 8.1–9.9) HR = 1.27; IC 95% 1.04–1.55; P = 0.02
					SVG: mediana en m
Annals of Oncology.	Diagra				KRAS wt:
2014	Diseño:				23.9 (IC 95% 20.3–27.7) vs
	Fase III				19.7 (IC 95% 17.6–22.7)
	Aleatorizado				HR o.88 (IC 95% o.73–1.06; P = o.17)
	Multicentrico				KRAS mt:
	Abierto				15.5 m (IC 95% 13.1–17.6) vs 19.2 (IC 95% 16.5– 21.7)
					HR 1.17 (IC 95% 0.95–1.45; P = 0.14)
					TRO
					KRAS wt:
					57% (IC 95% 51.5–62.6) vs 48% (95%Cl 42.0– 53.1)
					OR (IC 95%): 1.47 (1.07–2.04), P = 0.02
					KRAS mt:
					40% (IC 95% 33.4-46.9) vs 41% (IC 95% 34.1- 47.7)
					OR (IC 95%): 0.98 (0.65–1.47), P = 0.98
					Resección
					Tasa de Ro en WT KRAS
					10% (31/325) vs 8% (25/331)
					Subanálisis MTS en hígado solamente:
					(n = 118), tasa de Ro 28% (IC 95% 17.2–40.8) vs 18% (IC 95% 8.8–29.9)
					Se encontró mayor incidencia de EA en el grupo con Pan:
					Toxicidad dérmica (37% versus 2%), diarrea (18% versus 9%), hipokalemia
					(10% versus 5%), fatiga (10% versus 3%), mucositis (9% versus < 1%) e hipomagnesemia (7% versus <1%).

Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocákova I, Ruff P, Błasińska-Morawiec M, Smakal M, Canon JL, Rother M, Oliner KS, Tian Y, Xu F, Sidhu R. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-linetreatment of metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1346-55. doi: 10.1093/annonc/mdu141. Epub 2014 Apr 8.

REVISIONES METANALISIS									
Referencia	Lista de control Metodología SIGN Diseño F		Resultados	SIGN					
Lvycol ¹⁸ , Efficacy and toxicity of adding cetuximab to chemotherapy in the treatment of metastatic colorectal cancer: a meta-analysis from 12 randomized controlled trials Tumor Biol. 2014	1.1 El estudio aborda una pregunta de investigación claramente definida. Sl. 1.2. Al menos dos personas seleccionaron los estudios y extrajeron datos. Sl 1.3. Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura. Sl 1.4. Los autores describen claramente cómo limitaron su revisión por tipo de publicación. Sl 1.5. Se listan los estudios incluidos y excluidos. Sl 1.6. Se proporcionan las características de los estudios incluidos. Sl 1.7. La calidad científica de los estudios incluidos fue evaluada y documentada. Sl 1.8. La calidad científica de los estudios incluidos se evaluó adecuadamente. Sl 1.9. Se utilizan métodos apropiados para combinar los resultados de los estudios individuales. Sl 1.10. Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación. Sl 1.11. Los conflictos de intereses fueron declarados. Sl	N: 6297 Objetivo: Ensayos incluidos: 12 Bokemeyer. 2011* Van Cutsem. 2011* Borner. 2008* Maughan. 2011** Alberts. 2012* Tol. 2009* Ye. 2013* Saltz. 2012* Tveit. 2012* Toewdney. 2012* Sobrero. 2008** Población: Pacientes adultos con CCRm KRAS nativos/muta dos Ramas: Cetuximab Terapia combinada: cetuximab + irinotecan (n=3) Cetuximab + oxaliplatino (n=9) Outcomes: SVG SLP TRO EA	SVG HR=0.99, IC 95%=0.89–1.09; Z=0.28, P=0.779 Análisis de subgrupo: KRAS wt HR=0.94, IC 95%=0.79–1.12; P=0.49 KRAS mutados HR=1.06, IC 95%=0.94–1.19; P=0.34 KRAS/BRAF wt HR=0.93, IC 95%=0.77–1.13; P=0.48 KRAS wt /mutated BRAF mut HR=1.08, IC 95%=0.76–1.52; P=0.69 Basado en los distintos regímenes de quimioterapia Oxaliplatino: HR=1.07, IC 95%=0.95–1.21; Z=1.2, P=0.25 Irinotecan: HR=0.92, IC 95%=0.84–1.01; Z=1.83, P=0.07 SLP (HR=0.94, IC 95%=0.81–1.10; Z=0.76, P=0.49 Analisis de subgrupo KRAS wt HR=0.80, IC95%:0.65–0.99; Z=2.10, P=0.04 KRAS/BRAF wt: HR=0.64, IC 95%=0.52– 0.79; Z=4.15, P=0.00 KRAS mut: HR=1.23, IC 95%=0.82–1.84; Z=1.00, P=0.32 Basado en quimioterapia: Mejoria en todos los pacientes tratados con irinotecan: HR=0.79, IC 95%= 0.66–0.96; Z=2.36, P=0.018 No se apreció este resultado con oxaliplatino TRO RR=1.34, IC 95%=1.08–1.65; Z=2.72, P=0.006 KRAS wt: RR=1.17, IC 95%=1.03–1.32; Z=2.35, P=0.019 KRAS mut: RR=0.91, IC 95%=0.73–1.12; Z=0.89, P=0.374 EA El grupo con cetuximab tuvo mayor incidencia de toxicidad dermica, diarrhea, hypertension, anorexia, mucositis/estomatitis Describen como realizaron el análisis de heterogeneidad pero no están los	¿Cuál es su evaluación general de la calidad metodológica de esta revisión? Alta calidad (++)					
Li y col ¹⁹ , KRAS status and resistance to	1.1. El estudio aborda una pregunta de investigación claramente definida. si 1.2. Al menos dos personas	N: 1339 Objetivo:Eval uar el valor pronóstico de	resultados N KRAS mutados= 427 (32%) SVG (3 estudios) n= 244 HR 1.80 (IC95% 1.50–2.10), (Q = 1.16, P =	¿Cuál es su evaluación general de la calidad					

¹⁸ Zhong-chuan Lv & Jin-yao Ning & Hong-bing Chen. Efficacy and toxicity of adding cetuximab to chemotherapy in the treatment of metastatic colorectal cancer: a meta-analysis from 12 randomized controlled trials. Tumor Biol. 2014. DOI 10.1007/s13277-014-2227-7

²²²⁷⁻z

19 W. Li1, Q. Shi, W. Wang, J. Liu, J. Ren, Q. Li and F. Hou.KRAS status and resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitor treatment in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. Colorectal Dis. 2014 Nov;16(11):0370-8. doi: 10.1111/codi.12749.

epidermal growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitor treatment in patients with metastatic colorectal cancer: a meta- analysis Colorectal Disease. 2014	seleccionaron los estudios y extrajeron datos. SI 1.3. Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura. SI 1.4. Los autores describen claramente cómo limitaron su revisión por tipo de publicación. SI 1.5. Se listan los estudios incluidos y excluidos. SI 1.6. Se proporcionan las características de los estudios incluidos. SI 1.7. La calidad científica de los estudios incluidos fue evaluada y documentada. SI 1.8. La calidad científica de los estudios incluidos se evaluó adecuadamente. no 1.9. Se utilizan métodos apropiados para combinar los resultados de los estudios individuales. SI 1.10. Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación. SI 1.11. Los conflictos de intereses fueron declarados. SI	las mutaciones KRAS para respuesta y sobrevida a cetuximab/pa ntitumumab Ensayos incluidos: 10 Di Fiore. 2007 Khambata-Ford. 2007 Benvenuti. 2007 Frattini.2007 Lièvre. 2008 Cappuzzo. 2008 Bibeau. 2009 Loupakis. 2009 Laurent-Puig. 2009 De Roock. 2009 Población: Pacientes con CCRm histológicam ente confirmado Ramas: Outcomes: SVG SLP TRO	0.56, I2 = 0.0%) SLP (5 estudios) n= 956 HR 1.99, (IC95% 1.69–2.29). (Q = 5.20, P = 0.268, I2 = 23.1%). TRO En KRAS mutantes 8% (33/427) En KRAS wt 34% (306/912) RR 1.30 (IC95% 1.24–1.35, P < 0.01) (Q = 8.15, P = 0.519, I2 = 0.0%). Amalisis de subgrupo: monoterapia con Cet RR: 1.26 (IC95% 1.12–0.63, P < 0.01) Quimioterapia + cet 1.30 (IC95% 1.25–1.36, P < 0.01) Tratados con anti_EGFR en 1ºlínea RR was 1.34 (IC95% 1.23–1.46, P < 0.01) No 1º línea 1.29 (IC95% 1.23–1.35, P < 0.01)	metodológica de esta revisión? Aceptable (+)
Miroddi y col ²⁰ , Systematic review and meta-analysis of the risk of severe and life-threatening thromboembolism in cancer patients receiving anti-EGFR monoclonal antibodies (cetuximab or panitumumab) International Journal of Cancer. 2016	1.1. El estudio aborda una pregunta de investigación claramente definida. SI 1.2. Al menos dos personas seleccionaron los estudios y extrajeron datos. SI 1.3. Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura. SI 1.4. Los autores describen claramente cómo limitaron su revisión por tipo de publicación. si 1.5. Se listan los estudios incluidos y excluidos.si 1.6. Se proporcionan las características de los estudios incluidos.si 1.7. La calidad científica de los estudios incluidos fue evaluada y documentada. si 1.8. La calidad científica de los estudios incluidos se evaluó adecuadamente. si 1.9. Se utilizan métodos apropiados para combinar los resultados de los estudios individuales. si 1.10. Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación. si	N: 12870 Ensayos incluidos: 17 (CCR 8 estudios, n=8931) Poblacion: Pacientes con cancer Ramas: Regimen estandar + anti-EGFR El mismo regimen sin anti-EGFR Outcomes: Incidencia de TVP/TEP	N	¿Cuál es su evaluación general de la calidad metodológica de esta revisión? Alta calidad (++)

²⁰ Miroddi M, Sterrantino C, Simmonds M, Caridi L, Calapai G, Phillips RS, Stewart LA. Systematic review and meta-analysis of the risk of severe and life-threatening thromboembolismin cancer patients receiving anti-EGFR monoclonal antibodies (cetuximab or panitumumab). Int J Cancer. 2016 Nov 15;139(10):2370-80. doi: 10.1002/ijc.30280. Epub 2016 Jul 28.

First-line anti-EGFR monoclonal antibodies in panRAS wild-type metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis Critical Reviews in Oncology/Hematology .2015 Critical Reviews in Oncology/Hematology .2015 Critical Reviews in Oncology/Hematology .2015 La. Calidad cientifica de los estudios incluidos . 4'. 1.7. La calidad cientifica de los estudios incluidos se evaluó adecuadamente. SI .1.8. La calidad cientifica de los estudios incluidos se evaluó adecuadamente. SI .1.9. Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación. NO .1.1. Los conflictos de intereses fueron declarados. SI Lia menos dos personas eseleccionaron los estudios y extrajeron datos. SI .2. A la menos dos personas eseleccionaron los estudios incluidos y extrajeron datos. SI .3. Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura. SI .4. Los autores describen claramente cómo limitaron su revisión por tipo de publicación. SI .5. Se listan los estudios incluidos y excluidos. H. 1.6. Se proporcionan las características de los estudios incluidos fue evaluada y documentada. SI .9. Se utilizan métodos apropiados para combinar los resultados de los estudios incluidos se evaluó adecuadamente. SI .1.0. Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación. NO .1.1. Los conflictos de intereses fueron declarados. SI Población: CRM RAS wt mati-EGFR vs devinativa para la adición de cetuximab o panitumuma b a la adición de cetuximab o panitumuma diminumuma pacientes (Chi² = 1.0, p = 0.09; l² = 5%) (Chi² = 3.4, p = 0.9; l² = 5,0%) (Chi² = 7.0, p = 0.09; l² = 5,0%) (Chi² = 7.0, p = 0.09; l² = 5,0%) (Chi² = 7.0, p = 0.09; l² = 5,0%) (Chi² = 7.0, p = 0.09; l² = 5,0%) (Chi² = 7.0, p = 0.09; l² = 5,0%) (Chi² = 7.0, p = 0.09; l² = 5,0%) (Chi² = 7.0, p = 0.09; l² = 5,0%) (Chi² = 7.0, p = 0.09; l² = 5,0%) (Chi² = 7.0, p = 0.09; l² = 5,0%) (Chi² = 7.0, p = 0.09; l² = 5,0%) (Chi² = 7.0, p = 0.09; l² = 5,0%) (Chi² = 7.0, p = 0.09; l	Pietrantonio y col ²¹ ,	1.11. Los conflictos de intereses fueron declarados. 1.1. El estudio aborda una	N: 2718	T E P P O ve ral I C M A B C C R	3	145/3, 532 62/1,7 79 83/1,7 53	93/ 3.4 96 39/ 1,8 03 52/ 1,6 93	3%) 3.8 % (2.3 to 5.3 %) (1.1 to 6.5 %) (3.2 to 6.5 %) (1.2 to 6.5 %)	2.7% (1.7 to 3.8%) 2.3% (0.5 to 4.1%) 2.8% (2.0 to 3.6%)	1.55 (1.20 to 2.00) 1.60 (1.08 to 2.37 1.51 (1.08, 2.13) 1.57 (1.12 to 2.18)	¿Cuál es su
Bevacizumab Anti-EGFR vs bev (n=353) RR = 1.10; IC95%, 0.97–1.25; p = 0.12 SVG SLP Quimioterapia + anti-EGFR vs quimioterapia sola (n=966) HR = 1.55; IC95%, 1.20–2.02;p < 0.001 (Chi²=6.02,p = 0.05; I²=68%)	First-line anti-EGFR monoclonal antibodies in panRAS wild-type metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis Critical Reviews in Oncology/Hematology	pregunta de investigación claramente definida. 1.2. Al menos dos personas seleccionaron los estudios y extrajeron datos. SI 1.3. Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura. SI 1.4. Los autores describen claramente cómo limitaron su revisión por tipo de publicación. SI 1.5. Se listan los estudios incluidos y excluidos. SI 1.6. Se proporcionan las características de los estudios incluidos. +/- 1.7. La calidad científica de los estudios incluidos fue evaluada y documentada. SI 1.8. La calidad científica de los estudios incluidos se evaluó adecuadamente. SI 1.9. Se utilizan métodos apropiados para combinar los resultados de los estudios individuales. 1.10. Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación. NO 1.11. Los conflictos de intereses	Objetivo: evaluar si la adición de cetuximab o panitumuma b a la quimioterapi a mejora los resultados en pacientes tratados con o sin bevacizumab Ensayos incluidos: 7 MRC COIN PRIME PEAK OPUS CALGB/SWO G 80405 CRYSTAL FIRE-3 Población: CCRm RAS wt Ramas: Quimioterapi a + anti-EGFR vs quimioterapi a +/- Bevacizumab Outcomes: SVG SLP	Over. 1ª lín HR = (Chi² Anti- HR = (Chi² Quim HR = 7.23, Sin d oxalij (p > 0 SLP N= 23.5, HR = 23.5, Anti- HR = (Chi² Chi² Anti- HR = Quim HR = (Chi² Anti- RR = Quim HR = Quim HR = Quim HR = Quim HR =	ea co	on anti- ; IC95% .o, p = 0 R vs Bero; IC95% .p = 0.1 erapia + rapia so g; IC95% .o.06; I²= encias e no o irir R vs Bero; IC95% .o.003; I R vs Bero; IC95% .o.0003; I R vs Bero; IC95%	EGFR (0.71-1.09;	= 45% 1.171) 1-0.92 40%) 1.171) 2.171 2.	p = 0.00 p = 0.00 p = 0.00 p = 0.00 p = 0.00	03 7 (Chi ² = =R con 3 (Chi ² = 9)	evaluación general de la calidad metodológica de esta
Li y col ²² , 1.1. El estudio aborda una pregunta N: 6780 SVG ¿Cuál es s	Li y col ²² ,	1.1. El estudio aborda una pregunta	N: 6780	SVG							¿Cuál es su

²¹ Pietrantonio F, Cremolini C, Petrelli F, Di Bartolomeo M, Loupakis F, Maggi C, Antoniotti C, de Braud F, Falcone A, Iacovelli R. First-line anti-EGFR monoclonal antibodies in panRAS wild-type metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2015 Oct;96(1):156-66. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.05.016. Epub 2015 Jun 5.

Standard chemotherapy with cetuximab for treatment of colorectal cancer World J Gastroenterol 2015	de investigación claramente definida. 1.2. Al menos dos personas seleccionaron los estudios y extrajeron datos.si 1.3. Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura.si 1.4. Los autores describen claramente cómo limitaron su revisión por tipo de publicación.si 1.5. Se listan los estudios incluidos y excluidos.si 1.6. Se proporcionan las características de los estudios incluidos.si 1.7. La calidad científica de los estudios incluidos fue evaluada y documentada.si 1.8. La calidad científica de los estudios incluidos se evaluó adecuadamente.si 1.9. Se utilizan métodos apropiados para combinar los resultados de los estudios individuales.si 1.10. Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación.SI 1.11. Los conflictos de intereses fueron declarados.SI	Objetivo: investigar si la adición de cetuximab mejoran la SLP o SVG en base al estatus mutacional KRAS Ensayos incluidos: 8 Maughan. 2011 Van Cutsem. 2011 Tveit. 2012 Ye. 2013 Huang. 2014 Bokenmeyer. 2011 Alberts. 2012 Borner. 2008 Poblacion: CCRm with regard to KRAS status Ramas: cetuximab + chemotherap y vs chemotherap y only Outcomes: SLP SVG TRO TOXICIDAD	Independientemente del status KRAS HR = 0.92, IC95%: 0.83-1.01; P > 0.05 Heterogeneity: \(\chi^2 = 5.20\), df = 4 (P = 0.27); I \(^2 = 23\%\) Basado en status KRAS HR = 0.87, IC95\%: 0.77-0.97; P < 0.05 Heterogeneity: \(\chi^2 = 2.21\), df = 4 (P = 0.70); I \(^2 = 0\%\) KRAS wt SVG: HR = 0.95, IC95\%: 0.86-1.05; P > 0.05 Heterogeneity: \(\chi^2 = 15.84\), df = 6 (P = 0.01); I\(^2 = 62\%\) SLP: HR = 0.90, IC95\%: 0.82-0.99; P < 0.05 Heterogeneity: \(\chi^2 = 25.86\), df = 6 (P = 0.002); I \(^2 = 77\%\) KRAS mut SVG: HR = 1.10, IC95\%: 0.94-1.28; P > 0.05 Heterogeneity: \(\chi^2 = 3.03\), df = 4 (P = 0.55); I\(^2 = 0\%\) SLP: HR = 1.08, IC95\%: 0.92-1.26; P > 0.05 Heterogeneity: \(\chi^2 = 11.77\), df = 4 (P = 0.02); I \(^2 = 66\%\) KRAS and BRAF wt SVG: HR = 0.93, IC95\%: 0.82-1.05; P > 0.05 Heterogeneity: \(\chi^2 = 11.77\), df = 4 (P = 0.28); I \(^2 = 22\%\) SLP: HR = 0.84, IC95\%: 0.72-0.99; P < 0.05 Heterogeneity: \(\chi^2 = 17.07\), df = 3 (P = 0.0007); I\(^2 = 82\%\) Distintas quimioterapias Sin irinotecan: SVG: HR = 0.85, IC95\%: 0.97-1.16; P = 0.23 SLP: HR = 0.99, IC95\%: 0.91-1.08; P = 0.81 Con irinotecan: SVG: HR = 0.85, IC95\%: 0.97-0.95; P = 0.004 SLP: HR = 0.77, IC95\%: 0.67-0.88; P = 0.002 Solo en KRAS wt TOXICIDAD El grupo con cetuximab tuvo mayor incidencia de toxicidad dérmica (HR = 18.35, IC95\%: 11.28-29.86; P = 0.008), rash (HR = 43.27, IC95\%: 21.73-86.17; P = 0.0002), diarrea (HR = 1.66, IC95\%: 1.37-2.02; P < 0.001) y nausea y vómitos (HR = 1.44, IC95\%: 1.11-1.87; P = 0.007	evaluación general de la calidad metodológica de esta revisión? Alta calidad (++)
Cui y col ²³ , Hematologic toxicity assessment in solid tumor patients treated with cetuximab: A pooled analysis of 18 randomized controlled trials Int. J. Cancer. 2016	1.1. El estudio aborda una pregunta de investigación claramente definida. 1.2. Al menos dos personas seleccionaron los estudios y extrajeron datos. SI 1.3. Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura. SI 1.4. Los autores describen claramente cómo limitaron su revisión por tipo de publicación. SI 1.5. Se listan los estudios incluidos y excluidos. SI 1.6. Se proporcionan las	N: 11234 Objetivo:det erminar la tasas de incidencia de toxicidad hematológic a asociada a cetuximab en pacientes con cáncer Ensayos incluidos: 18	Leucopenia/neutropenia (n=17) 1,824/5,974 vs 1,631/5,796 Incidencia 0.30 (0.20–0.41) vs 0.29 (0.19– 0.38) p <0.01 En CCR (n=7) 756/3,778 vs 645/3,658 Incidencia 0.21 (0.13–0.29) vs 0.18 (0.09– 0.26) p <0.01 RR: 1.16 (IC95% 1.05–1.27, p< 0.002 Basado en platino HR 1.10 (IC 95% 1.04-1.17) (I² 31%, p=0.16) No basado en platino HR 1.14 (IC 95% 1.03-1.25) (I² 65%, p=0.01)	¿Cuál es su evaluación general de la calidad metodológica de esta revisión? Alta calidad (++)

 $^{^{22}}$ Li XX, Liang L, Huang LY, Cai SJ. Standard chemotherapy with cetuximab for treatment of colorectal cancer. World J Gastroenterol. 2015 Jun 14;21(22):7022-35. doi: 10.3748/wjg.v21.i22.7022.

²³ Cui R, Chu L, Liu ZQ, Xiao YY, Zhu XL, Chen YJ, Xu Q. Hematologic toxicity assessment in solid tumor patients treated with cetuximab: A pooledanalysis of 18 randomized controlled trials. Int J Cancer. 2016 Jun 1;138(11):2771-3. doi: 10.1002/ijc.30004. Epub 2016 Feb 21.

	características de los estudios incluidos. SI 1.7. La calidad científica de los estudios incluidos fue evaluada y documentada. SI 1.8. La calidad científica de los estudios incluidos se evaluó adecuadamente. SI 1.9. Se utilizan métodos apropiados para combinar los resultados de los estudios individuales. SI 1.10. Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación. si 1.11. Los conflictos de intereses fueron declarados. si	Poblacion: Pacientes con tumores solidos Ramas: Cetuximab + quimioterapi a o radioquimiot erapia vs quimioterapi a o radioquimiot erapia Outcomes: Incidencia de toxicidad hematológic a grado 3 o 4	Anemia (n=12) 231/3261 vs 195/3156 Incidencia: 7% (IC95% 5–10%) vs 6% (IC95% 4–9%). P=0.23 En CCR 64/1665 vs 35/1559 Incidencia: 0.04(0.02-0.05) vs 0.02(0.01-0.03) p0.009 (I²=73%, p=0.02) Basado en platino (n=9) RR: 1.16; IC95% 0.75–1.79, p=0.52 Sin platino (n=3) RR: 1.27; IC95% 0.87–1.86, p=0.21 Trombocitopenia (n=12) 167/2883 vs 146/2762 Incidencia: 7% (IC95% 4–9%) vs 5% (IC95% 3–8%). P=0.232 Incidencia más baja en CCR 2%; IC95% 0.6–3% Régimen basado en platino RR: 1.17; IC95% 0.94–1.46, p=0.16 Sin platino RR: 1.00; IC95% 0.63–1.56, p=0.99	
Lin y col ²⁴ , Efficacy of cetuximab-based chemotherapy in metastatic colorectal cancer according to RAS and BRAF mutation subgroups: A meta-analysis MOLECULAR AND CLINICAL ONCOLOGY. 2016	1.1. El estudio aborda una pregunta de investigación claramente definida. 1.2. Al menos dos personas seleccionaron los estudios y extrajeron datos.si 1.3. Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura.si 1.4. Los autores describen claramente cómo limitaron su revisión por tipo de publicación.si 1.5. Se listan los estudios incluidos y excluidos.si 1.6. Se proporcionan las características de los estudios incluidos.si 1.7. La calidad científica de los estudios incluidos fue evaluada y documentada.si 1.8. La calidad científica de los estudios incluidos se evaluó adecuadamente.si 1.9. Se utilizan métodos apropiados para combinar los resultados de los estudios individuales.si 1.10. Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación. NO 1.11. Los conflictos de intereses fueron declarados.NO	Objetivo: evaluar la eficacia de agregar cetuximab a quimioterapi a en primera línea e investigar el pronostico en distintas poblaciones según estatus RAS y BRAF. Ensayos incluidos: 9 Maughan. 2011 Bokemeyer. 2011 Van Cutsem. 2011 Tveit. 2012 Stintzing. 2012 Ye. 2013 Heinemann. 2014 Van Cutsem. 2015 Bokemeyer. 2015 Población: CCRm primera línea Ramas: cetuximab-	KRAS wt SVG: HR=0.87, IC95%=0.79-0.96, Z=2.91, P=0.004 (l² 45%, P =0.09) SLP (l² 54%, P =0.07) KRAS mut SVG: HR=1.04, IC95%=0.92-1.16, Z=0.59, P=0.55 SLP: HR=0.97, IC95%=0.82-1.14, Z=0.41, P=0.68 (l² 0%, P=0.86) KRAS wt /RAS wt SVG: HR=0.72, IC95%=0.60-0.85, Z=3.74, P=0.0002) (l² 0%, P=0.56) SLP (HR=0.68, IC95%=0.45-1.03, Z=1.82, P=0.07) (l² 74%, P=0.02) KRAS wt /RAS mut SVG: HR: 1.19, (0.81-1.74), p=0.38 (l² 0%, p=0.98) SLP: HR: 1.19 (0.56-2.54), p=0.65 (l² 68%, p=0.05)	¿Cuál es su evaluación general de la calidad metodológica de esta revisión? Aceptable (+)

²⁴ Lin Ll, Chen LL, Wang Y, Meng XY, Liang C, Zhou FX. Efficacy of cetuximab-based chemotherapy in metastatic colorectal cancer according to RAS and BRAF mutation subgroups: A meta-analysis. Mol Clin Oncol. 2016 Jun;4(6):1017-1024. Epub 2016 Mar 30.

Wang y col ²⁵ ,	1.1. El estudio aborda una pregunta de investigación claramente	based chemotherap y was compared with chemotherap y ± other targeted agents Outcomes: SVG SLP N: 7520	Efecto de quimioterapia vs terapia dirigida en TRO (n=10)	¿Cuál es su evaluación
Chemotherapy plus targeted drugs in conversion therapy for potentially resectable colorectal liver metastases: a meta-analysis Oncotarget. 2016	definida. si 1.2. Al menos dos personas seleccionaron los estudios y extrajeron datos. si 1.3. Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura. si 1.4. Los autores describen claramente cómo limitaron su revisión por tipo de publicación. si 1.5. Se listan los estudios incluidos y excluidos. si 1.6. Se proporcionan las características de los estudios incluidos. si 1.7. La calidad científica de los estudios incluidos fue evaluada y documentada. si 1.8. La calidad científica de los estudios incluidos se evaluó adecuadamente. si 1.9. Se utilizan métodos apropiados para combinar los resultados de los estudios individuales. si 1.10. Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación. si 1.11. Los conflictos de intereses fueron declarados. si	Ensayos incluidos: 13 RAISE Ranhua 2015 Marc 2010 Eric 2012 Le-Chi 2013 Eric 2009 YUguo 2015 Carsten 2009 MAC CION PRIME FIRE-3 PEAK CALGB/SWO G 80405 Poblacion: CCRm, ECOG 0-2, sin tumores extrahepatic os, edad 18-80 MTS potencialme nte resecables Ramas: FOLFIRI+Ra mu FOLFIRI FOLFIRI+Bev a FOLFIRI FOLFIRI+Pan i FOLFIRI FOLFOX6+ Cetu mFOLFOX6 FOLFIRI FOLFIRI FOLFIRI FOLFIRI FOLFOX4+C etu FOLFOX4+C etu FOLFOX4+C	RR 1.53(IC95%: 1.27-1.84, p < 0.05) (I² = 80%) Anti-EGFR vs. anti-VEGFR (n=3) TRO: RR 1.15 (IC95%: 1.04-1.26, p < 0.05), (I² = 12%) Anti-EGFR vs. quimioterapia RAS mut /KRAS mut TRO: RR 0.91 (IC95%: 0.77-1.08, p = 0.28), (I² = 20%) RAS/KRAS wt TRO: RR 1.56(IC95%: 1.16- 2.10, p < 0.05), (I² = 87%) Tasa de Conversión (n=5) RR 1.67 (IC95%: 1.00-2.81, P ≤ 0.05), (I² = 31%) Tasa de resección Ro (n=5) RR 1.85(IC95%: 1.04-3.27, p < 0.05), (I² = 35%)	general de la calidad metodológica de esta revisión? Alta calidad (++)

²⁵ Wang L, Sun Y, Zhao B, Zhang H, Yu Q, Yuan X. Chemotherapy plus targeted drugs in conversion therapy for potentially resectable colorectalliver metastases: a meta-analysis.

		/+Cetu CAP/FOLFOX FOLFOX4+P ani FOLFOX4 FOLFIRI+Cet		
		U FOLFIRI+BeV a mFOLFOX6+ Pani mFOLFOX6+ Beva FOLFIRI/OX+ Cetu FOLFIRI/OX+ Beva		
		Outcomes: TRO Tasa de conversión Tasa de resección Ro		
Lv y col ²⁶ , Chemotherapy Plus Cetuximab versus Chemotherapy Alone for Patients with KRAS Wild Type Unresectable Liver- Confined Metastases Colorectal Cancer: An Updated Meta- Analysis of RCTs Gastroenterology Research and Practice. 2017	1.1. El estudio aborda una pregunta de investigación claramente definida. Si 1.2. Al menos dos personas seleccionaron los estudios y extrajeron datos. si 1.3. Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura. si 1.4. Los autores describen claramente cómo limitaron su revisión por tipo de publicación. si 1.5. Se listan los estudios incluidos y excluidos. si 1.6. Se proporcionan las características de los estudios incluidos. si 1.7. La calidad científica de los estudios incluidos fue evaluada y documentada. si 1.8. La calidad científica de los estudios incluidos se evaluó adecuadamente. si 1.9. Se utilizan métodos apropiados para combinar los resultados de los estudios individuales. si 1.10. Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación. si 1.11. Los conflictos de intereses fueron declarados. si	N: 504 Objetivo: identificar si la quimioterapi a más cetuximab mejora en pacientes con KRAS wt Ensayos incluidos: 4 Bokemeyer et al. 2011 (OPUS) Van Cutsem et al.2011 (CRYSTAL) Maughan et al.2011 (COIN) Ye et al.2013 Población: CCRm Kras wt con metástasis limitadas al hígado Ramas: Cetuximab + quimioterapi	Tasa de resección Ro Control vs experimental 8.7% vs $17.6\% \rightarrow RR$: 2.03, IC95% 1.25–3.29; $p = 0.004$ Heterogeneidad 28% ($p = 0.25$) TRO Control vs experimental N=3 (326 pacientes) Heterogeneidad 0% ($p = 0.68$). 37.4% vs $65.6\% \rightarrow RR$: 1.76, IC95% 1.40–2.21; $p < 0.00001$ SLP Control vs experimental Heterogeneidad 0% ($p = 0.94$) HR 0.63 , IC95% $0.50-0.79$; $p < 0.0001$ SVG Control vs experimental N=3 (326 pacientes) Heterogeneidad 16% ($p = 0.31$) HR 0.74 , IC95% $0.55-0.98$; $p = 0.04$	¿Cuál es su evaluación general de la calidad metodológica de esta revisión? Alta calidad (++)
		a vs quimioterapi a Outcomes: Tasa de		

 $^{^{26}~{\}rm Lv}~{\rm W}$, Zhang GQ, Jiao A, Zhao BC, Shi Y, Chen BM, Zhang JL.

Chemotherapy Plus Cetuximab versus Chemotherapy Alone for Patients with KRAS Wild TypeUnresectable Liver-Confined Metastases Colorectal Cancer: An Updated Meta-Analysis of RCTs. Gastroenterol Res Pract. 2017;2017:8464905. doi: 10.1155/2017/8464905. Epub 2017 Jan 11.

		resección Ro TRO SLP SVG		
Chan y col, Epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors for metastatic colorectal cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017 ²⁷	1.1. El estudio aborda una pregunta de investigación claramente definida. Si 1.2. Al menos dos personas seleccionaron los estudios y extrajeron datos. si 1.3. Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura. si 1.4. Los autores describen claramente cómo limitaron su revisión por tipo de publicación. si 1.5. Se listan los estudios incluidos y excluidos. si 1.6. Se proporcionan las características de los estudios incluidos si l.7. La calidad científica de los estudios incluidos fue evaluada y documentada. si 1.8. La calidad científica de los estudios incluidos se evaluó adecuadamente. si 1.9. Se utilizan métodos apropiados para combinar los resultados de los estudios individuales. si 1.10. Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación. si 1.11. Los conflictos de intereses fueron declarados. si	N:15025 Ensayos Incluidos: 33 Población: CCR con enfermedad metastásica irresecable Ramas: IEGFR + QT Outcomes: SLP SVG TRO TOXICIDAD	Anti-EGFR + quimioterapia estándar en KRAS exon 2WT 1 SLP N= 12 HR (IC95%) 0.70 [0.60, 0.82] 1.11º línea N= 6 HR (IC95%) 0.79 [0.66, 0.94] 1.2 º línea N= 4 HR (IC95%) 0.76 [0.67, 0.86] 1.3 ³ línea N= 2 HR (IC95%) 0.43 [0.35, 0.54] 2 SVG N= 12 HR (IC95%) 0.88 [0.80, 0.98] 2.11º línea N= 6 HR (IC95%) 0.93 [0.82, 1.02] 2.2 ² línea N=4 HR (IC95%) 0.93 [0.82, 1.05] 2.3 ³ línea N=2 HR (IC95%) 0.93 [0.82, 1.05] 2.3 ³ línea N=2 HR (IC95%) 0.73 [1.33, 2.25] 3.1 ² línea n= 6 n= 2447 pacientes OR (IC95%) 1.73 [1.33, 2.25] 3.2 ² línea n= 4 n= 1243 pacientes OR (IC95%) 3.60 [2.45, 5.30] 3.3 ³ línea n=2 N=457 pacientes OR (IC95%) 2.45 [2.07, 2.89] 4.11º línea n=3 n=14,95 pacientes OR (IC95%) 2.55 [2.01, 3.25] 4.2 ² línea n= 2 n=1033 pacientes OR (IC95%) 2.55 [2.07, 2.89] 4.11º línea n=3 n=14,95 pacientes OR (IC95%) 2.08 [1.22, 3.55] Anti-EGFR + quimioterapia estándar en KRAS exon 2 mut 1 SLP N=8 HR (IC95%) 1.03 [0.89, 1.20] 1.11º línea N=5 HR (IC95%) 1.11 [0.88, 1.38] 1.2 ² línea n=1 HR (IC95%) 0.99 [0.80, 1.24] 2 SVG N=8 HR (IC95%) 1.03 [0.94, 1.13] 2.11º línea N=5 HR (IC95%) 1.07 [0.96, 1.20] 2.2 ² línea n=1 HR (IC95%) 0.99 [0.80, 1.21] 3 TRO N=8 N=1925 pacientes OR (IC95%) 0.93 [0.74, 1.16] 3.10 línea n=3 n=390 pacientes OR (IC95%) 0.92 [0.54, 1.56] 3.3 ³ línea n=1 n=469 pacientes OR (IC95%) 0.93 [0.74, 1.16] 3.11º línea n=1 n=469 pacientes OR (IC95%) 0.93 [0.74, 1.16] 3.11º línea n=1 n=469 pacientes OR (IC95%) 0.93 línea n=1 n=489 pacientes OR (IC95%) 0.93 línea n=1 n=489 pacientes OR (IC95%) 0.95 línea n=1 n=489 pacientes OR (IC95%) 0.97 [0.50, 8.56] 4 Toxicidad Grado 3/4 n=5 N=1635 pacientes OR (IC95%) 1.36 [0.98, 2.71] 4.11º línea n=1 n=483 pacientes OR (IC95%) 0.97 [0.50, 8.56] 4 Toxicidad Grado 3/4 n=5 N=1635 pacientes OR (IC95%) 1.36 [0.98, 2.71] 4.11º línea n=1 n=489 pacientes OR (IC95%) 1.76 [1.22, 2.53] 4.3 º línea n=1 n=184 pacientes OR (IC95%)	¿Cuál es su evaluación general de la calidad metodológica de esta revisión? Alta calidad (++)

²⁷ Chan DLH, Segelov E, Wong RSH, Smith A, Herbertson RA, Li BT, Tebbutt N, Price T, Pavlakis N. Epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors for metastatic colorectal cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 6. Art. No.: CD007047. DOI: 10.1002/14651858.CD007047.pub2. www.cochranelibrary.com

	 		1
		81.40 [4.86, 1362. 93]	
		EGFR MAb RAS WT extendido 1 SLP n=6 HR (IC95%) 0.60 [0.48, 0.75] 1.1 1º línea n=3 HR (IC95%) 0.65 [0.54, 0.78] 1.2 2º línea n=2 HR (IC95%) 0.72 [0.58, 0.91] 1.3 3º línea n=1 HR (IC95%) 0.76 [0.54, 0.62] 2 SVG n=4 HR (IC95%) 0.77 [0.67, 0.88] 2.1 1º línea n=3 HR (IC95%) 0.75 [0.64, 0.89] 2.2 2º línea n=1 HR (IC95%) 0.81 [0.63, 1.03] 2.3 3º línea n=0 HR (IC95%) 0.0 [0.0, 0.0] 3 TRO n= 4 n=1001 pacientes OR (IC95%) 4.28 [2.61, 7.03] 3.1 1º línea n= 2 n= 454 pacientes OR (IC95%) 3.18 [2.16, 4.68] 3.2 2º línea n=1 n=411 pacientes OR (IC95%) 6.08 [3.57, 10.33] 3.3 3º línea n=1 n=136 pacientes OR	
		EGFR MAb cualquier RAS mutación 1 SLP n=6 HR (IC95%) 1.13 [0.93, 1.36] 1.1 1º línea n=3 HR (IC95%) 1.27 [1.08, 1.48] 1.2 2º línea n=2 HR (IC95%) 1.05 [0.62, 1.79] 1.3 3º línea n=1 HR (IC95%) 1.09 [0.73, 1.29] 2 SVG n=4 HR (IC95%) 1.09 [0.93, 1.28] 2.1 1º línea n=3 HR (IC95%) 0.91 [0.76, 1.10] 2.3 3º línea n=0 HR (IC95%) 0.0 [0.0, 0.0] 3 TRO n=3 n=840 pacientes OR (IC95%) 0.76 [0.55, 1.05] 3.1 1º línea n=2 n=627 pacientes OR (IC95%) 0.74 [0.54, 1.03] 3.2 2º línea n = 0 OR (IC95%) 0.0 [0.0, 0.0] 3.3 3º línea n=1 n= 213 pacientes OR (IC95%) Anti-EGFR + quimioterapia versus anti-	
		Anti-EGFR + quimioterapia 1 SLP N= 4 HR (IC95%) 1.02 [0.93, 1.12] 2 SVG N= 4 HR (IC95%) 0.84 [0.70, 1.01] 3 TRO N= 4 N=2184 pacietnes OR (IC95%) 1.36 [1.15, 1.62] 4 Toxicidad Grado ¾ n=4 n=2133 pacientes OR (IC95%) 1.37 [1.09, 1.72] Anti-EGFR + bevacizumab 1 SLP n=6 HR (IC95%) 1.04 [0.83, 1.29] 2 SVG n=5 HR (IC95%) 1.00 [0.69, 1.47] 3 TRO n=4 n=1310 pacientes OR (IC95%) 1.20 [0.67, 2.12] 4 Toxicidad Grado 3/4 n=3 n= 1831 pacientes OR (IC95%) 2.57 [1.45, 4.57]	

EV	EVALUACION DE TECNOLOGIAS / EVALUACIONES ECONÓMICAS / GUIAS				
REFERENCIA	CONCLUSIONES				
NCCN Colon Cancer 2.2017 ²⁸	El panel recomienda FOLFOX, CapeOX, FOLFIRI, 5-FU/LV, capecitabina, FOLFOXIRI como terapia inicial sin preferencia por ninguno. Tampoco expresa preferencia por terapias biológicas usadas en la terapia inicial (bevacizumab, cetuximab, panitumumab). No recomienda el uso de cetuximab luego de falla terapéutica con panitumumab o de				

²⁸ National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer. V.1.2017. Accessed at www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf on February 27, 2017.

	panitumumab luego de falla terapéutica con cetuximab. La terapia combinada con cetuximab o panitumumab solo se recomienda en tumores izquierdos. Categoría 2A
ESMO Consensus Guidelines for the Management of Patients with Metastatic Colorectal Cancer ²⁹ 2016	Primera línea Recomienda terapia biológica combinada en primera línea en todos los pacientes salvo contraindicaciones. Anti-EGFR en combinación con FOLFOX/FOLFIRI (IA) Regímenes basados en capecitabine o con bolos de 5-FU no se deben combinar con anti-EGFR (IE) Segunda línea Pacientes que recibieron Bev en primera línea se recomienda anti- EGFR en combinación con FOLFIRI/irinotecan para pacientes con RAS wild-type (BRAF wild-type) El beneficio de los anti EGFR es similar en líneas ulteriores comparadas con 2º línea [II, A]. Pacientes que progresan rápido con regímenes de 1º línea que contengan bevacizumab debe considerarse tratamiento con anti-EGFR, si son RAS wt y no recibieron tratamiento previo con anti-EGFR [II, B]. Tercera línea En pacientes no tratados previamente con anti-EGFR y RAS wt, debe considerarse cetuximab or panitumumab Son igualmente efectivos como monoterapia [I, A]. La combinación de cetuximab con irinotecan es más activa que cetuximab solo en pacientes refractarios a irinotecan [II, B]. No hay evidencia inequívoca en administrar el anti-EGFR alternativo, si un paciente es refractario a uno de los anti-EGFR [I, C]. Terapia de conversión Pacientes RAS wild-type se recomienda quimioterapia doble más un anti-EGFR (IIA) En casos de que se requiera citorreduccion Se recomienda quimioterapia doble más anti-EGFR en RAS wt En casos en que el objetivo sea el control de enfermedad Se recomienda quimioterapia doble más anti-EGFR en RAS wt
Scottish Medicines Consortium 1012/14 CETUXIMAB ³⁰	Indicación bajo revisión: Tratamiento de pacientes que expresen EGFR RAS wt CCRm: - en combinación con quimioterapia basada en irinotecan - en 1ª línea en combinación con FOLFOX - como monoterapia en pacientes que fallaron con quimioterapia con oxaliplatino e irinotecan y son intolerantes a irinotecan
Scottish Medicines Consortium 1082/15 PANITUMUMAB ³¹	SMC no recomienda panitumumab en combinación con FOLFIRI para tratamiento en primera línea de CCRm RAS wt.
SIGN 12/2011. Revisado 08/2016 ³²	Cetuximab debe considerarse en combinación con 5-FU/leucovorina /oxaliplatin o 5-FU/leucovorina/irinotecan en primera línea en pacientes con CCRm RAS wt. Su uso en combinación con oxaliplatino y capecitabine no puede ser recomendado.
NICE Cetuximab and panitumumab for previously untreated metastatic colorectal cancer	Se recomienda Cetuximab y Panitumumab como opción en CCRm RAS wt sin tratamiento previo en combinación con: 5-fluorouracilo, ácido folinico y oxaliplatino (FOLFOX) o 5-fluorouracil, ácido folinico e irinotecan (FOLFIRI). Panitumumab y cetuximab + FOLFOX o FOLFIRI son costo efectivas en pacientes con CCRm sin tratamiento previo

 $^{^{29} \ {\}tt Disponible\ en:\ http://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Management-of-Patients-with-Metastatic-Colorectal-Cancer}$

 $https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/panitumumab_Vectibix_Non_Submission_FINAL_June_2015_for_website.pdf$

Disponible en: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/cetuximab_Erbitux_FINAL_Dec_2014_for_website.pdf

³¹ Disponible en:

³² Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of colorectal cancer. Edinburgh: SIGN; 2011. (SIGN publication no. 126). [December 2011]. Available from URL: http://www.sign.ac.uk. Revised August 2016

Technology appraisal guidance [TA439] Marzo 2017 ³³	
PanCanadian Oncology Drug Review 2014 ³⁴	No recomienda cetuximab en tratamiento de primera línea de CCRm, debido a la incertidumbre en el beneficio y el mayor costo/beneficio de cetuximab + FOLFIRI vs Bev + FOLFIRI o FOLFOX. Se recomienda en pacientes intolerantes o con contraindicación para Bev. Se desconoce el costo/beneficio de cetuximab+FOLFIRI vs FOLFIRI solo.

Conclusiones 1ra Línea Anti EGFR:

Cetuximab: La indicación de CTX en combinación con quimioterapia con oxaliplatino o irinotecan en primera línea está sustentada en el análisis post hoc RAS wt de dos estudios pivotales (CRYSTAL y OPUS). Ambos estudios son ECA, abiertos en pacientes con CCRm, enfermedad medible, ECOG o-2, con expectativa de vida de al menos 12 semanas y adecuada función hepática, hematológica y renal. El estudio CRYSTAL (CTX+FOLFIRI vs FOLFIRI) demostró beneficio en el punto final primario de SLP. El estudio OPUS (CTX+FOLFOX-4 vs FOLFOX-4) demostró beneficios en el punto final primario TRO y una mínima mejoría en la SLP. Ninguno mejoró la SVG.

Van Cutsem y col, en un estudio posthoc del CRYSTAL evaluaron la población de pacientes con mutaciones distintas al KRAS codón 12 o 13 (exón 2) y pacientes con tumores wild type en todos los loci RAS. Encontraron que 63/430 muestras reanalizadas tenían otras mutaciones RAS. Esta subpoblación de pacientes no se benefició con el tratamiento con cetuximab para ninguno de los puntos finales. En cambio los pacientes sin mutaciones (wild type para todos los loci) si mejoraron significativamente la SLP, SVG y TRO.

Luego de estos estudios, se publicaron dos ECA que comparan la eficacia de la quimioterapia asociada o no a terapias diana con anti EGFR o anti VEGF. En el estudio FIRE 3, Heinemann y col, diseñaron un estudio fase 3 donde aleatorizaron cetuximab o bevacizumab al tratamiento de primera línea con FOLFIRI para determinar la TRO como punto final primario en 592 pacientes con CCRm exón 2 KRAS wt. No hubo diferencias entre ramas para el objetivo primario ni para SLP. Se encontró en el grupo tratado con cetuximab, mayor SVG 28.7 m (IC95% 24.0–36.6) vs 25.0 m (22.7–27.6) con una reducción del riesgo del 23% (p=0.017).

También se destaca en este estudio la importancia del análisis de mutaciones *RAS expandido* en la selección de pacientes para el tratamiento con cetuximab. Se identificaron mutaciones "additional RAS" en el 16% de los pacientes con KRAS exón 2 wt. Dentro de este subgrupo de pacientes tratados con cetuximab se observó una mejoría de la SVG (mediana 33.1 vs 28.7 m) para el grupo *RAS* wt.

Stintzing y col, evaluaron la TRO, el *ETT* (encogimiento temprano del tumor) y la profundidad de respuesta del FIRE 3 mediante un radiólogo independiente. La ETT se definió como una reducción en el diámetro del tumor mayor al 20% comparado con basal a las 6 semanas de tratamiento. La profundidad de respuesta fue definida como máximo encogimiento tumoral observado en un paciente. La TRO fue mayor en el grupo FOLFIRI + Cet (71.4 vs 56.4%, p=0.015); también la proporción de pacientes que alcanzaron ETT fue mayor (67.5 vs 47.9, p=0.0013) y se asoció con mejor SLP (p = 0.023) y SVG (logrank test p = 0.0005 and p = 0.0043). La profundidad de respuesta fue mayor en el grupo FOLFIRI + cetuximab (48.2% vs. 33.0%, Wilcoxon test p = 0.0005) y se asoció a SLP (Bravais Pearson test p < 0.0001).

El otro estudio que compara cetuximab con bevacizumab es el fase III CALBG/SWOG 804705. Fueron enrolados 1137 pacientes KRAS exón 2 wt, el 73% recibió FOLFOX y 27% FOLFIRI y fueron aleatorizados a recibir CTX o BEV. No hubo diferencias entre grupos para el objetivo primario de SVG ni para los secundarios.

NICE. Cetuximab and panitumumab for previously untreated metastatic colorectal cancer Technology appraisal guidance [TA439] Marzo 2017. https://www.nice.org.uk/guidance/ta439

³⁴ Disponible en: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_panitumumab_vectibix_mcrc_fn_cgr.pdf

El estudio New EPOC, no encontró beneficios en el uso de anti EGFR en pacientes con MTS hepáticas resecables o subóptimamente resecables, sin enfermedad MTS extrahepática. Se evaluó la adición de cetuximab a la quimioterapia antes y después de la resección de las metástasis hepáticas. El grupo con cetuximab presentó menor SLP y el estudio fue finalizado prematuramente por alcanzar el límite de futilidad preestablecido. El grupo con quimioterapia sola tuvo una SLP 6.4 meses mayor que el grupo con cetuximab.

En el estudio CELIM se demostró que la terapia con cetuximab aumentaba la tasa de respuesta y de resección en metástasis hepáticas inicialmente irresecables. El análisis final de SVG y SLP arrojó como resultados una mediana de SVG de 35.7 meses (IC95% 27.2–44.2) y una SLP de 10.8 (95% CI 9.3–12.2) meses . Los pacientes que lograron Ro tuvieron una mejor SVG [53.9 (95% CI 35.9–71.9) meses] que aquellos que no lo hicieron [21.9 (95% CI 17.1–26.7) P < 0.001]. La mediana de SLP de los pacientes que lograron Ro fue de 9.9 (IC95% 5.8–14.0) meses y la tasa de sobrevida a 5 años fue de 46.2% (95% CI 29.5% to 62.9%). Tanto FOLFOX como FOLFIRI más cetuximab, parecen regímenes apropiados para terapia de conversión.

Ye y col, diseñaron un estudio fase II para determinar el impacto del *encogimiento temprano del tumor* (ETT) en pacientes con CCR con metástasis hepáticas irresecables KRAS wt tratados con quimioterapia más cetuximab. ETT fue definido como una reducción \geq 20% en su diámetro mayor de las lesiones comparados con el basal luego de 8 semanas de tratamiento. En la rama con cetuximab hubo mayor cantidad de pacientes que lograron ETT que en la rama con quimioterapia sola (P = 0.003). El ETT se asoció a mayor SVG (rama A: 35.7 vs 19.5 m, P < 0.001; rama B 28.7 vs 18.7 m, P = 0.01) y mejor SLP (rama A: 13.4 vs 4.2 m, P < 0.001; rama B 7.0 vs 4.2 m, P = 0.001) comparado con pacientes que no lograron ETT. Entre pacientes con ETT, hubo una diferencia significativa entre ramas en términos de SLP (P = 0.03), pero no en SVG (P = 0.19). Todos los pacientes (n= 23) que fueron sometidos a cirugia de reseccion hepatica lograron ETT. En la rama A, pacientes que no fueron intervenidos quirúrgicamente, pero que alcanzaron ETT se vieron beneficiados en comparación a pacientes sin alcanzar ETT (SVG: P = 0.02 y SLP P < 0.001). ETT fue un predictor independiente de SVG (HR 0.56, P = 0.007).

Panitumumab: La efectividad de PAN en primera línea fue demostrada en el estudio PRIME (panitumumab +FOLFOX vs FOLFOX) que evidenció mejoría en SVG y SLP. Los resultados finales del estudio de Douillard y col, evidencian mejoría en el punto final primario SLP (mediana de 10.0 m (IC95% 9.3-11.4) vs 8.6 m (IC95% 7.5-9.5) HR = 0.80; IC95% 0.67-0.95; P = 0.01. La mediana de SVG fue de 23.9 m (IC95% 20.3-27.7) vs 19.7 m (IC95% 17.6-22.7), HR = 0.88; IC95% 0.73-1.06; P = 0.17 (68% eventos). Se llevó a cabo un actualización de la SVG (con >80% eventos) que demostró mejoría en la SVG; HR = 0.83; IC95% 0.70-0.98; P = 0.03 para tumores KRAS WT.

En el estudio fase II multicéntrico PEAK, 285 pacientes con CCRm sin tratamiento previo fueron aleatorizados a recibir mFOLFOX6 más Pan o mFOLFOX6 más Bev. No hubo diferencias entre grupos en cuanto a SLP. La mediana de SVG en el grupo con Pan fue de 34.2 meses y en el grupo con bev de 24.2 meses (HR, 0.62; 95% CI, 0.44 - 0.89; P = 0.009). En el subgrupo de pacientes que eran RAS wt con el análisis extendido (n=88 Pan y n=82 Bev) (KRAS exones 2, 3 y 4 y NRAS wt) tanto la SLP (HR, 0.65; 95% CI, 0.44 - 0.96; P = 0.029) como la SVG 41.3 de 28.9 meses (HR, 0.63; 95% CI, 0.39- 1.02; P=0.058) fueron mejores en el grupo tratado con pan.

Resultados de MA con terapia antiEGFR:

El MA de Wang, analiza 13 estudios para evaluar la eficacia de anti-EGFR y anti-VEGFR en la terapia de conversión en pacientes con metástasis hepáticas potencialmente resecables. Tanto los pacientes tratados con anti-EGFR como los tratados con anti-VEGFR, en total 7520, tuvieron TRO más altas (RR=1.53, IC95%= 1.27-1.84, P < 0.05) comparados con los pacientes que solo recibieron quimioterapia. Comparando anti-EGFR y anti-VEGFR (en 3 ECA), el primer grupo tuvo una TRO mayor (RR=1.15, 95%CI: 1.04-1.26, P < 0.05).

También el grupo tratado con anti-EGFR se vio beneficiado en la tasa de resección y la tasa de resección con márgenes libres (Ro), (RR=1.67, IC95%: 1.00-2.81, $P \le 0.05$) y (RR=1.85, IC95%: 1.04-3.27, P < 0.05) respectivamente.

Los pacientes con RAS mutantes no se beneficiaron del agregado de anti-EGFR.

El MA de LV, diseñado con el objetivo de identificar si la adición de cetuximab a la quimioterapia sistémica mejoraba la tasa de resección Ro, TRO, SLP y SVG en pacientes con CCRm KRAS wt con

metástasis hepáticas irresecables, incluyó 4 estudios, con un total de 504 pacientes. La conclusión de este estudio fue que los cuatro objetivos mejoraban significativamente con el agregado de cetuximab. La tasa de resección Ro (RR 2.03, p = 0.004), la TRO (RR 1.76, p < 0.00001), SLP (HR 0.63, p < 0.0001) y SVG (HR 0.74, p = 0.04).

El MA de LI 2015 que involucra 8 ECA con 6780 pacientes no evidenció mejoría en la SVG o SLP. En el subgrupo de KRAS wt, si se vio mejoría tanto en SLP como en SLP a diferencia de los KRAS mutantes. El agregado de cetuximab se vio asociado a mayor número de EAs como diarrea, rash cutáneo, náuseas y vómitos.

Un MA de aceptable calidad (Pietrantonio. 2015^{35}) evaluó 7 ECA para determinar si el agregado de anti-EGFR a la quimioterapia mejora la *eficacia* comparado a quimioterapia +/- Bev en pacientes con CCRm RAS nativos en primera línea. En la población entera (N=2719), el agregado de anti-EGFR mejoró significativamente la SVG, SLP y TRO. (HR = 0.81; 95%Cl, 0.71-0.92; p=0.002), (HR = 0.77; 95%Cl, 0.60-0.98; p=0.03) y (RR = 1.33;95%Cl, 1.09-1.62; p=0.004) respectivamente. La adición de anti-EGFR a la quimioterapia sola mejoró la SLP (p<0.001) y la TRO (p<0.001) y existe una una tendencia a una mejoría en la SVG (p=0.07). Cuando se compara con Bev, hay mejoría en la SVG pero no la SLP o TRO (HR = 0.80; 95%Cl, 0.69-0.92; p=0.003), (HR = 0.94; 95%Cl, 0.74-1.19; p=0.59), (RR = 1.10; 95%Cl, 0.97-1.25; p=0.12). No hubo diferencias entre las quimioterapias base (oxaliplatino vs irinotecan).

El MA (9 estudios) de LIN, evaluó la eficacia de cetuximab en primera línea de tratamiento y en subgrupos dependientes del estatus RAS y BRAF. El uso de cetuximab mejoró significativamente la SVG en pacientes con tumores KRAS exón 2 wt [HR=0.87, IC95% =0.79-0.96,P=0.004] y KRAS/RAS wt (exones 2, 3 y 4 de KRAS y exones 2, 3 y 4 NRAS) HR=0.72, IC95%=0.60-0.85,P=0.0002.No hubo diferencias en términos de SVG y SLP en la población con tumores con mutaciones en KRAS exón 2 y otras mutaciones RAS. Se observó algún beneficio en los pacientes KRAS/BRAF wt a pesar de no tener suficientes datos para realizar el meta-análisis de acuerdo al estatus BRAF.

Con respecto a la toxicidad de los anti-EGFR, un MA de alta calidad analizó 17 estudios con 12870 pacientes, de los cuales 8931 tenían CCRm para determinar si los anti-EGFR sumados a la terapia estándar tenían mayor incidencia de TVP/TEP. Miroddi y col, encontraron que los pacientes con cáncer que reciben anti-EGFR tienen 1.5 veces más de experimentar tromboembolismo venoso o pulmonar comparados con el mismo régimen sin anti-EGFR.

Por otra parte, Cui y col, realizaron un MA de 18 ECA con un total de 11234 pacientes con tumores tratados con cetuximab para evaluar la toxicidad hematológica. La adición de cetuximab al tratamiento se asoció a un aumento en el riesgo de leucopenia/neutropenia severa (grado 3 o mayor).

Las guías de la ESMO recomiendan terapia biológica combinada en primera línea en todos los pacientes salvo contraindicaciones. Anti-EGFR en combinación con FOLFOX/FOLFIRI (IA).

Las guías de la NCCN recomiendan como categoría 2A FOLFOX, CapeOX, FOLFIRI, 5-FU/LV, capecitabina, FOLFOXIRI como terapia inicial sin preferencia por ninguno. Tampoco expresa preferencia por terapias biológicas usadas en la terapia inicial (bevacizumab, cetuximab, panitumumab). La terapia combinada con cetuximab o panitumumab solo se recomienda en tumores izquierdos.

No recomienda el uso de cetuximab luego de falla terapéutica con panitumumab o de panitumumab luego de falla terapéutica con cetuximab.

SIGN considera cetuximab en combinación con 5-FU/leucovorina /oxaliplatino o 5-FU/leucovorina/ irinotecan en primera línea en pacientes con CCRm RAS wt.

Su uso en combinación con oxaliplatino y capecitabine no puede ser recomendado.

³⁵ Pietrantonio F, Cremolini C, Petrelli F, Di Bartolomeo M, Loupakis F, Maggi C, Antoniotti C, de Braud F, Falcone A, Iacovelli R. First-line anti-EGFR monoclonal antibodies in panRAS wild-type metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2015 Oct;96(1):156-66. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.05.016. Epub 2015 Jun 5.

Recomendación terapia anti EGFR en 1ra línea

Se recomienda el uso de terapia anti-EGFR en asociación con esquemas infusionales, en pacientes con ECOG o-1, lesiones potencialmente resecables, primario extirpado o potencialmente operable, buen estado general para ser sometido ulteriormente a la resección de las lesiones hepáticas y/o primario y ausencia de mutación en K y N-Ras.

Recomendación Fuerte

Calidad de la evidencia: Alta

Riesgo de sesgo: No serio

La manera de aleatorización y el ocultamiento de la asignación fueron descriptas en seis de los ECA. Otros, donde no fueron adecuadamente descriptos, no presentaron disbalances entre grupos. Todos los ECA son abiertos. Tres de ellos son ciegos para el evaluador. No esta aclarado en algunos ensayos la tasa de pérdida de seguimiento. Algunos ensayos tienen (Heinemann V y col 2014, Venook A p y col 2014) cambios en la población incluida por enmienda debido al conocimiento de los distintos subtipos de la mutaciones de KRAS y NRAS como factor predictivo durante su desarrollo, incluyendo análisis de estos subgrupos de manera posthoc (Schwartzbergy LS y col 2014).

Inconsistencia: No es serio Imprecisión: No es serio Evidencia indirecta:No

Otros:No

Terapia de mantenimiento antiEGFR

		ECA F	ASE II-III		
Referencia	Diseño	Puntos finales	Periodo	Ramas	Resultados
Pfeiffer y col ³⁶ , Maintenance therapy with cetuximab every second week in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): The NORDIC-7.5 study by the Nordic Colorectal Cancer Biomodulation Group Clinical Colorectal Cancer. 2015	N: 152 Población: Adultos, con CCRm, kras exón 2 wt, con lesión medible, ECOG o-2, terapia con FU si había terminado 6 m antes, no se permitía terapia con oxaliplatino, sin evidencia de resección con intención curativa, sin MTS cerebrales, adecuada función hepática, renal y hematológica. Diseño: Multicentrico Fase II 1 rama	Primario: TRO Secundario SLP SVG Tiempo a falla terapéutica (TFT): pacientes alcanzaban TFT cuando requerían adicionalmen te una nueva droga fuera de protocolo, tenían enfermedad progresiva durante el tratamiento o enfermedad progresiva sin recibir tratamiento dentro del mes o morían Profundidad de respuesta: % de encogimiento tumoral desde el basal hasta el nadir	Julio 2008 y septiem bre 2010	Experimental: The Nordic FLOX regimen oxaliplatin 85 mg/m2 + 5-FU 500 mg/m2 + folinic acid 60 mg/m2 + Cetuximab 500 mg/m2 cada 2 sem	Mediana de seguimiento de 26 m TRO 62% (IC95% 54-69) Tasa resección 15% Mediana de seguimiento de 41 m SLP mediana: 8.0 m (IC 95% 7.5-8.9) SVG: 23.3 m (IC95% 18.1-27.4) TFT 10.1 (IC95% 9.0-11.7) 22 pacientes tuvieron resección (21 Ro y 1 R1) en una mediana de 6.3 m (ICR50 3.7-8.3) En los pacientes con Ro (n=21): SLP: 14.3 m (IC 95%: 13.2-20.7) SVG 41.3 m (IC 95%: 33.4-53.4) 16/21 recurrieron en los primeros 20 m En 94 pacientes sin resección y enfermedad estable a las 24 sem, la mediana de ciclos de mantenimiento fue de 7 (IQR50 4-13), 27 recibieron al menos 12 ciclos. Re-tratamiento con FLOX + cetuximab se comenzó en una mediana de 18 días luego de progresión de enfermedad por una mediana de 18 días luego de progresión de enfermedad por una mediana de 18 días luego de progresión de enfermedad por una mediana de 18 días luego de progresión de enfermedad por una mediana de 18 días luego de progresión de enfermedad por una mediana de socialidation de 5 m (1-29 m) en 47 (31%) pacientes de la población entera pero 55% de los 85 pacientes candidatos a oxaliplatino. 9 pacientes (19%) tuvieron respuesta y 18 (38%) enfermedad estable por al menos 2 meses En análisis multivariado: leucocitos altos, baja profundidad de respuesta y no resección se asociaron a peor SVG EA: Grado 3-4 Diarrea (9%), rash (9%), reacciones alérgicas (8%), infecciones sin neutropenia (7%), fatiga (7%), Neuropatía 5%
Wasan y col ³⁷ , Intermittent chemotherapy plus either intermittent or continuous cetuximab for first-line treatment of patients	N: 169 Población: Adultos con CCR con MTS inoperables o enfermedad medible, sin terapia previa para MTS, ECOG 0-2, buena función organica. Exclusion: MTS cerebral,	Primario: SLP a los 10m Secundario Seguridad SVG SLP TRO Calidad de vida	Julio 2007 y marzo 2010	Experimental: Rama A FOLFOX intermitente + Cetuximab intermitente (n=78) Control: Rama B FOLFOX	El grupo de la rama B tenia pacientes más ancianos (>75 años), mayor proporción de ECOG 2, mayor cantidad de BRAF mut y mayor cantidad de cáncer colonico vs rectal que la rama A Mediana de seguimiento Rama A 32.8 m (IQR 22.9–45.8) vs 34.2 m (IQR 27.3–50.4 m)

Pfeiffer P, Sorbye H, Qvortrup C, Karlberg M, Kersten C, Vistisen K, Lindh B, Bjerregaard JK, Glimelius B. Maintenance Therapy With Cetuximab Every Second Week in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: The NORDIC-7.5 Study by the Nordic Colorectal CancerBiomodulation Group. Clin Colorectal Cancer. 2015 Sep;14(3):170-6. doi: 10.1016/j.clcc.2015.03.002. Epub 2015 Mar 25.

Wasan H, Meade AM, Adams R, Wilson R, Pugh C, Fisher D, Sydes B, Madi A, Sizer B, Lowdell C, Middleton G, Butler R, Kaplan R, Maughan T; COIN-B investigators. Intermittent chemotherapy plus either intermittent or continuous cetuximab for first-linetreatment of patients with KRAS wild-type advanced colorectal cancer (COIN-B): a randomisedphase 2 trial. Lancet Oncol. 2014 May;15(6):631-9. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70106-8. Epub 2014 Apr 3

with KRAS wild-type advanced colorectal cancer (COIN-B): a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol. 2014	cáncer previo <u>Diseño:</u> Multicentrico Abierto Aleatorizado Fase II		intermitente + Cetuximab continuo (n=g1)	SLP a 10 m: 50% vs 52% Ambos grupos superaron el límite de futilidad predefinido de 35% SLP 12.1 m (IC 95%7.8–14.7) vs 12.0 (8.7–14.5) SVG 16·0 m (IC 95%13.3–20.4) vs 17.5 m (13.7–21.7) Murieron 54/78 (32%) pacientes en la rama A vs 67/91 (40%) en la rama B. 112 (93%) fueron por enfermedad progresiva (49 vs 63), 3 (2%) relacionadas con el tratamiento (1 vs 2) y 6 (5%) por otras causas. 77 pacientes hicieron retratamiento con quimioterapia, 44 intermitente y 33 continuo. Mediana de intervalo libre de quimioterapia fue de 3.7 m (IC 95%3·5–4·6) vs 5·5 m(3·4–7·5; p=0·042). Paciente s en ambos grupos recibieron el mismo tratamiento en las primeras 12 semanas. En la rama A hubo mayor TRO: 49/78 (63%) (IC 95% 51–74) vs 39/91 (43%) (IC95% 33–54) Para los pacientes que sobrevivieron las 24 semanas, el grupo de la rama B tuvo mejor control de enfermedad 32% vs 22% Pacientes con mutaciones en KRAS, NRAS y BRAF tuvieron peor pronóstico.
García Alfonso y col ³⁸ Phase II study of first- line mFOLFOX plus cetuximab (C) for 8 cycles followed by mFOLFOX plus C or single agent C as maintenance therapy in patients with KRAS wild type metastatic colorectal cancer: The MACRO-2 trial (Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors). ESMO 2014 Congress. Abstract 4990. Sep, 2014.	N: 192 Poblacion: Previously untreated wild-type KRAS exon 2 mCRC p Diseño: Fase II Aleatorizado 2:1 No inferioridad	Primario. SLP Secundario: SVG TRO Seguridad	C + mFOLFOX-6 x 8 ciclos Seguidos de mantenimiento con: Rama A Cetuximab N=129 Rama B mFOLFOX-6 + C N=64	Mediana de seguimiento: 14 m (rango: 0–38). SLP 8.9 m vs 9.8→ HR: 0.690 (IC95% 0.4498-1.0580), p =0.09 SVG 23.6 m vs 22.2 → HR: 1.151 (0.7330-2.4961), p=0.54 TRO 47% vs 39 → OR: 1.3565 (0.7372-2.4961), p=0.33 SLP 9m 64% vs 72 → OR: 0.6827 (0.3556-1.3108), p=0.25 Toxicidad EA grado ¾ Neutropenia 25% y 26% rash 3% y 23% neuropatía 2% y 15% (p < 0.001) astenia 8% y 5% diarrea 7% y 6% mucositis 7% y 6% en ramas A y B respectivamente

_

P. García Alfonso M. Benavides A. Sánchez Ruiz C. Guillen-Ponce M.J. SafontJ. Alcaide A. Gómez R. Lopez J.L. Manzano M. Mendez Urena F. RiveraJ. Sastre C. Grávalos T. García García J.I. Martin-Valades E. FalcoE. González Flores M. Navalón E. Diaz Rubio E. Aranda. 4990 phase ii study of first-line mfolfox plus cetuximab (c) for 8 cycles followed by mfolfox plus c or single agent (s/a) c as maintenance therapy in patients (p) with metastatic colorectal cancer (mcrc): the macro-2 trial (spanish cooperative group for the treatment of digestive tumors [TTD]). Annals of Oncology, Volume 25, Issue suppl_4, 1 September 2014, Pages iv168, https://doi.org/10.1093/annonc/mdu333.3. Published: 01 September 2014.

Conclusiones mantenimiento con antiEGFR

El estudio fase II, MACRO-2 encontró que la monoterapia con cetuximab fue no inferior a la combinación de mFOLFOX + cetuximab luego de la inducción con mFOLFOX/Cetuximab. Se enrolaron 193 pacientes que fueron aleatorizados a recibir mFOLFOX/Cetuximab por 8 ciclos, seguidos del mismo régimen como mantenimiento o cetuximab monoterapia. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el objetivo primario de SLP a los 9 meses. En el grupo con monoterapia el porcentaje de pacientes que logró dicho objetivo fue de 63.45% mientras que con la terapia combinada fue de 71.9% con un OR de 0.68 (P=0.25). La SLP fue de 8.9 y 9.8 meses (HR = 0.690, P = .09), la SVG fue de 23.6 y 22.2 m (HR = 1.151, P = .54) y la TRO de 46.5% y 39.1%, respectivamente (OR = 1.36, P = .33). La tasa de efectos adversos fue similar, excepto la aparición de neuropatía en el grupo de terapia múltiple.

El estudio de fase II NORDIC-7.5, evaluó el uso de cetuximab cada 2 semanas con una estrategia de quimioterapia intermitente. Pacientes con CCR con metástasis irresecables sin tratamiento previo recibieron 8 cursos de Nordic FLOX y como terapia de mantenimiento cetuximab cada 2 semanas. La TRO de los 152 pacientes fue de 62%, con una SLP de 8 meses y una SVG de 23.2 meses. El 55% de los pacientes requirió nuevo tratamiento con FLOX + cetuximab. Actualmente se encuentra en curso el estudio NORDIC-8 para validar estos resultados con FOLFIRI o FOLFOX.

Wasan y col, realizaron un estudio fase II comparando cetuximab intermitente o continuo.

Pacientes en ambos grupos recibieron en primera línea FOLFOX y cetuximab semanalmente por 12 semanas y según aleatorización interrupción programada o continuar mantenimiento con cetuximab semanalmente. En base a progresión recibieron nuevamente tratamiento con FOLFOX con cetuximab o FOLFOX por 12 semanas seguidas de interrupción o mantenimiento respectivamente. No hubo diferencias entre grupos en términos de SLP sugiriendo que la terapia con cetuximab podría ser administrada intermitentemente reduciendo por lo tanto la toxicidad.

Recomendación: De acuerdo a la evidencia analizada, concluimos que es insuficiente para realizar una recomendación sobre la terapia de mantenimiento con antiEGFR, aguardando nuevos resultados de ECA.

Terapia de 2da Línea

RANDOMIZADOS FASE II-III Puntos finales Referencia Diseño Periodo Resultados Ramas Ciardiello y col,39 N: 153 Primario: Feb Experime Resultados finales del CAPRI-GOIM SLP 2010 a Mediana de sequimiento de 35.3 m en rama A y ntal: Cetuximab Población: Sep **FOLFOX** 34.1 m en rama B continuation after Adultos con CCRm Secundario: 2014 first progression in confirmado SVG cetuxima SLP: 6.4 m (IC 95%, 4.7-8.0) vs 4.5 m (IC 95%, 3.3-5.7) \rightarrow HR, 0.81; IC 95%, 0.58-1.12; P=0.19) metastatic colorectal histológicamente TRO b (n=74) cancer (CAPRI-KRAS exón 2 wt, Seguridad GOIM): a randomized enfermedad Control: SVG: 17.6 m (IC 95%, 14.1-21.1) vs 14.0 m (IC 95%, medible, ECOG o-1, **FOLFOX** phase 2 trial of 12.9-15.1) \rightarrow HR, 0.86; IC 95%, 0.61-1.20; P=0.41) FOLFOX plus previamente tratado (n=79) con FOI FIRI + TRO: 21.6% (IC 95%, 11.0-32.2%) vs 12.7% (IC 95%, cetuximah versus **FOLFOX** cetuximab, 5.4-20.0%) RAS WT (KRAS Annals of Oncology. exons 2, 3, 4 and Se realizó un análisis retrospectivo mediante next generation sequencing (NGS) en 117/153 (76.5%). 2016 KRAS exons 2, 3, 4 66 /117 pacientes tenían

Giardiello F, Normanno N, Martinelli E, Troiani T, Pisconti S, Cardone C, Nappi A, Bordonaro AR, Rachiglio M, Lambiase M, Latiano TP, Modoni G, Cordio S, Giuliani F, Biglietto M, Montesarchio V, Barone C, Tonini G, Cinieri S, Febbraro A, Rizzi D, De Vita F, Orditura M, Colucci G, Maiello E; CAPRI-GOIM Investigators: CAPRI-GOIM Investigators: Cetuximab continuation after first progression in metastatic colorectal cancer (CAPRI-GOIM): a randomized phase II trial of FOLFOX plus cetuximab versus FOLFOX. Ann Oncol. 2016 Jun;27(6):1055-61. doi: 10.1093/annonc/mdw136. Foulb 2016 Mar 21.

	Diseño: Abierto Multicentrico Aleatorizado 1:1, estratificado por PS y BRAF mutación Multicéntrico Fase II				KRAS/NRAS/BRAF/PIK3CA WT (34 pacientes en rama A, 32 en la rama B). "all RAS WT" 10 pacientes (8.5%) tenían NRAS mut en exones 2 0 3 BRAF mut se encontraron en 7 casos (6.0%): 6 codón V6ooE mut (exón 15) Mutaciones en exón 9 y a20 del gen PIK3CA ocurrieron en su mayoría junto a KRAS, NRAS 0 BRAF mut. Solo 2 casos (1.8%) en KRAS, NRAS y BRAF WT. 51/117 pacientes (19 del grupo A y 32 del B) tenían una mutación en alguno de estos genes. SLP de KRAS/NRAS/BRAF/PIK3CA WT Rama A: 6.9 m (IC 95%, 5.5-8.2) Rama B: 5.3 m (IC 95%, 5.5-8.2) Rama B: 5.3 m (IC 95%, 3.7-6.9) HR=0.56; IC 95%, 0.33-0.94; P=0.025 SVG Rama A: 23.7 m (IC 95%, 19.4-28.0) Rama B: 19.8 m (IC 95%, 14.9-24.7) HR 0.57; IC 95%, 0.32-1.02; P=0.056 TRO Rama A: 10/34 (29.4%) (IC 95%, 14.1-43.5%) Rama B: 3/32 (9.4%) (IC 95%, 1-1-4.3) Rama B: 4.4 m (IC 95%, 3.3-5.5) HR=1.70; IC 95%, 0.94-3.05; P=0.07 SVG Rama A: 11.6 m (IC 95%, 11.2-12.0) Rama B: 14.0 m (IC 95%, 11.9-16.0) HR, 1.60; IC 95%, 0.89-2.96; P=0.10 EA grado 3-4 más frecuentes:
					neutropenia, diarrea, náusea, astenia, neuropatía periférica y reacciones cutáneas (solo en grupo A). Discontinuaron tratamiento 11 pacientes (15%) en rama A y 6 en la B (7.6%). Mediana de ciclos 7 vs 8 (IQR 4-12) Modificación de dosis similar entre ambos grupos Para cetuximab se requirió modificar dosis en 57 pacientes (77.0%)
Peeters y col ⁴⁰ , Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI ± panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer Annals of Oncology. 2014	N: 1186 Población: CCRm, con tto previo refractario PS 0- 2 Diseño: Fase III Abierto Multicentrico Aleatorizado estratificado por ECOG y terapia previa con oxaliplatino o Bev	Primario: SLP SVG Secundario	Jul 2006 a Mar 2008	Experime ntal: Panitumu mab + FOLFIRI Control: FOLFIRI	Mediana de seguimiento para KRAS wt: 59.0 (rango 1–190) sem para grupo A y 45.5 (rango 2–206) sem para grupo B SLP KRAS wt 6.7 vs 4.9 m. HR: 0.82 (95%Cl 0.69, 0.97); P = 0.023 KRAS mt SLP 5.3 vs 5.4 m→ HR 0.94 (IC 95% 0.78 - 1.14); P = 0.56 SVG KRAS wt 14.5 vs 12.5 m → HR 0.92 [IC 95% 0.78, 1.10]; P = 0.37 KRAS mt HR 0.93 [0.77, 1.13]; P = 0.48

_

⁴⁰ Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, André T, Chan E, Lordick F, Punt CJ, Strickland AH, Wilson G, Ciuleanu TE, Roman L, Van Cutsem E, Tian Y, Sidhu R. Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI {+/-} panitumumab for second-linetreatment of metastatic colorectal cáncer. Ann Oncol. 2014 Jan;25(1):107-16. doi: 10.1093/annonc/mdt523.

		[
				TRO KRAS wt 36% vs 10%> OR :5.50; IC 95% 3.32, 8.87; P < 0.0001 KRAS mt 13% vs 15%; OR 0.93; IC 95% 0.53, 1.63; P = 0.89 Según tratamiento previo con oxaliplatino. Grupo
				A vs B KRAS wt: HR 0.72 [IC 95% 0.58, 0.88]; P = 0.001) oxaliplatin— bevacizumab (6.4 vs 3.7 m; HR 0.58 [IC 95% 0.37, 0.90]; P = 0.014)
				SVG en KRAS wt panitumumab—FOLFIRI vs FOLFIRI, independientemente de tratamiento previo con oxaliplatin (mediana 14.2 vs 11.3 m; HR 0.87 [IC 95% 0.70, 1.07]; P = 0.18) o oxaliplatin—bevacizumab (mediana 16.1 vs 12.1 m; HR 0.69 [IC 95% 0.45, 1.08]; P = 0.10) TRO Fue mayor en pacientes con KRAS wt del grupo A vs B, independientemente del tratamiento previo (prior oxaliplatin: 32% vs 7%; OR 6.75 [IC 95% 3.42, 14.24]; P < 0.0001; prior oxaliplatin—bevacizumab: 32% vs 2%; OR 19.74 [IC 95% 2.60, 858.81]; P = 0.0003)
				EA que llevaron a discontinuar el tratamiento se reportaron en el 16% de los pacientes con panitumumab Mayor hipokalemia en KRAS wt y más estomatitis en KRAS mut
Peeters y col ⁴¹ , Analysis of KRAS/NRAS Mutations in a Phase III Study of Panitumumab with FOLFIRI Compared	Ver anterior		en 1014 (859 FOLFIRI, n = mutaciones Entre los 59 (18%; panitu otras mutac Entre los pa 45/421 (11%	Be pacientes del estudio se determinó el estatus RAS (b). De ellos, 421 (42%) eran wt (panitumumab + 208; FOLFIRI, n = 213) y 593 (58%) tenían (panitumumab + FOLFIRI, n = 299; FOLFIRI, n =294). 7 pacientes evaluados como KRAS exón 2 wt, 107 Jumumab + FOLFIRI, n = 61; FOLFIRI, n =46) tenían ciones RAS (KRAS exones 3/4 o NRAS). cientes con RAS wt, 376/421 (89%) eran BRAF wt y b) tenían BRAF mut. pacientes 638 (54%) tenían RAS o BRAF mut.
with FOLFIRI Alone as Second-line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer			RAS wt	2 wt 95%, 0.59-0.90; P=0.004) 95%, 0.54-0.91; P=0.007)
Clin Cancer Res. 2015			RAS wt HR, o.81; (IC	2 95%, 0.70–1.04); P = 0.12 2 95%, 0.63–1.03), P = 0.08
			tratada con	de SVG y la SLP estimada en el grupo RAS wt Pan+ folfiri fue mayor. es con mutaciones RAS no se beneficiaron del o con Pan.

Peeters M, Oliner KS, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, André T, Chan E, Lordick F, Punt CJ, Strickland AH, Wilson G, Ciuleanu TE, Roman L, Van Cutsem E, He P, Yu H, Koukakis R, Terwey JH, Jung AS, Sidhu R, Patterson SD. Analysis of KRAS/NRAS Mutations in a Phase III Study of Panitumumab with FOLFIRI Comparedwith FOLFIRI Alone as Second-line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. Clin Cancer Res. 2015 Dec 15;21(24):5469-79. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0526. Epub 2015 Sep 4.

				el HR para S (IC 95%, 0.5 RAS mut, el resultados s KRAS exon SLP HR panitum SVG HR 0.94 (IC BRAF mut n RAS wt / BR SLP HR: 0.68 (IC SVG HR: 0.83 (IC RAS wt/ BR. SLP IR: 0.69 (IC SVG HR: 0.64 (IC Independier SLP BRAF w HR: 0.28; IC SVG	numab +FOLFIRI vs FOLFIRI o.85 (IC 95%, o.68–1.06) 95%, o.76–1.15) no fue predictiva de beneficio con panitumumab. AF wt (n= 376) 95%, o.51–o.90; 6.9 m vs. 5.5 m; P = o.006) 95%, o.64–1.07; 18.7 m vs. 15.4 m; P = o.15) AF mut (n= 45) 95%, o.32–1.49; 2.5 m vs. 1.8 m; P = o.34) 95%, o.32–1.28; 4.7 m vs. 5.7 m; P= o.20). Intermente del tratamiento: Intervente del tratamiento: Intervente vs. 1.8 m; P = o.20).
Price y col ⁴² , Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapyrefractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-	N: 1010 Población: Adultos con CCRm, KRAS exón 2 wt, ECOG 0-2, intolerancia o falla terapéutica con irinotecan y oxaliplatino, haya recibido tratamiento	Primario: SVG Secundario SLP TRO Tiempo a la falla terapéutica Tiempo a la respuesta	Feb 2010 a Jul 2012	HR: 0.28; IC SVG HR: 0.25 (IC TRO KRAS exon 35% vs 10% RAS wt 41% vs 10% Ras mut 15% vs. 13% KRAS exon 13% vs. 14% Mediana de EA Fueron simi	95%, 0.20–0.40; n = 421). 95%, 0.18–0.36) 2 wt 6 rama A vs B 1 ama A vs B
label, non-inferiority phase 3 study Lancet Oncol 2014	previo con inhibidor de la timidilato sintetasa Exclusión: MTS cerebrales, tratamiento previo con EGFR	Duración de la respuesta Seguridad			Se demostró no inferioridad de panitumumab sobre cetuximab (Z score –3.19, p<0.0007) SVG: Mediana m (IC95%) 10.4 (9.4–11.6) vs 10.0 (9.3–11.0)→ HR 0.97, (IC

Price TJ, Peeters M, Kim TW, Li J, Cascinu S, Ruff P, Suresh AS, Thomas A, Tjulandin S, Zhang K, Murugappan S, Sidhu R. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiorityphase 3 study. Lancet Oncol. 2014 May;15(6):569-79. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70118-4. Epub 2014 Apr 14.

44

	Т	T	_	r	T
					95% 0.84–1.12; p=0.69)
	Diseño: Abierto Aleatorizado Fase III No inferioridad				95% 0.84–1.12; p=0.69) SLP: HR 1.19, (IC 95% 0.66–2.13; p=0.57) TRO: 107 (22.0%,IC 95% 18.4–26.0) vs 96 (19.8%, 16.3–23.6) → OR 1.15, IC 95% 0.83– 1.58) Tiempo a la respuesta: Mediana en sem 1.5 (IQR 1.2–3.0) vs 2.6 (1.2–3.1) Duración de la respuesta: mediana en m 3.8 (IC 95% 3.7–4.8) vs 5.4 (3.8–5.5) Tiempo a la falla terapéutica: mediana en m 3.4 (IC 95% 3.2–4.6) vs 3.3 (3.2–3.9) Seguridad EA grado 3-4 similar en ambos grupos 151 (30%) vs 169 (34%) 50 (10%) y 29 (6%) tuvieron EA fatales. En su mayoría (69 y 68%, respectivamente) atribuibles a progresión de enfermedad. Reacciones infusionales grade 3–4 en 1 paciente del grupo Pan y 9 (2%) del Cet
					Hipomagnesemia 35 (7%) vs 13 (3%) EA fatales no atribuibles a progresión de enfermedad ocurrieron en 2 (<0-5%) pacientes con IRA en el grupo de Pmab y ninguno en el de Cmab, sepsis 2 (<0-5%) vs ninguna, infección pulmonar (ninguna vs 2 (<0-5%) y neumonía (ninguna vs 2 (<0-5%). El único EA fatal relacionado con el tratamiento fue una infección pulmonar en un paciente con Cmab. Los scores EQ-5D Scores, EQ Visual Analog Scale, y mediciones FCSI fueron similares en ambos grupos.
Hecht y col ⁴³ , SPIRITT: a randomized, multicenter, phase II study of panitumumab with FOLFIRI and bevacizumab with FOLFIRI as second- line treatment in patients with unresectable wild type KRAS metastatic colorectal cancer Clin Colorectal Cancer. 2015	N: 182 Población: CCRm, KRAS wt, falla con tratamiento con oxaliplatino y bevacizumab ECOG o-1 Diseño: Multicentrico Abierto Fase II Aleatorizado 1:1	Primario: SLP Secundario: SVG TRO	Nov 2006 a DIC 2010	FOLFIRI + panitumu mab FOLFIRI + bevacizu mab	Más pacientes en el grupo A tenían ≥ 65 años, ≥ 75 años, tenían cáncer de colon y ≥ 2 órganos con enfermedad metastásica SLP Mediana en m: 7.7 (IC95% 5.7-11.8) vs 9.2 (7.8-10.6) → HR: 1.01 (IC95% 0.68-1.50; P = 0.97) SVG: Mediana en m: 18 (13.5-21.7) vs 21.4 (16.5-24.6) → HR 1.06 (IC95% 0.75-1.49; P = .75) TRO 32% (IC95% 23%-43%) vs 19% (IC95% 11%-29%) EA Rama A: 78% Rama B: 65% Toxicidad dérmica, diarrea, hipomagnesemia, hipokalemia, deshidratación e hipotensión fueron más frecuentes en el grupo con Pan. Neutropenia fue más frecuente en el grupo con

REVISIONES METAANALISIS						
	1.1 El estudio aborda	N: 3066	SLP	¿Cuál es su		

-

Hecht JR, Cohn A, Dakhil S, Saleh M, Piperdi B, Cline-Burkhardt M, Tian Y, Go WY. SPIRITT:
Randomized, Multicenter, Phase II Study of Panitumumab with FOLFIRI and Bevacizumab with FOLFIRI as Second-Line Treatment in Patients with Unresectable Wild TypeKRAS Metastatic Colorectal Cancer. Clin Colorectal Cancer. 2015
Jun;14(2):72-80. doi: 10.1016/j.clcc.2014.12.009. Epub 2015 Jan 8.

Liang y col ⁴⁴ , The efficacy and safety of panitumumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis from five randomized controlled trials Drug Design, Development and Therapy. 2015	una pregunta de investigación claramente definida.SI 1.2. Al menos dos personas seleccionaron los estudios y extrajeron datos.SI 1.3. Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura.SI 1.4. Los autores describen claramente cómo limitaron su revisión por tipo de publicación.SI 1.5. Se listan los estudios incluidos y excluidos.SI 1.6. Se proporcionan las	Ensayos incluidos: 4 Amado et al (2ºLÍNEA) Douillard et al (1ºLÍNEA) Peeters et al (2ºLÍNEA) Seymour et al (2ºLÍNEA) Población: Pacientes con CCRm Ramas: Panitumumab + SOPORTE vs SOPORTE Panitumumab + FOLFOX4 vs FOLFOX4 Panitumumab + FOLFIRI vs FOLFIRI Panitumumab + irinotecan vs	HR =0.84, IC 95% =0.78–0.91, <i>P</i> =0.000 // (/2=83.6%, <i>P</i> =0.00) Análisis de subgrupos: <i>KRAS</i> status wild-type vs mutante <i>KRAS</i> KRAS wt→HR =0.71, IC 95% =0.57–0.88, <i>P</i> =0.002; /2=79.9%, <i>P</i> =0.002 <i>KRAS</i> -mutantes →HR =1.06, IC 95% =0.87–1.31, <i>P</i> =0.420; /2=58.9%, <i>P</i> =0.088 Basados en quimioterapia Irinotecan → HR =0.84, IC 95% =0.76–0.94, <i>P</i> =0.002 Oxaliplatino → HR =1.05, IC 95% =0.74–1.48, <i>P</i> =0.781 SVG HR =0.97, IC 95% =0.89–1.05, <i>P</i> =0.402 No hubo diferencias en el subgrupo KRAS wt ni en los distintos tipos de quimioterapia	evaluación general de la calidad metodológ ica de esta revisión? Alta calidad (++)
	fue evaluada y documentada.SI 1.8. La calidad científica de los estudios incluidos se evaluó adecuadamente.SI 1.9. Se utilizan métodos apropiados para combinar los resultados de los estudios individuales.SI 1.10. Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación.SI 1.11. Los conflictos de intereses fueron declarados.SI		Oxaliplatino \rightarrow HR =1.01, IC 95% =0.76–1.34, P =0.944 TRO RR =2.18, IC 95% =1.13–4.22, P =0.021 Se encontró similar respuesta en el grupo KRAS wt pero no en el mutante KRAS wt \rightarrow RR =2.43, IC 95% =1.21–4.90, P =0.013 KRAS mut \rightarrow RR =0.99, IC 95% =0.81–1.20, P =0.894 EA Hubo mayor incidencia de EA grado 3 /4 Toxicidad cutánea \rightarrow RR =19.79, IC 95% =1.21–8.35, P =0.011 Mucositis \rightarrow RR =3.31, IC 95% =1.31–8.35, P =0.00 Hipomagnesemia \rightarrow RR =18.79, IC 95% =5.90–59.84, P =0.00 Diarrea \rightarrow RR =1.71, IC 95% =1.19–2.47, P =0.004 Fatiga \rightarrow RR =2.02, IC 95% =1.30–3.15, P =0.002	
Segelov y col ⁴⁵ , The role of biological therapy in metastatic colorectal cancer after first-line treatment: a meta-analysis of randomised trials British J of Cancer. 2014	1.1. El estudio aborda una pregunta de investigación claramente definida.SI 1.2. Al menos dos personas seleccionaron los estudios.SI 1.3. Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura.SI	N: 8225 Objetivo: identificar, describir y resumir los beneficios de las terapias biológicas agregadas al tratamiento estándar Ensayos incluidos: EGFR-I 2º línea Study 181, PICCOLO EGFR-I 3º línea CO.17	GRUPO 1: efecto de cualquier terapia biológica agregada a QT SVG: (15 ECA) HR 0.88 (IC95% 0.81–0.97, p=0.008) SLP: (17 ECA) HR 0.75 (IC95% 0.67–0.85, P<0.0001) TRO: (14 ECA) OR 2.04 (IC95% 1.48–2.86, P<0.0001)	¿Cuál es su evaluación general de la calidad metodológ ica de esta revisión? Aceptable calidad (+)

⁴⁴ Liang RF, Zheng LL. The efficacy and safety of panitumumab in the treatment of patients with metastatic colorectalcancer: a meta-analysis from five randomized controlled trials. Drug Des Devel Ther. 2015 Aug 7;9:4471-8. doi: 10.2147/DDDT.S85178. eCollection 2015.

⁴⁵ Segelov E, Chan D, Shapiro J, Price TJ, Karapetis CS, Tebbutt NC, Pavlakis N. The role of biological therapy in metastatic colorectal cancer after first-line treatment: a meta-analysis of randomised trials. Br J Cancer. 2014 Sep 9;111(6):1122-31. doi: 10.1038/bjc.2014.404. Epub 2014 Jul 29.

1.4. Los autores describen claramente cómo limitaron su revisión por tipo de publicación.SI 1.5. Se listan los estudios incluidos v excluidos.+/-1.6. Se proporcionan las características de los estudios incluidos SI 1.7. La calidad científica de los estudios incluidos fue evaluada y documentada.SI 1.8. La calidad científica de los estudios incluidos se evaluó adecuadamente.SI 1.9. Se utilizan métodos apropiados para combinar los resultados de los estudios individuales.SI 1.10. Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación.SI 1.11. Los conflictos de intereses fueron declarados.no

Anti-VEGF 2º línea E₃₂₀₀, TML, VELOUR, BEBYP, CONFIRM₂ Anti-VEGF 3º línea CO.20, CORRECT Agents against multiple/ novel targets Yang et al 2009, Eng et al, 2011, Watkins et al, 2011, Cohn et al, 2013, Eng et al, 2013, Hoehler et al, 2013 Estudios que comparan combinación de quimioterapia con terapia dirigida con combinación de quimioterapia con otra terapia dirigida HORIZONI, **SPIRITT**

Población: CCRm que progresaron con o luego de primera línea

Ramas:
Panitumumab + FOLFIRI vs
FOLFIRI
Panitumumab + Irinotecan
vs Irinotecan
Cetuximab vs soporte
Panitumumab vs soporte
Bevacizumab + FOLFOX vs
FOLFOX
Bevacizumab
+FOLFOX/FOLFIRI vs
FOLFOX/FOLFIRI
Aflibercept+ FOLFIRI vs

Vatalanib (PTK/ZK)+
FOLFOX vs FOLFOX
Brivanib + Cetuximab vs
Cetuximab
Regorafenib vs soporte
Vandetanib + FOLFOX vs
FOLFOX
Ganitumumab+

FOLFIRI

Rilotumumab +
Panitumumab, vs
Panitumumab
Dalotuzumab + Cetuximab +

Panitumumab,

Irinotecan vs Cetuximab+ Irinotecan Conatumumab + FOLFIRI, Ganitumab + FOLFIRI vs

FOLFIRI Tivatinib + Cetuximab + Irinotecan vs Cetuximab +

Irinotecan Sorafenib VS PLACEBO Axitinib + FOLFOX/FOLFIRI vs Bevacizumab +

FOLFOX/FOLFIRI Cediranib + FOLFOX, vs Bevacizumab + FOLFOX Panitumumab + FOLFIRI vs

Bevacizumab + FOLFIRI

Outcomes: SVG SLP Toxicidad (15 ECA) EA 3-4 OR 2.14 (IC95% 1.70–2.69, P<0.00001)

SUBGRUPO x EGFR-I SVG: HR 0.84 (IC95% 0.66–1.06, P=0.15) SLP: HR 0.57 (IC95%0.42–0.79, P= 0.0007).

EGFR-I en 2 línea (2 ECA)
N= 1057 KRAS WT
SVG: HR 0.93 (IC95% 0.81–1.06, P=0.27)
SLP: HR 0.76 (IC95% 0.65–0.87, P=0.0002)
TRO: RR +24.0% y OR 4.44 (IC95% 3.20–6.18, P<0.00001)
EGFR-I en 3 línea (2 ECA)
N= 473 KRAS WT
SVG: HR 0.75 (IC95% 0.61–0.92, P=0.005)
SLP: HR 0.42 (IC95% 0.35–0.52, P<0.0001)
TRO: HR 0.74 (IC95% 0.42–1.32, P=0.30).

GRUPO 2: COMPARACIÓN DE UN BIOLÓGICO CON OTRO 3 ECA con 5 comparaciones, n=551 pacientes Axitinib, cediranib, panitumumab comparados con Bev. No hubo diferencias en SVG, SLP o TRO. Tampoco en incidencia de EA grado 3-4.

El uso de agentes biológicos en CCRm luego de primera línea se asocia con mejores resultados pero mayor toxicidad

Li y col ^{sé} , Primary tumor site and anti-EGFR monoclonal antibody benefit in meta-analysis Future Oncol. 2017 Future Oncol. 2018 Future Oncol. 2017 Future Oncol.

Conclusiones 2da línea. Cetuximab

El estudio CAPRI-GOIM ("Optimal strategy in K-ras wild type metastatic colorectal cancer patients: cetuximab plus FOLFIRI followed by FOLFOX+/- cetuximab (GOIM multicenter program)") (Eudract number: 2009-014041-81); es un estudio finalizado prematuramente cuyos resultados no están publicados y del cual se hicieron varios trabajos subsiguientes. En un análisis de subgrupo de este estudio, se realizó secuenciación de genes en 182 de los 340 pacientes para buscar mutaciones en 22 genes involucrados en el CCR y se correlacionó con eficacia del tratamiento de FOLFIRI + cetuximab en primera línea. En esta cohorte de pacientes se evaluó la TRO y la SLP que fueron 57.1% y 9.8 m respectivamente (resultados que fueron similares a los de la población por ITT del estudio original). El 68.1% (124/182) de los tumores analizados eran KRAS y NRAS wt, la TRO de este subgrupo fue de 62.0% y la SLP de 11.1 m. Por el otro lado en tumores con mutaciones en KRAS o NRAS la TRO fue de 46.6% y la SLP de 8.9 m.

Luego de la progresión Ciardello y col, aleatorizaron 153 pacientes con progresión de enfermedad del estudio CAPRI-GOIM a recibir FOLFOX + cetuximab o FOLFOX solo en segunda línea. No se demostró eficacia en el punto final primario de SLP (mediana de SLP en m 6.4 vs 4.5) (HR) 0.81; IC95% 0.58, 1.12; log-rank test, p = 0.19). En forma retrospectiva aplicaron el NGS en 117 pacientes (76.5%) y observaron

Li D, Fu Q, Li M, Li J, Yin C, Zhao J, Li F. Primary tumor site and anti-EGFR monoclonal antibody benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. Future Oncol. 2017 May;13(12):1115-1127. doi: 10.2217/fon-2016-0468. Epub 2017 Jan 23. que 66 pacientes tenían tumores "all RAS" wild-type y 51 pacientes tenían tumores con alguna mutación en el gen KRAS, NRAS, BRAF o PIK3CA. KRAS exón 2 mutaciones se encontraron en el 15% de los originalmente identificados como wt. En la subpoblación con alguna mutación encontraron un efecto detrimental de FOLFOX + cetuximab. Mientras que los pacientes con CCRm sin mutaciones en los genes KRAS, NRAS, BRAF y PIK3CA demostraron un beneficio significativo al continuar con anti EGFR luego de la progresión con FOLFIRI + cetuximab en primera línea.

Cascinu y col⁴⁷, realizaron un estudio fase III para comparar la eficacia de Cetuximab/Irinotecan seguidos de FOLFOX-4 en la progresión versus FOLFOX-4 seguido de irinotecan/cetuximab en pacientes con CCRm que habían progresado con FOLFIRI + Bev. No se encontraron diferencias en el punto final primario de SLP ni en SVG estadísticamente significativo (aunque se aprecia una tendencia favorable en la mediana de SVG a favor de FOLFOX, sugiriendo que una terapia previa con antiVEGF determinaría una menor sensibilidad a terapias subsecuentes con antiEGFR).

PANITUMUMAB EN SEGUNDA LÍNEA

Los resultados finales del estudio fase III de Peeters y col confirman la eficacia de Pan en segunda línea. La combinación de FOLFIRI con Pan mejoró significativamente la SLP en comparación con FOLFIRI (mediana de 6.7 versus 4.9 meses; HR: 0.82 (IC95% 0.69- 0.97); P = 0.023). Se observó una tendencia a mayor SVG y una mejoría significativa de la TRO de 10 a 36% (P < 0.0001).

El estudio ASPECCT demostró no inferioridad de Panitumumab vs Cetuximab en 1010 pacientes en segunda línea de tratamiento para CCRm.

En el estudio fase II SPIRITT no se encontraron diferencias entre los pacientes tratados con bevacizumab y panitumumab en combinación con FOLFIRI en términos de SLP o SVG en pacientes con CCRm previamente tratados con oxaliplatino y bevacizumab.

Liang y col, realizaron un metaanálisis de buena calidad para evaluar la eficacia y seguridad de panitumumab en el tratamiento de pacientes con CCRm. Incluyo $_4$ ECA de primera y segunda línea, con un total de 3066 pacientes. El agregado de Pan a la quimioterapia mejoró significativamente la SLP (HR =0.84, 95% Cl =0.78–0.91, P=0.000) y la TRO (RR =2.18, 95% Cl =1.13–4.22, P=0.021) cuando se comparó con solo quimioterapia. No se observó efecto en la SVG (HR =0.97, 95% Cl =0.89–1.05, P=0.402).

En un análisis de subgrupo basado en el estatus KRAS, la terapia combinada mejoró tanto la SLP como la TRO (HR =0.71, 95% CI =0.57–0.88, P=0.002 y RR =2.43, 95% CI =1.21–4.90, P=0.013, respectivamente) en los pacientes sin mutaciones. La terapia basada en irinotecan combinada con Pan mejoró la SLP (HR =0.84, 95% CI =0.76–0.94, P=0.002). También se vieron incrementados la incidencia de efectos adversos grado 3/4.

Segelov y col, realizaron un metaanálisis donde se analiza la eficacia de terapias biológicas en segunda y tercera línea. Se incluyeron 20 ECA, con un total de 8225 pacientes. El uso de cualquier terapia biológica mejora la SVG, la SLP y la TRO (HR: 0.87, IC95% 0.82–0.91, P<0.00001; HR: 0.71, IC95% 0.67–0.74, P<0.0001 y OR: 2.38 IC95% 2.03–2.78, P<0.00001 respectivamente) incrementando a toxicidad (EA grado 3-4 OR 2.34). En los subgrupos de EGFR-I en segunda línea y anti-VEGF en segunda y tercera línea se observó mejoría en los tres puntos finales. El subgrupo de EGFR-I en tercera línea mejoró SLP y TRO pero no SVG.

Jerzak y col⁴⁸ evaluaron la efectividad y toxicidad de monoterapia con Pan versus terapia combinada Cet mas irinotecan en el mundo real. 1081 pacientes con CCRm refractarios fueron identificados de la

⁴⁷ Cascinu S, Lonardi S, Rosati G et al. A phase III multicenter trial comparing two different sequences of second/third line therapy (cetuximab/irinotecan followed by FOLFOX versus FOLFOX followed by cetuximab/irinotecan) in metastatic KRAS wt colorectal cancer (mCC) patients, refractory to FOLFIRI/Bevacizumab. Eur J Cancer 2015; 51(Suppl S3): abstr 2006

⁴⁸ Jerzak KJ, Berry S, Ko YJ, Earle C, Chan KK. Cetuximab plus irinotecan versus panitumumab in patients with refractory metastatic colorectal cancer in Ontario, Canada. Int J Cancer. 2017 May 1;140(9):2162-2167. doi: 10.1002/ijc.30637.

base de datos de New Drug Funding Program de Cancer Care Ontario. El 25.7% estaban tratados con cetuximab + irinotecan y 74.35% con panitumumab. Los pacientes que recibían terapia combinada eran más jóvenes (media 61 vs. 64 años) y tenían una duración mayor de terapia previa con irinotecan. El uso de terapia con Cmab+I se asoció con tiempo a la discontinuación de tratamiento más prolongado [mediana: 3.8 vs. 2.8 m] y mejoría de la SVG [mediana: 8.8 m vs. 5.9 m] con un HR ajustado de 0.62 [95% CI 0.53-0.73, p<0.001]. Ambos tratamientos tenían similar toxicidad, medida como mortalidad a 14 días e incidencia de consulta a emergencia u hospitales.

Recomendación terapia anti EGFR en 2da línea

Se sugiere el uso de terapia anti-EGFR en asociación con irinotecan u oxaliplatino, en pacientes con ECOG o-1 y ausencia de mutación en K y N-Ras.

Recomendación Condicional

Calidad de la evidencia: Alta

Riesgo de sesgo: No serio

La manera de aleatorización y el ocultamiento de la asignación no fueron descriptas en la mayoría de los ECA, pero no se evidencia disbalances entre grupos. En el estudio SPIRITT, no se pudieron evaluar disbalances. Todos los ECA son abiertos. El estudio SPIRITT es ciego para el evaluador. No está aclarado en algunos ensayos la tasa de pérdida de seguimiento. Del ECA de Cascinu solo se cuenta con el abstract por lo que el riesgo de sesgo o puede evaluarse correctamente.

Inconsistencia: No es serio Imprecisión: No es serio Evidencia indirecta:No

Otros:No

Datos de eficacia de acuerdo a lateralidad (colon derecho vs izquierdo)

Los tumores primarios que surgen en distintas regiones del colon son clínica y molecularmente diferentes. Los tumores izquierdos, aquellos que se originan en el tercio distal del colon transverso, ángulo esplénico, colon descendente, colon sigmoideo y recto, derivan embriológicamente del intestino posterior; por el contrario los tumores derechos, apéndice, ciego, colon ascendente, ángulo hepático y 2/3 proximales de colon transverso, derivan del intestino medio. En consistencia con los distintos orígenes embriológicos, los tumores originados en el lado derecho e izquierdo tienen distintos perfiles de expresión genética.

1º línea

Einem y col⁴⁹ realizaron un análisis exploratorio del impacto de la localización del tumor primario utilizando los datos del ensayo clínico AIO KRK-0104, un estudio aleatorizado fase II que evaluaba Cet+CAPIRI vs Cet+CAPOX en primera línea. De un total de 146 pacientes, 100 presentaban el tumor primario del lado izquierdo, de los cuales 68 eran KRAS codón 12/13 wild type y en 46 pacientes el tumor primario se situaba del lado derecho (27 wt). En la población KRAS wt, los tumores izquierdos se asociaron con mayor SVG y SLP (p = 0.016, HR = 0.63 y p = 0.02, HR = 0.67, respectivamente) en comparación con los situados en colon derecho. No hubo diferencias a nivel de TRO.

Venook y col⁵⁰, realizaron un estudio retrospectivo del fase III CALGB/SWOG 80405 que compara Cet y Bev en primera línea. Identificaron datos de la población con KRAS wt, 293 pacientes con tumor

⁴⁹ J. C. von Einem · V. Heinemann · L. Fischer von Weikersthal · U. Vehling-Kaiser · M. Stauch · H. G. Hass · T. Decker · S. Klein · S. Held · A. Jung · T. Kirchner · M. Haas · J. Holch · M. Michl · P. Aubele · S. Boeck · C. Schulz · C. Giessen · S. Stintzing · D. P. Modest. Left-sided primary tumors are associated with favorable prognosis in patients with KRAS codon 12/13 wild-type metastatic colorectal cancer treated with cetuximab plus chemotherapy: an analysis of the AIO KRK-0104 trial. J Cancer Res Clin Oncol (2014) 140:1607–1614. DOI 10.1007/s00432-014-1678-3.

Impact of primary (1º) tumor location on SVG (OS) and SLP (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). 2016 ASCO Annual meeting. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 3504)

primario en colon derecho y 732 en colon izquierdo. Los pacientes con tumor en colon izquierdo presentaron mayor SVG (33.3 vs 19.4m). Entre los pacientes que recibieron Cet la SVG fue de 36 m para los que tenían tumor del lado izquierdo, mientras que fue de 16.7 m para los que tenían del lado derecho. Los pacientes que recibieron Bev tuvieron una SVG de 31.5 m si el tumor estaba localizado en el lado izquierdo y de 24.2 m del lado derecho. Entre los pacientes con tumor del lado derecho, los que recibieron Bev tuvieron mejor SLP (24.2 vs 16.7 m). Contrariamente, entre los pacientes con tumor izquierdos, los que recibieron Cet tuvieron mejor SLP (30.3 vs 23.1m).

Tejpar y col⁵¹, realizaron un estudio retrospectivo de las poblaciones de los estudios FIRE-3 y CRYSTAL con el objetivo de evaluar el valor predictivo y pronóstico de la localización del tumor primario. Los pacientes con tumores izquierdos (n = 142 del CRYSTAL y n = 157 del FIRE-3) tuvieron mejor SLP, SVG y TRO comparados con los pacientes con tumores derechos (n = 33 y n = 38, respectivamente). Entre los pacientes con tumores izquierdos, FOLFIRI + cetuximab mejoró significativamente la SVG cuando se la comparó con FOLFIRI y con FOLFIRI + bevacizumab; por el contrario en los pacientes con tumores derechos de pronóstico pobre no se observó mejor eficacia con el agregado de cetuximab a FOLFIRI en el CRYSTAL, ni entre FOLFIRI + cetuximab y FOLFIRI + bevacizumab en el FIRE-3. Se encontró una interacción significativa entre tratamiento y localización para la SVG (CRYSTAL: HR: 1.95; 95%CI, 1.09-3.48 y FIRE-3: HR, 0.40; 95%CI, 0.23-0.70) en modelos multivariable que también incluían otras variables como sexo, terapia adyuvante previa y mutaciones *BRAF*)

Brule y col, realizaron un estudio retrospectivo del NCIC CO.017.2015⁵², estudio fase III que incluyó 572 pacientes con CCRm refractario, aleatorizados a recibir cetuximab o tratamiento de soporte. Encontraron que la localización del tumor predice mejoría en SLP en pacientes tratados con cetuximab. Entre los pacientes con tumores derechos, había más pacientes con tumores pobremente diferenciados, más KRAS mutantes, PIK3CA mutantes y BRAF wt, menos metástasis hepáticas y pulmonares e intervalos menores entre el diagnóstico y el ingreso al estudio. Entre los pacientes con tratamiento control, la localización del tumor no fue pronóstico para SLP HR: 1.07 [0.79-1.44], p = 0.67) o SVG HR 0.96 [0.70-1.31], p = 0.78. Entre los pacientes tratados con Cet, KRAS wt, los que tenían tumores izquierdos tenían mayor SLP que los del tratamiento control (mediana 5.4 vs 1.8 m, HR 0.28 [0.18-0.45], p < 0.0001).

Modest y col⁵³, encontraron una asociación entre la duración del tratamiento y la eficacia de terapia de segunda línea y la localización del tumor. La eficacia de la terapia en segunda línea fue mayor en pacientes con tumores izquierdos en comparación con tumores derechos. Realizaron un estudio retrospectivo evaluando el impacto de la localización del tumor primario en pacientes del FIRE-3 que recibieron terapias subsecuentes (272/400). De los 272 pacientes, 206 (109 de la rama A y 97 de la B) tenían tumores izquierdos; mientras que 66 (26 en rama A y 40 en B) tenían tumores primarios derechos. La SLP2 fue mayor en pacientes con tumores izquierdos comparados con los derechos (6.0 m (95% Cl: 5.5-6.7) vs. 3.4 (95% Cl: 3.0-5.8), HR: 0.64 (95% Cl: 0.47-0.87), P = 0.005). Entre los pacientes con tumores izquierdos, se encontró una diferencia en SLP2 entre ramas (Rama A: 7.3 m (95% Cl: 6.4-7.7) vs. rama B: 5.3 (95% Cl: 4.3-5.9), HR: 0.61 (95% Cl: 0.44-0.84), P = 0.002).

Existe un metaanálisis de aceptable calidad que evaluó el impacto de la localización del tumor primario en pacientes con tratamiento con anti-EGFR. Li y col⁵⁴, incluyeron 10 estudios, de los cuales 2 son ECA, con un total de 2894 pacientes. Este estudio confirma el valor pronóstico y predictivo de la localización del tumor. Los pacientes con tumores izquierdos tratados con anti EGFR tenían mejor SVG, SLP y TRO que los derechos. También con el tratamiento con anti-EGFR, tanto SLP como SVG fueron mejores en

⁵¹ Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, Tabernero J, Van Cutsem E, Beier F, Esser R, Lenz HJ, Heinemann V. Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials. JAMA Oncol. 2016 Oct 10. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.3797.

⁵² Brule y col. Location of colon cancer (right-sided versus left-sided) as a prognostic factor and a predictor of benefit from cetuximab in NCIC CO.17. 2015. European Journal of Cancer (2015)

Primary tumor location and efficacy of second-line therapy after initial treatment with FOLFIRI in combination with cetuximab or bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer- FIRE-3 (AIOKRK0306). Dominik Paul Modest, Sebastian Stintzing, Ludwig Fischer von Weikersthal, Thomas Decker, Alexander Kiani, Ursula Vehling-Kaiser, Salah-Eddin Al-Batran, Tobias Heintges, Christoph Kahl, Gernot Seipelt, Frank Kullmann, Martina Stauch, Werner Scheithauer, Swantje Held, Clemens Giessen-Jung, Andreas Jung, Thomas Kirchner, and Volker Heinemann. Journal of Clinical Oncology 2017 35:15 suppl, 3525-3525

Dandan Li, Qiang Fu, Man Li, Jun Li, Can Yin, Jin Zhao & Feng Li. Primary tumor site and anti-EGFR monoclonal antibody benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis.10.2217/fon-2016-0468 © 2017 Future Medicine Ltd

tumores izquierdos comparados con pacientes sin tratamiento con anti-EGFR; esto no se demostró en los tumores derechos.

Según el panel de expertos de la NCCN, la evidencia sugiere que los tumores originados del lado derecho no responden a cetuximab o panitumumab en primera línea y hay evidencia insuficiente para evaluar la respuesta de los anti-EGFR en colon transverso.

BEVACIZUMAB

La tecnología:

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal de administración endovenosa que produce inhibición de la angiogénesis mediante la unión selectiva al VEGF-A bloqueando la unión de éste a sus receptores VEGFR-1 y -2, es de aplicación endovenosa en infusión.

Resumen de evidencia: En esta actualización, fue analizada la evidencia publicada entre los años 2014 y 2017.

	RANDOMIZADOS FASE II- III en PRIMERA LÍNEA							
Referencia	Diseño	Punto Final	Periodo	Ramas	Resultados			
Cunningham Dy col 55 Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone inelderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomized phase 3 trial Lancet Oncol 2013	N:280 Población: Pacientes con CCRm, mayores de 70 años, sin tratamiento previo, enfermedad medible no pasible de resección quirúrgica curativa y ECOG 0-2 Diseño: Fase III Abierto Randomizado 1:1 Multicéntrico Exclusión: -QT adyuvante a menos de 6 meses de randomización -ser candidatos a tratamiento combinado con oxalilpatino o irinotecan	Primario: SLP Secundario: SVG Seguridad TRO TCE:mejor respuesta Duración de respuesta	Recluta miento: 9 de Julio 2009 a 14 de Diciembr e 2010 Fecha de cierre: 19 de Enero 2012 8 de Marzo de 2013 para segurida d Mediana de seguimie nto: 24,8 m rama A 21,6 m rama B	Rama A: (n:140,13 4) capecitab ina 1000 mg/ m² dos veces al día por 14 días + BV 7,5 mg/kg día 1 cada 3 semanas Rama B: (n:140,13 6) capecitab ina 1000 mg/ m² dos veces al día por 14 días cada 3 semanas	Mediana SLP: Rama A: 9,1 m Rama B: 5,1 m HR: 0,53 (IC95% 0,41–0,69; p<0,0001) TRO: Rama A: 19% Rama B: 10% (p=0,04) TCE: Rama A: 74% Rama B: 58% (p=0,01) La duración de la respuesta fue similar en ambas ramas Mediana SVG: Rama A: 20,7 m Rama B: 16,8 m HR: 0,79 (IC95% 0,57–1,09; p=0,18) Terapias subsiguientes: 37 % -tratamiento de segunda línea: 37% (proporción similar en ambas ramas) Seguridad: EA mayor o igual grado 3: Rama A: 40 % Rama B: 22% EA que requirió modificación o suspensión de tratamiento Rama A: 55% Rama B: 43 % SAE relacionados al tratamiento: Rama A: 19 (14%) Rama B: 11 (8%) Muertes relacionadas al tratamiento:			

_

David Cunningham, Istvan Lang, Eugenio Marcuello, Vito Lorusso, Janja Ocvirk, Dong Bok Shin, Derek Jonker, Stuart Osborne, Niko Andre, Daniel Waterkamp, Mark P Saunders, for the AVEX study investigators. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomized phase 3 trial. Lancet Oncol 2013; 14: 1077–85.PMID:24028813

					Rama A: 5 -IAM -isquemia miocárdica -neumonía -sepsis origen pulmonar -tromboembolismo pulmonar Rama B: 4 -paro cardiaco -neumonía -sepsis -trombosis arterial periférica
Effectiveness of bevacizumab added to standard chemotherap y in metastatic colorectal cancer: final results for first-line treatment from the ITACa randomized clinical trial Annals of Oncology 2015	N:376 Población: Pacientes con CCRm, sin tratamiento previo enfermedad medible, no pasible de resección quirúrgica curativa, ECOG o- 2 Diseño: Fase III Randomizado 1:1 Abierto Multicéntrico Exclusión: -metástasis en SNC -tratamiento previo con antiangiogenicos o inhibidores EGFR -QT adyuvante a menos de 6 meses antes de randomización Estratificación: -régimen de QT - status KRAS de acuerdo a enmienda (mayo 2009)	Primario: SLP Secundario: SVG TRO Seguridad	Recluta miento: Noviemb re 2007 a Marzo 2012 Fecha de cierre: 31 de Diciembr e 2013 Mediana de seguimie nto: 36 m	Rama A: (n:176) FOLFOX4 o FOLFIRI +BV 5 mg kg cada 14 días Rama B: (n:194) FOLFOX4 o FOLFIRI	Mediana SLP: Rama A: 9,6 m Rama B: 8,4 m HR: 0,86 (IC95% 0,70−1,07, p = 0,182) ajustado por centro, QT y KRAS Mediana SVG: Rama A: 20,8 m Rama B: 21,3 m HR: 1,13 (IC 95% 0,89−1,43, p = 0,317) ajustado por centro, QT y KRAS status Los efectos del tratamiento fueron consistentes sobre los subgrupos pre especificados: edad, género, ECOG, esquema de QT y status KRAS Terapias subsiguientes: Rama A: 48 ptes KRAS nativo y 30 ptes KRAS mutado recibieron segunda línea Rama B: 56 ptes KRAS nativo y 40 ptes KRAS mutado recibieron segunda línea Seguridad: mayor incidencia de eventos grado ≥3 en rama A con respecto a rama B: -fatiga (10,3%vs 3,1%, p= 0,031) -sangrado (17% vs4,6%, p = 0,0001) -hipertensión (27,8% vs 10,8%, p< 0,0001) -proteinuria (22,2% vs 13,4%, p= 0,027) -trombosis (21% vs 12,9%, p = 0,037) Discontinuación del tratamiento por toxicidad: -rama A: 30 (17%) -rama B: 25 (12,9%) Muertes relacionadas al tratamiento: Rama A: 4 (2,3%) -sepsis + neutropenia grado 4 -colitis neutropénica -anemia severa y anasarca -tromboembolismo pulmonar Rama B: 0

-

⁵⁶ A. Passardi, O. Nanni, D. Tassinari, D. Turci, L. Cavanna, A. Fontana, S. Ruscelli, C. Mucciarini, V. Lorusso, A. Ragazzini, G. L. Frassineti, D. Amadori. Effectiveness of bevacizumab added to standard chemotherapy in metastatic colorectal cancer: finalresults for first-line treatment from the ITACa randomized clinical trial. Annals of Oncology 26: 1201–1207, 2015.PMID:25735317

	I			I	
Heinemann V y col ⁵⁷ FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE- 3): a randomised, open-label, phase 3 trial Lancet Oncol 2014	N:592 Población: Pacientes con CCRm sin tratamiento previo, enfermedad medible , PS 0-2 y KRAS exón 2 nativo Diseño: Fase III Randomizado 1:1 Abierto Multicéntrico Exclusión: -metástasis en SNC -tratamiento previo con anti EGFR o BV - QT adyuvante a menos de 6 meses de randomización	Primario: TRO determinad o por investigador Secundario: SLP SVG Profundidad de remisión(po rcentaje máximo de cambio de tamaño tumoral comparadoc on basal) Resección secundaria de metástasish epáticas Seguridad	Recluta miento: 23 de Enero 2007 a 19 de Septiem bre 2012 Fecha de cierre: 17 de Abril 2013 Mediana de seguimie nto: 33 m (IQR 19-55,4) rama cetuxima b 39 meses (IQR 22,5- 56,9) rama BV	Rama A: (n:297,25 5) cetuxima b inicial 400 mg/ m² y luego 250 mg / m² semanal + FOLFIRI Rama B: (n: 295, 271) BV 5 mg/kg cada 2 semanas + FOLFIRI Hasta progresió n de enfermed ad ,0 toxicidad inaceptab le	TRO: Rama A: 62% Rama B: 58% OR: 1,18 (IC95% 0,85–1,64; p=0,18) Mediana SLP: Rama A: 10 meses (IC 95% 8,8–10,8) Rama B: 10,3 meses (IC95% 9,8–11,3) HR: 1,06 (IC 95% 0,88–1,26; p=0,55) Mediana SVG: Rama A: 28,7 meses (IC95% 24–36,6) Rama B: 25 meses (IC95% 22,7–27,6) HR: 0,77 (IC 95% 0,62–0,96; p=0,017) Seguridad: Los EA fueron consistentes con los ya reportados en estudios previos -EA grado 3-4 Rama A: 71% Rama B: 64% -discontinuación de tratamiento por toxicidad Rama A: 15 % Rama B: 11 % -muertes relacionadas al tratamiento: Rama A: 0 Rama B: 5 (1 arritmia, 1 sepsis, 1 evento tromboembolico, 2 infección con neutropenia) Terapias subsiguientes: Rama A: 78% recibió 2º línea, 64% basado en oxaliplatino Rama B: 76 %, recibió 2º línea, 64% basado en oxaliplatino Rama B: 76 %, recibió 5º línea, 63% basado en oxaliplatino Entrecruzamiento: Rama A: 47 % recibió BV Rama B: 41% recibió anti EGFR
Stintzing S y col 58 Independent radiological evaluation of objective response rate, early tumour shrinkage, and depth of response in	Descripto en Heinemann V y col Evaluación de comité radiológico independiente	Comité evaluador independiente: sobre KRAS exón 2 sin cambios en ptos finales RAS nativo FINAL (NRAS exon 2, 3 y 4) N: 400 SVG: Rama A (n:199): 33,1 m Rama B (n:201): 25 m HR: 0,697 (IC95% 0,54-0,90; p =0,0059) SLP: Rama A :10,3 m Rama B :10,2 m HR: 0,97 (IC95% 0,78-1,2;p=0,77)			

_

⁵⁷ Volker Heinemann, Ludwig Fischer von Weikersthal, Thomas Decker, Alexander Kiani, Ursula Vehling-Kaiser, Salah-Eddin Al-Batran, Tobias Heintges, Christian Lerchenmüller, Christoph Kahl, Gernot Seipelt, Frank Kullmann, Martina Stauch, Werner Scheithauer, Jörg Hielscher, Michael Scholz, Sebastian Müller, Hartmut Link, Norbert Niederle, Andreas Rost, Heinz-Gert Höffk es, Markus Moehler, Reinhard U Lindig, Dominik P Modest, Lisa Rossius, Thomas Kirchner, Andreas Jung, Sebastian Stintzing. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2014; 15: 1065–75.PMID:25088940

S. Stintzing, D.P. Modest, L. Fischer von Weikersthal, T. Decker, A. Kiani, U. Vehling-Kaiser, S. Al-Batran, T. Heintges, C. Lerchenmueller, C. Kahl, G. Seipelt, F. Kullmann, W. Scheithauer, S. Held, C. Giessen, M. Moehler, A. Jagenburg, A. Jung, T. Kirchner, V. Heinemann Independent radiological evaluation of objective response rate, early tumour shrinkage, and depth of response in the FIRE-3 study: Analysis in the final RAS evaluable population. Annals of Oncology (2014) 25 (5): 1-41.

	1	
the FIRE-3		
study:		TRO RAS nativo final:
Analysis in		Rama A: 72%
the final RAS		Rama B: 56,1%
evaluable		(p = 0,003)
		(p = 0,003)
population		
Annals of		
Oncology		
2014		
Modest D P y	Descripto en	KRAS exón 2 nativo :
col 59	· ·	
	Heinemann V. y	(n: 592)
Impact of	col	<u>Terapias subsiguientes :</u>
Subsequent	incluye población	414 (69,9%)
Therapies on	KRAS exón 2	Rama A : 213 /297
Outcome of	nativo (n:592) y	Rama B: 201/295
the	RAS nativo	256(43,2%) recibieron tercera línea
FIRE-3/AIO		
KRKo3o6	Fecha de cierre:	Rama A
Trial: First-		47,1% recibieron BV
Line Therapy	22 agosto 2014	
With		55,9% recibió oxaliplatino
FOLFIRI Plus	La colección de	
Cetuximab or	datos de terapias	Rama B
Bevacizumab	subsiguientes fue	52,2% recibieron cetuximab o panitumumab
in Patients	parte del diseño	53,2% recibió oxaliplatino
	'	
With KRAS		
Wild-Type		Mediana de duración de segunda línea:
Tumors in		Rama A: 5 m
Metastatic		Rama B: 3,2 m
Colorectal		(p=0,001)
Cancer		
		SLP desde inicio de segunda línea:
J Clin Oncol		Rama A : 6,5 m
2015		Rama B : 4,7 m
2013		
		HR: 0,68 (IC95%: 0,54 -0,85; p=0,001)
		SVG desde inicio de segunda línea:
		Rama A: 16,3 m
		Rama B : 13,2 m
		HR:0,70 (IC95% 0,55 – 0,88; p=0,0021)
		DAC anti-us
		RAS nativo :
		(n:400)
		<u>Terapias subsiguientes :</u>
		275
		Rama A: 138 /199
		Rama B: 137 / 201
		Rama A
		30,2 % recibió BV
		44,7% recibió oxaliplatino
		44// /v recibio oxalipiatilio
		Rama B
		Nama D

__

⁵⁹Dominik P. Modest, Sebastian Stintzing, Ludwig Fischer von Weikersthal, Thomas Decker, Alexander Kiani, Ursula Vehling-Kaiser, Salah-Eddin Al-Batran, Tobias Heintges, Christian Lerchenmüller, Christoph Kahl, Gernot Seipelt, Frank Kullmann, Martina Stauch, Werner Scheithauer, Svantje Held, Markus Möhler, Andreas Jung, Thomas Kirchner, and Volker Heinemann. Impact of Subsequent Therapies on Outcome of the FIRE-3/AIO KRK0306 Trial: First-Line Therapy With FOLFIRI Plus Cetuximab or Bevacizumab in Patients With KRAS Wild-Type Tumors in Metastatic Colorectal CancerJ Clin Oncol 33:3718-3726.2015.PMID:26261259

	1	1			
		26,9% recibió 44,8% recibió		panitumumal	b
		44,0701001010	οχαπριατίπο		
		Mediana de du	ración de se	gunda línea:	
		Rama A :4,6 m			
		Rama B: 3,3 m			
		(p=0,014)			
		Mediana SLP			
		Rama A: 6,7 m			
		Rama B : 4,8 m			
		HR 0,67 (IC95%	% 0,51-0,87;p	=0,003)	
		Mediana SVG:			
		Rama A :17,6 r	n		
		Rama B :14,8 r			
		HR 0,64 (IC959	% 0,48-0,085;	;p=0,00219)	
Stintzing S y	Descripto en	ITT: 592 nativo			
col ⁶⁰	Heinemann V y		_		sión central, de los cuales 488 tenían muestras para más
FOLFIRI plus	col	análisis de Kra			
cetuximab	Análisis posthoc (exploratorio) de	central	alizaron 475 (de los cuales <i>l</i>	400 nativo final y de estos 330 tenían tomografía para revisión
versus FOLFIRI plus	la dinámica		icas hasales (de la noblació	n ITT, ras final y ras final con tomografía central fueron
bevacizumab	tumoral en el	comparables	icas basaics (ac la població	Tri i i i i i i i i i i i i i i i i i i
for	subgrupo RAS				
metastatic	nativo "final"	Análisis posth	oc (explorato	rio) RAS nativ	o final por comité indpte (de los 400 , 330 que tenían
colorectal	excluyendo a	imágenes para	revisión cen	tral)	
cancer (FIRE-	KRAS exones 2–4	Mediana SVG:			
3): a post-hoc	/NRAS exones 2–	Rama A (n=15)			
analysis of	4 debido al	Rama B (n=173		0. 2. 0. 0. 0. 0. 0. 0. 0. 0. 0. 0. 0. 0. 0.	
tumour dynamics in	cambio en la aprobación de	HR : 0,697 (ICg	15% 0,54-0,9	o; p=0,0059)	
the final RAS	cetuximab	No hubo difere	encia ES para	SLP	
wild-type					
subgroup of	Mediana de	TRO:			
this	seguimiento :	Rama A (n=15)	7) : 72%		
randomised	40,3 meses	Rama B (n=173			
open-label	(IQR 28,2-58,9)	OR: 2,01 (IC95	% 1,27–3,19;	p=0 , 0029)	
phase 3 trial		No so	ron nucerca a	antos tidas	-
Lancet Oncol		No se registra	on nuevos ev	entos toxicos	S
2016					
Schwartzber	<u>N:</u> 285	Primario:	<u>Recluta</u>	Rama A:	No se realizaron test formal de hipotesis
g LS y col ⁶¹		SLP	miento:	(n:142	Mediana SLP:
PEAK: A	Población:		Abril	,139)	Rama A: 10,9 m
Randomized,	Pacientes con	Secundario:	2009 a	FOLFOX	Rama B: 10,1 m
Multicenter	CCRm sin		Diciembr	6+	HR: 0,87 (IC95% 0,65- 1,17; p=0 ,353)

⁶⁰ Sebastian Stintzing, Dominik P Modest, Lisa Rossius, Markus M Lerch, Ludwig Fischer von Weikersthal, Thomas Decker, Alexander Kiani, Ursula Vehling-Kaiser, Salah-Eddin Al-Batran, Tobias Heintges, Christian Lerchenmüller, Christoph Kahl, Gernot Seipelt, Frank Kullmann, Martina Stauch, Werner Scheithauer, Swantje Held, Clemens Giessen-Jung, Markus Moehler, Andreas Jagenburg, Thomas Kirchner, Andreas Jung, Volker Heinemann, on behalf of the FIRE-3 investigators. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumour dynamics in the fi nal RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial. Lancet Oncol 2016; 17: 1426–34.PMID: 27819245.

 $^{^{61}\}mathrm{Lee}$ S. Schwartzberg, Fernando Rivera, Meinolf Karthaus, Gianpiero Fasola, Jean-Luc Canon,

J. Randolph Hecht, Hua Yu, Kelly S. Oliner, and William Y. Go. PEAK: A Randomized, Multicenter Phase II Study of Panitumumab Plus Modified Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (mFOLFOX6) or Bevacizumab Plus mFOLFOX6 in Patients With Previously Untreated, Unresectable, Wild-Type KRAS Exon 2 Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol 32:2240-2247, 2014.PMID:24687833

Phase II	tratamiento	SVG	e 2011	panitumu	Mediana SVG:
Study of	previo,	TRO		mab 6	Rama A : 34,2 m
Panitumuma	enfermedad	Tasa de	Fecha de	mg/kg	Rama B : 24,3 m
b Plus	medible no	resección	cierre:	cada 14	HR :0,62 (IC95% 0,44 -0,89; p=0 ,009)
Modified	pasible de	Seguridad	30 de	días	Terapias subsiguientes con anti EGFR
Fluorouracil,	resección		Mayo		Rama A: 21%
Leucovorin,	quirúrgica		2012	Rama B:	Rama B : 38%
and	curativa,		para SLP	(n:143,13	<u>Terapias subsiguientes con BV</u>
Oxaliplatin	ECOG o-1 y KRAS		para 3Er	9)	Rama A:40%
(mFOLFOX6)	exón 2 nativo			FOLFOX	Rama B:24%
or			3 de		
Bevacizumab			Enero	6 + BV 5	Cub amusa setas DAC sestiva sutas di da
Plus	Diseño:		2013	mg/kg	Subgrupo ptes RAS nativo extendido
mFOLFOX6	Fase II		para SVG	cada 14	Rama A n: 88
in Patients	Randomizado 1:1			días	Rama B n: 82
With	Abierto				Mediana SLP
Previously	Multicéntrico				Rama A: 13 m
Untreated,	Mondacinatio				Rama B: 9,5 m
Unresectable					HR: 0,65 (IC95%,0,44-0,96;p=0,029)
Omeseciable	Exclusión:				Mediana SVG:
Mild Tun-	-sin tratamiento				Rama A: 41,3 m
Wild-Type	previo con				Rama B: 28,9 m
KRAS Exon 2	antiangiogenicos				HR:0,63 (IC95,0,39-1,02;P=0,058)
Metastatic	o inhibidores				
Colorectal	EGFR				Subaruna KDAS ayan a natiya u mutasián DAS (n. 54)
Cancer	-QT adyuvante a				Subgrupo KRAS exon 2 nativo + mutación RAS (n:51)
	menos de 52				SLP:
J Clin Oncol	semanas de				HR: 1,39 (IC 95% 0,73 – 2,64; p=0, 318) panitumumab vs BV
2014	randomización				
	-radioterapia				Mediana SVG:
	adyuvante a				Rama A :27 m
	menos de 14 días				Rama B :16,6 m
	de randomización				HR:0,41(IC95% 0,19 - 0,87; p=0,020)
	de randomización				
					Seguridad:
					Panitumumab y BV fueron administrados por una mediana
					de 12 ciclos
					EA fatales relacionados al tratamiento:
					Rama A: 3 (2%)
					-perforación rectal asociada a panitumumab -sepsis asociada a QT
					·
					-falla respiratoria asociada a panitumumab
					Rama B: 2 (1%)
					-perforación intestinal asociadas a BV+QT
					Los ptes de rama A experimentaron más toxicidad
					dermatológica e hipomagnesemia mientras que los de
					rama B hipertensión
Vancal- A.D.	N aas	Drimonii	Dockets	Dame A	Madiana SVC
Venook A P y col ⁶²	N:3058	Primario:	Recluta	Rama A:	Mediana SVG:
	N KRAS nativo:	SVG	miento:	(n:578)	Rama B: 29,04 m
	1 222/	Secundario:	Noviemb	FOLFIRI	Rama A : 29,93 m
CALGB/SWO	2334		re 2005 a	0	HR = 0,92 (IC95% 0,78- 1,09; p = 0,34 <u>)</u>
G 80405:	<u>N final</u> :1137	SLP	_		
G 80405: Phase III trial	N final :1137 (333 preenmienda	SLP TFT:	Marzo	FOLFOX	
G 80405: Phase III trial of	N final :1137 (333 preenmienda seleccionados		_	6 +	Mediana SLP (investigator):
G 80405: Phase III trial of irinotecan/5-	N final :1137 (333 preenmienda	TFT: Tiempo a la falla del	Marzo		Mediana SLP (investigator): Rama B: 10,84 m
G 80405: Phase III trial of irinotecan/5- FU/leucovori	N final :1137 (333 preenmienda seleccionados	TFT: Tiempo a la falla del tratamiento	Marzo 2012	6 +	Rama B: 10,84 m
G 80405: Phase III trial of irinotecan/5-	N final :1137 (333 preenmienda seleccionados retrospectivamen	TFT: Tiempo a la falla del	Marzo	6 + cetuxima	

_

Alan P. Venook, Donna Niedzwiecki, Heinz-Josef Lenz, Federico Innocenti, Michelle R. Mahoney, Bert H. O' Neil, James Edward Shaw, Blase N. Polite, Howard S. Hochster, James Norman Atkins, Richard M. Goldberg, Robert J. Mayer, Richard L. Schilsky, Monica M. Bertagnolli, Charles David Blanke. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum(MCRC). J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr LBA3)

г	I	1	ı		
or	Población:		29 de	² luego	
oxaliplatin/5-	Pacientes con		Enero	250	
FU/leucovori	CCRm, sin		2014	mg/m²	
n	tratamiento		·	,	
(mFOLFOX6)	previo ,PS o-1 y			Rama B:	
with	KRAS codón 12-		Mediana	(n:559)	
bevacizumab	13 nativo.		<u>de</u>	FOLFIRI	
(BV) or	No requiere		sequimie	0	
cetuximab	enfermedad		_	FOLFOX	
(CET) for	medible		nto:	6+	
	medible		40 m		
patients (pts) with KRAS				BV 5	
-	<u>Diseño:</u>			mg/kg	
wild-	Fase III			cada 14	
type (wt)	Abierto			días	
untreated	Randomizado 1:1				
metastatic	Multicéntrico				
adenocarcino					
ma of the	Exclusión:				
colon or	- metástasis en				
rectum					
(MCRC).	SNC				
	-QT adyuvante o				
J Clin Oncol	neoadyuvante a				
2014	menos de 6				
2014	meses de				
	randomización				
	-tratamiento				
	previo con anti				
	angiogénicos o				
	anti EGFR				
Venook A P y	Descripto en	Mediana SVG:			
col ⁶³	Venook A P y col	Rama B: 29 m	•		
		Rama A : 30 m			
Effect of	Mediana de	HR :0,88 (IC95		(80,o=q	
First-Line	sequimiento:	,55 (.293	-1// -10-1	r -11	
Chemothera	47,4 m	Mediana SLP :			
py Combined	7//4 '''	Rama B: 10,6 r	•		
With	Fecha de corte:	Rama A: 10,5 r			
Cetuximab	15 de diciembre	HR:0,95 (IC95		ח = ח ער)	
Or	_	118.0,95 (1095)	/v U,U4-1,U0;	p -0,45)	
	2015	TRO.			
Bevacizumab		TRO:			
on SVG in		Rama B:55,2%			
Patients With		Rama A: 59,6%	0		
KRAS Wild-		(p=0,13)			
Туре			_		10.1
Advanced or		Análisis explor		S nativo expa	<u>ndido</u>
Metastatic		N rama A: 270			
Colorectal		N rama B :256			
Cancer A		SVG:			
Randomized		HR: 0,88 (IC95	% 0,72-1,08)		
Clinical Trial		SLP:			
		HR: 1,03 (IC95	% o,86-1,24)		
	l	I .			

-

Alan P. Venook, MD; Donna Niedzwiecki, PhD; Heinz-Josef Lenz, MD; Federico Innocenti; Briant Fruth, BS; Jeffrey A.

Meyerhardt, MD, MPH;Deborah Schrag, MD, MPH; Claire Greene; Bert H. O'Neil, MD; James Norman Atkins, MD; Scott Berry, BSc, MD, MHSc, FRCPC; Blase N. Polite, MD; Eileen M. O'Reilly, MD; Richard M. Goldberg, MD; Howard S. Hochster, MD; Richard L. Schilsky, MD; Monica M. Bertagnolli, MD;Anthony B. El-Khoueiry, MD; Peter Watson, MD; Al B. Benson III, MD; Daniel L. Mulkerin, MD; Robert J. Mayer, MD; Charles Blanke, MD, FRCPC. Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on SVG in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer A Randomized Clinical Trial.

JAMA. 2017;317(23):2392-2401. PMID:28632865

JAMA 2017		12% de los pacientes realizaron tratamiento con cirugía curativa , de estos un 41% estuvieron sin evidencia de recidiva en una mediana de 5,5 años
Lenz Hy col ⁶⁴ CALGB/SWO G 80405: phase III trial of irinotecan/5- fu/leucovorin (folfiri) or oxaliplatin/5f u/leucovorin (mfolfox6) with bevacizumab (bv) or cetuximab (cet) for patients with expanded ras analyses untreated metastatic adenocarcino	Descripto en Venook A P y col Análisis expandido de ptes con KRAS exón 2 nativo: -KRAS exón 3 y 4 -NRAS exón 2, 3 y 4	
ma of the colon or rectum		
Oncol 2014		

	REVISIONES	SISTEMATICAS META	NALISIS	
Referencia ver	Lista de control Metodología SIGN	Diseño	Resultados	SIGN
Zhang G y col ⁶⁵ Efficacy of chemotherap y plus bevacizumab as first-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis and up-date Int J ClinExp	1.1. El estudio aborda una pregunta de investigación claramente definida. SI 1.2. Al menos dos personas seleccionaron los estudios y extrajeron datos. SI 1.3. Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura. SI 1.4. Los autores describen claramente cómo limitaron su revisión por tipo de publicación. SI 1.5. Se listan los estudios incluidos y excluidos. SI 1.6. Se proporcionan las características de los estudios incluidos. SI 1.7. La calidad científica de los estudios incluidos fue evaluada y documentada. SI 1.8. La calidad científica de los estudios incluidos se evaluó adecuadamente. No aplicable 1.9. Se utilizan métodos apropiados para	MA de datos agregados N:3584 (1834 rama BV, 1741 rama QT) Población: CCRm sin tratamiento previo Ensayos incluidos: 9 ECA (4 fase 2 y 5 fase 3) desde enero del 2000 hasta julio del 2014 Ramas:	TRO: (efecto aleatorio) OR: 1, 57 (IC95% 1, 17-2, 11; p = 0,003) a favor de BV (I2=66%) SLP: (efecto aleatorio) Incluye 8 ECA (n:3362) HR: 0, 56 (IC95% 0, 46-0, 69; p= < 0, 00001) a favor de BV (I2=78%) SVG: (efecto fijo) HR: 0,83 (IC95% 0,76-0,91; p < 0,0001) a favor de BV (I2=29%) Seguridad: incidencia EA grado 3/4	Aceptable (+)

⁶⁴ H. Lenz, D. Niedzwiecki, F. Innocenti, C. Blanke, M.R. Mahony, B.H. O'Neil, J.E. Shaw, B. Polite, H. Hochster, J. Atkins, R. Goldberg, R. Mayer, R.L. Schilsky, M. Bertagnolli A. Venook.calgb/swog 80405: phase iii trial of irinotecan/5-fu/leucovorin (folfiri) or oxaliplatin/5-fu/leucovorin (mfolfox6) with bevacizumab (bv) or cetuximab (cet) for patients (pts) with expanded ras analyses untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (mcrc). Ann Oncol (2014) 25 (suppl 4).

 $^{^{65}}$ Guoliang Zhang, Xile Zhou, Caizhao Lin. Efficacy of chemotherapy plus bevacizumab as first-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer:a meta-analysis and up-date Int J ClinExp Med 2015;8(1):1434-1445. PMID:25785152

Med 2015	combinar los resultados de los estudios individuales. SI 1.10. Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación.SI 1.11. Los conflictos de intereses fueron declarados. SI	OT de primera línea con o sin el agregado de BV <u>Objetivo:</u> Eficacia Seguridad	-rama QT+BV: 78,1% -rama QT: 69, 2%) OR: 1,70 (IC95% 1,43-0,02; p < 0,0001) No se registró diferencia entre ambas ramas con respecto a diarrea, leucopenia, mortalidad relacionada al tratamiento y sangrado	
Qu C Y y col ⁶⁶ Value of bevacizumab in treatment of colorectal cancer: A meta- analysis World J Gastroentero I 2015	1.1. El estudio aborda una pregunta de investigación claramente definida. Sl 1.2. Al menos dos personas seleccionaron los estudios y extrajeron datos. NO ACLARA 1.3. Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura. Sl 1.4. Los autores describen claramente cómo limitaron su revisión por tipo de publicación. Sl 1.5. Se listan los estudios incluidos y excluidos. NO 1.6. Se proporcionan las características de los estudios incluidos fue evaluada y documentada. Sl 1.7. La calidad científica de los estudios incluidos fue evaluada y documentada. Sl 1.8. La calidad científica de los estudios incluidos se evaluó adecuadamente. Sl 1.9. Se utilizan métodos apropiados para combinar los resultados de los estudios individuales. Sl 1.10. Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación. Sl 1.11. Los conflictos de intereses fueron declarados. NO	MA datos agregados N:6977 (3535 rama BV , 3442 rama control) Población: CCRm sin tratamiento previo y ECOG hasta 2 Ensayos incluidos: 10 ECA desde enero del 2003 hasta junio del 2013 (1 ECA de segunda línea) Ramas: QT de primera línea con o sin el agregado de BV Objetivo: SVG SLP TRO EA	SVG: (efecto aleatorio) HR: 0,848 (IC95% 0,747-0,963; p = 0,011) (I2=71,5%) SLP: (efecto aleatorio) 8 ECA (excluye 1 ECA que evalúa adyuvancia y otro que no informa SLP) HR: 0,617 (IC95% 0,530-0,719; p < 0,001) (I2=70,5%) TRO: (efecto aleatorio) 9 ECA (excluye 1 ECA que evalúa adyuvancia) OR: 1,627 (IC95% 1,199-2,207; p = 0,002) (I2=73%) Seguridad: -HTA ≥ grado 3 (efecto aleatorio) 9 ECA OR: 4,982 (IC95% 3,069-8,087;p= < 0,001) -Proteinuria ≥ grado 3 (efecto fijo) 7 ECA OR: 3,856 (IC95% 1,681-8,848;p = 0,001) -Sangrado ≥ grado 3 (efecto fijo) 9 ECA OR: 1,933 (IC95% 1,279-2,922; p = 0,002) -Trombosis ≥ grado 3 (efecto fijo) 9 ECA OR: 1,933 (IC95% 1,279-2,922; p = 0,002) -Trombosis ≥ grado 3 (efecto fijo) 6 ECA OR: 1,685 (IC95% 1,262-2,249;p < 0,001) -Perforación gastrointestinal ≥ grado 3 (efecto fijo) 8 ECA OR: 3,958 (IC95% 1,866-8,397;p < 0,001)	Aceptable (+)
Khattak M A y col ⁶⁷	1.1. El estudio aborda una pregunta de investigación claramente definida. SI	MA datos agregados	Ningun test dio heterogeneidad significativa	Aceptable (+)

⁶⁶ Chun-Ying Qu, Ying Zheng, Min Zhou, Yi Zhang, Feng Shen, Jia Cao, Lei-Ming Xu.Value of bevacizumab in treatment of colorectal cancer:A meta-analysis.World J Gastroenterol 2015 April 28; 21(16): 5072-5080.PMID:25945023

			1	T
	1.2. Al menos dos personas seleccionaron			
Role of First-	los estudios y extrajeron datos. SI	<u>N:</u> 2014	TRO KRAS nativo	
Line	1.3. Se realizó una búsqueda exhaustiva		OR: 1,31 (IC95% 1,09-1,58; p=0 ,004)	
AntieEpider	de la literatura. SI	Población:	a favor de IEGFR	
mal Growth	1.4. Los autores describen claramente	CCRm sin	TRO RAS nativo	
Factor	cómo limitaron su revisión por tipo de	tratamiento previo	(exclusión de mutaciones en KRAS	
Receptor	publicación. SI	RAS nativo	exones 3, 4 y NRAS exones 2, 3 y 4)	
Therapy	1.5. Se listan los estudios incluidos y		OR: 1,46 (IC95% 1,13-1,90;p =0 ,004)	
Compared	excluidos. SI	Ensayos:	a favor de IEGFR	
With Anti-	1.6. Se proporcionan las características de	3 ECA (2 fase 3, 1		
Vascular	los estudios incluidos. SI	fase 2)	SLP:	
Endothelial	1.7. La calidad científica de los estudios	hasta octubre 2014	No diferencia ES en KRAS o RAS	
Growth	incluidos fue evaluada y documentada.	en idioma ingles	nativo	
Factor	NO		-KRAS	
Therapy in	1.8. La calidad científica de los estudios	Ramas:	HR:1,03 (IC95% 0,93-1,13;p=0,61)	
Advanced	incluidos se evaluó adecuadamente. NO	QT	-RAS	
Colorectal	1.9. Se utilizan métodos apropiados para	1ºlínea+inhibidores	HR: 0,92 (IC95% 0,71-1,18; p =0,50)	
Cancer: A	combinar los resultados de los estudios	EGFR vs		
Meta-	individuales.SI	QT 1°línea+ BV	SVG:	
Analysis of	1.10. Se evaluó la probabilidad de sesgo		-KRAS	
Randomized	de publicación. NO	<u>Objetivo :</u>	HR: 0,79 (IC95% 0,65-0,97;p =0,026)	
Clinical Trials	1.11. Los conflictos de intereses fueron	TRO	a favor de IEGFR	
	declarados. SI	SLP	-RAS	
Clinical		SVG	HR: 0,77 (IC95% 0,63-0,95; p=0,016) a	
Colorectal		Sobre población	favor de IEGFR	
Cancer 2015		KRAS nativo y RAS	10.00.00.120.10	
		nativo		
Llic L y col ⁶⁸	1.1. El estudio aborda una pregunta de	MA de datos	SVG:	Alta
2.00 2 9 000	investigación claramente definida.SI	agregados	(efecto aleatorio)	(++)
Bevacizumab	1.2. Al menos dos personas seleccionaron	ugreguuos	HR : 0,84 (IC95% 0,76–0,94; p =	(,
Combined	los estudios y extrajeron datos. SI	<u>N:</u> 5888	0,003)	
with	1.3. Se realizó una búsqueda exhaustiva	<u></u> 5	(l ₂ = 58%)	
Chemothera	de la literatura. SI	Población:	Análisis según régimen de QT:	
ру	1.4. Los autores describen claramente	CCRm sin	-Monoterapia con fluorouracilo	
Improves	cómo limitaron su revisión por tipo de	tratamiento previo	HR: 0,71 (IC95% 0,61-0,83;	
Survival for	publicación .SI	,	p<0,0001)	
Patients with	1.5. Se listan los estudios incluidos y	Ensayos incluidos:	(12=0%)	
Metastatic	excluidos. parcial	12 ECA (3 fase 2 y 9	-Asociación con oxaliplatino	
Colorectal	1.6. Se proporcionan las características de	fase 3) publicados	HR : 0,83 (IC95% 0,74-0,93; p =	
Cancer:	los estudios incluidos. SI	en ingles hasta	0,001)	
Evidence	1.7. La calidad científica de los estudios	marzo 2015 (1 ECA	(l2=13%)	
from	incluidos fue evaluada y documentada. SI	de segunda línea)	-Asociación con irinotecan	
Meta	1.8. La calidad científica de los estudios]	HR: 0,87 (IC95% 0,61-1,24; p=0,44)	
Analysis	incluidos se evaluó adecuadamente. SI		(l ₂ = 80%)	
- /	1.9. Se utilizan métodos apropiados para	Ramas:	-Asociación con capecitabina	
DloconC	combinar los resultados de los estudios	QT de primera línea	HR: 0,88 (IC95% 0,75-1,03;p=0,11)	
Plosone 2016	individuales .SI	con o sin el	(l2=0%)	
	1.10. Se evaluó la probabilidad de sesgo	agregado de BV	· ·	
	de publicación. SI		CLD.	
	1.11. Los conflictos de intereses fueron	Objetivo:	SLP: (efecto aleatorio)	
	declarados. SI	SVG		
		SLP	HR: 0,64 (IC95% 0,55-0,73;p<	
			(l2=63%)	
	1	1	Análisis según régimen de QT:	I
			Monotorania con fluorouracilo	
			-Monoterapia con fluorouracilo	
			-Monoterapia con fluorouracilo HR:0,52 (IC95% 0,3-0,70; p<0,0001) (I2=0%)	

⁶⁷ Muhammad A. Khattak, Hilary Martin, Andrew Davidson, Michael Phillips. Role of First-Line AntieEpidermal Growth Factor Receptor Therapy Compared With Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Advanced Colorectal Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Clin Colorectal Cancer. 2015 Jun;14(2):81-90. PMID: 25666296

⁶⁸ Irena Ilic, Slobodan Jankovic, Milena Ilic.Bevacizumab Combined with Chemotherapy Improves Survival for Patients with Metastatic Colorectal Cancer: Evidence from Meta-Analysis. PLoS ONE 11(8): e0161912. doi:10.1371/journal.pone.0161912.PMID:27579775

			-Asociación con oxaliplatino HR:0,73 (IC95% 0,54-0,98; p = 0,04) (I2=71%) -Asociación con irinotecan HR:0,68 (IC95% 0,52-0,98; p=0,005) (I2=59%) -Asociación con capecitabine HR:0,57 (IC95% 0,5-0,66;p=<0,00001) (I2=0%) Realizan análisis de sensibilidad para detectar influencia de los estudios fase 2 incluidos con resultados estables	
Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherap y compared to chemotherap y alone in previously untreated advanced or metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis BMC cancer 2016	1.1. El estudio aborda una pregunta de investigación claramente definida. SI 1.2. Al menos dos personas seleccionaron los estudios y extrajeron datos. SI 1.3. Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura. SI 1.4. Los autores describen claramente cómo limitaron su revisión por tipo de publicación. SI 1.5. Se listan los estudios incluidos y excluidos. SI 1.6. Se proporcionan las características de los estudios incluidos fue evaluada y documentada. SI 1.7. La calidad científica de los estudios incluidos fue evaluada y documentada. SI 1.8. La calidad científica de los estudios incluidos se evaluó adecuadamente. SI 1.9. Se utilizan métodos apropiados para combinar los resultados de los estudios individuales. SI 1.10. Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación. SI 1.11. Los conflictos de intereses fueron declarados. SI	MA de datos agregados N:3914 Población: CCRm sin tratamiento previo Ensayos: 9 ECA No aclara fecha Ramas: QT de primera línea con o sin el agregado de BV Objetivo: SLP SVG TRO Seguridad	TRO: RR: 0, 89 (IC 95% 0,82 – 0,96; p= 0,003) a favor de BV (I2=66%) Efecto aleatorio: RR: 0,81 (IC95 % 0,68 – 0,95; p = 0,01) SLP: HR: 0, 69 (IC95% 0, 63- 0,75; p < 0, 00001) a favor de BV (I2 = 75%) Efecto aleatorio: HR: 0,61 (IC95% 0,51- 0,74; p < 0,00001) SVG: HR: 0,87 (IC95 % 0,80 -0,95; p = 0,002) a favor de BV (I2 = 54 %) Efecto aleatorio: HR: 0,86 (IC95% 0,75-0,98; p = 0,03) EA: Los EAs grado ≥3 más frecuentes en rama BV con respecto a rama control fueron -hipertensión -proteinuria -perforación gastrointestinal -evento tromboembólico -sangrado Sin heterogeneidad entre los estudios Según régimen de QT TRO: Terapia con irinotecan (IFL/FOLFIRI) RR: 0,82 (IC95 % 0,71-0,94; p = 0,004) (I2 = 64 %) a favor de BV Monoterapia con fluropirimidina RR: 0,65 (IC95 % 0,51-0,83; p = 0, 0005) (I2 = 0 %)a favor de BV Terapia con oxaliplatino (XELOX/FOLFOX) RR: 1,02 (IC95% 0,92-1,13; p = 0,72) (I2 = 26 %) a favor de BV -Según efecto aleatorio persiste favorable el uso de Monoterapia con fluropirimidina + BV (RR: 0,66 (IC 95 % C0,52-0,84; p = 0,0009)	Alta (++)

_

⁶⁹ Tobias Engel Ayer Botrel, Luciana Gontijo de Oliveira Clark, Luciano Paladini, Otávio Augusto C. Clark. Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy compared to chemotherapy alone in previously untreated advanced or metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer (2016) 16:677. PMID:27558497

		Г		
			SLP: Terapia con irinotecan(IFL/FOLFIRI) HR:0,57 (IC95 % 0,47 -0,70; p < 0,00001) (I2 = 59 %) a favor de BV Monoterapia con fluoropirimidinas HR:0,56 (IC 95 % 0,49 - 0,65; p < 0,00001) (I2 = 0 %) a favor de BV Terapia con oxaliplatino (XELOX/FOLFOX) HR:0,86 (IC95 % 0,76 - 0,98; p =0,02) (I2 = 23 %) -Según efecto aleatorio persiste favorable el uso terapia con irinotecan y monoterapia con fluoropirimidinas SVG: Excluye un ECA (ITACA) por falta de reporte de resultado según tipo de régimen de QT Terapia con IFL HR:0,78 (IC95 % 0,67 - 0,92; p = 0,003) (I2 =75 %) a favor de BV Monoterapia con fluoropirimidinas HR:0,83 (IC95 % 0,70 - 0,99; p = 0,04) (I2 = 0 %) Según KRAS: TRO: No diferencias entre presencia o ausencia de mutación KRAS. El test de interacción fue negativo para diferencias de subgrupo SLP: El beneficio en SLP se observó en los ptes que recibieron BV independientemente de su estado KRAS. El test de interacción fue negativo para diferencias de subgrupo SUG: La SVG fue similar entre ptes con su subgrupo	
			La SVG fue similar entre ptes con KRAS mutado o nativo . El test de interacción fue negativo para diferencias de subgrupo	
Heinemann V y col 70 A study-level meta- analysis of efficacy data from head-	1.1. El estudio aborda una pregunta de investigación claramente definida. SI 1.2. A las menos dos personas seleccionaron los estudios y extrajeron datos. NO ACLARA 1.3. Se realizó una 1búsqueda exhaustiva de la literatura. NO	MA datos agregados <u>N:</u> 1906 (RAS nativo)	SVG: (efecto fijo) HR: 0,80 (IC95% 0,68-0,93;p=0,0038) a favor de IEGFR (I2=10%)	Aceptable (+)
to-head first- line trials of epidermal growth factor receptor inhibitors	 1.4. Los autores describen claramente cómo limitaron su revisión por tipo de publicación. NO 1.5. Se listan los estudios incluidos y excluidos. NO 1.6. Se proporcionan las características de 	Población: CCRm sin tratamiento previo RAS nativo Ensayos:	(efecto fijo) HR: 0,98 (IC95% 0,86-1,12, p=0,7900) (I2=65%) -Efecto aleatorio: HR: 0,93 (IC95% 0,74-1,18;p=0,5733)	

Volker Heinemann , Fernando Rivera, Bert H. O'Neil ,Sebastian Stintzing, Reija Koukakis ,Jan-Henrik Terwey,Jean-Yves Douillard.
A study-level meta-analysis of efficacy data from head-to-head first-line trials of epidermal growth factor receptor inhibitors versus bevacizumab in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer. Eur J Cancer. 2016 Nov;67:11-20. PMID:27592068

versus bevacizumab in patients with RAS wild- type metastatic colorectal cancer EJC 2016	los estudios incluidos. NO 1.7. La calidad científica de los estudios incluidos fue evaluada y documentada. NO 1.8. La calidad científica de los estudios incluidos se evaluó adecuadamente. NO 1.9. Se utilizan métodos apropiados para combinar los resultados de los estudios individuales. SI 1.10. Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación. NO 1.11. Los conflictos de intereses fueron declarados. SI	3 ECA (2 fase 3, 1 fase 2) hasta julio 2015 Ramas: OT 1ºlínea+ inhibidores EGFR vs OT 1ºlínea+ BV Objetivo: SVG SLP TRO Tasa de resecabilidad Seguridad .	TRO: (efecto fijo) OR: 0,57 (IC95% 0,42-0,76) a favor de IEGFR (I2=3%) No informa p Seguridad: Datos no metaanalizables		
	EVALUACION DE TECNOLOGIAS / EVALUACIONES ECONOMICAS / GUIAS				

EVA	LUACION DE TECNOLOGIAS / EVALUACIONES ECONOMICAS / GUIAS
REFERENCIA	CONCLUSIONES
Graham N G y col ⁷² Cost-effectiveness analysis of panitumumab plus mFOLFOX6 compared with bevacizumab plus mFOLFOX6 for first-line treatment of patients with wild-type RAS metastatic colorectal cancer European Journal of Cancer 2014	Objetivo: CE de panitumumab +FOLFOX6 vs BV +FOLFOX6 en 1º línea de tratamiento de CCRm RAS nativo Diseño: Modelo semi-Markov Perspectiva: Sistema de salud francés Método: análisis de SV paramétrico a nivel del paciente basándose en PEAK trial Resultados: El incremento de costo por año de vida ganado fue de €26,918 con un incremento de QALY estimado de €36,577 El análisis de sensibilidad sugirió que el modelo fue robusto Conclusión: El incremento de costo por QALY indica que panitumumab + FOLFOX6 representa un buen valor en comparación con BV+FOLFOX con una disposición de pago entre €40.000 a €60.000, pudiendo ser considerado costo efectivo en la primera línea de tratamiento de pacientes con CCRm nativo
Ewara E M y col ⁷²	<u>Objetivo:</u> evaluar CE de BV asociado a QT en pacientes con CCRm RAS nativo
Cost-effectiveness of first-line treatments for patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer Current oncology 2014	Métodos: Modelo de Markov Perspectiva: Pagador en Ontario, Canadá Resultados: En pacientes con CCRm KRAS nativo la estrategia de tratamiento con BV +FOLFIRI domina a las otras dos estrategias evaluadas. El análisis de sensibilidad revela que la tasa de incremento de la costo efectividad está asociada a la efectividad del tratamiento, al costo de cetuximab y BV y a valores utilitarios de salud Conclusión La evidencia demuestra que BV+FOLFIRI es la primera línea costo efectiva para pacientes con CCRm KRAS nativo
Pan-Canadian Oncology Drug Review ⁷³	Objetivo: comparar el efecto de BV en combinación con capecitabina en la 1º línea de tratamiento de CCRm en pacientes no aptos para terapia con oxaliplatino o irinotecan

⁷¹ Christopher N. Graham, Guy Hechmati , Jonas Hjelmgren , Frederique de Liege ,Julie Lanier , Hediyyih Knox Beth Barber. Costeffectiveness analysis of panitumumab plus mFOLFOX6 compared with bevacizumab plus mFOLFOX6 for first-line treatment of patients with wild-type RAS metastatic colorectal cancer. European Journal of Cancer 50 (2014) 2791–2801.PMID:25219451

⁷²Ewara EM, Zaric GS, Welch S, Sarma S.Cost-effectiveness of first-line treatments for patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer.CurrOncol. 2014 Aug;21(4):e541-50. doi: 10.3747/co.21.1837. PMID:25089105

 $^{^{73} \ \} Disponible\ en\ https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_avastin_capecitabine_mcrc_in_cgr.pdf$

Initial Clinical Guidance Report Bevacizumab (Avastin) and Capecitabine forMetastatic Colorectal Cancer	<u>Método</u> : revisión sistemática que incluye dos estudios multicéntricos de fase III (AVEX y MAX) abiertos y randomizados que evaluaron la eficacia y seguridad de BV en combinación con capecitabina en comparación con capecitabina monodroga. El punto final primario de ambos fue SVG. SLP, TRO y seguridad fueron objetivos secundarios.
July 3, 2015	Conclusión: 2 estudios de fase III bien conducidos mostraron beneficio en SLP para la combinación sin ventaja en SVG. Los pacientes que recibieron la combinación tuvieron mayor tasa de síndrome mano pie, trastornos cutáneos, mucositis, diarrea, fatiga e hipertensión. Estos EA fueron considerados aceptables y manejables. Para pacientes no aptos a QT con oxaliplatino o irinotecan, BV +capecitabina es el régimen sugerido independientemente de la edad. El panel concluye que existe un modesto beneficio clínico del agregado de BV a capecitabina.
Van Cutsem E y col ²⁴ ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer Julio 2016	Primera línea: BV está indicado en combinación con FOLFOX/CAPOX/FOLFIRI,, FOLFOXIRI con categoría IA y asociada a capecitabina en pacientes no aptos a oxaliplatino o irinotecan con categoría IB.
NCCN ⁷⁵ Colon Cancer V 2.2017	Recomienda con categoría 2A BV en primera línea asociado a CapeOX , FOLFOX,FOLFIRI, capecitabina, FOLFOXIRI
Goldstein D A y col 76 Bevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer: A Global cost- Effectiveness Analysis The Oncologist 2017	Objetivos: evaluación de costo efectividad de BV + FOLFOX como 1º línea en CCRm en U.S.A, Australia, Reino Unido, Israel y Canadá Métodos: modelo de Markov Perspectiva: pagador de 5 países Resultados: El mayor ICER fue el de U.S.A y el menor el de Australia. El análisis realizado demostró 0% de probabilidad de que BV sea costo efectivo en alguno de estos 5 países para un umbral de u\$s 150,000 per QALY.
	Conclusión: La adición de BV en la primera línea no es costo efectivo en estos países

Conclusión

De acuerdo a la evidencia analizada en la guía del año 2014, Bevacizumab asociado a quimioterapia en primera línea no confiere un beneficio estadísticamente significativo en la SVG, si en SLP. El único ensayo que reporto beneficios fue el de Hurwitz y col, empleando el esquema IFL (actualmente en desuso).

-

E. Van Cutsem, A. Cervantes, R. Adam, A. Sobrero, J. H. Van Krieken, D. Aderka, E. Aranda Aguilar, A. Bardelli, A. Benson, G. Bodoky, F. Ciardiello, A. D'Hoore, E. Diaz-Rubio, J.-Y. Douillard, M. Ducreux, A. Falcone, A. Grothey, T. Gruenberger, K. Haustermans, V. Heinemann, P. Hoff, C.-H. Köhne, R. Labianca, P. Laurent-Puig, B. Ma, T. Maughan, K. Muro, N. Normanno, P. Österlund W. J. G. Oyen, D. Papamichael, G. Pentheroudakis, P. Pfeiffer, T. J. Price, C. Punt, J. Ricke, A. Roth, R. Salazar, W. Scheithauer, H. J. Schmoll, J. Tabernero, J. Taïeb, S. Tejpar, H. Wasan, T. Yoshino, A. Zaanan D. Arnold. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cacner. Annals of Oncology 27: 1386–1422, 2016. PMID:27380959

Disponible en https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf

Daniel a. goldstein,qiushi chen,turgay ayer,kelvin k. w. chan,kiran virik,ariel hammerman,baruch brenner, christopher r. flowers,peter s. halli. Bevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer: A Global Cost-Effectiveness Analysis TheOncologist 2017;22:694–699. PMID:28592621

El estudio de Venook A P y col (2014) comparó cabeza a cabeza, en pacientes con KRAS nativo y sin tratamiento previo, bevacizumab frente a cetuximab en asociación a FOLFOX o FOLFIRI. En esta población de pacientes se hallaron con idénticas sobrevidas.

En esta actualización se hallaron los siguientes estudios:

Cunningham D y col (2013) evaluaron el agregado de bevacizumab a capecitabina monodroga en una población con CCRm mayora 70 años. Este ensayo de fase 3 demostró el beneficio en SLP del antiangiogénico sin ventajas en SVG para esta población.

Passsardi A y col publicaron un ensayo en el año 2014 donde randomizaron a pacientes a recibir bevacizumab o no asociado a esquema de quimioterapia (FOLFIRI o FOLFOX). Luego del ajuste por centro y estado KRAS, la SLP y SVG no fue diferente entre ambas ramas.

Heinemann V. y col evaluaron el beneficio de bevacizumab en comparación con cetuximab en pacientes con KRAS nativo, este ensayo y publicaciones derivadas son descriptas previamente (Stintzing S y col, 2014 y Modest D P y col, 2015).

En el año 2016 se publica un análisis exploratorio de la dinámica tumoral en el subgrupo RAS nativo "final" excluyendo a los participantes con KRAS exones 2–4/NRAS exones 2–4 debido al cambio en la aprobación de cetuximab concluyendo que el agregado de cetuximab se tradujo en mejoras estadísticamente significativas de la SVG.

Del ensayo de de Venook A P y col se hallaron dos publicaciones más. Una de Lenz y col que realiza un análisis exploratorio de la población RAS expandida, incluyendo exones distintos a 2 y a los pacientes con NRAS nativo, donde no observan diferencias ni en la SVG y ni en la SLP entre ambos grupo de tratamiento. La otra publicación del año 2017, es el reporte final de los datos de eficacia con un mayor seguimiento. Con una fecha de cierre en diciembre de 2015 y una mediana de seguimiento de 47,7 meses, no se demostró diferencia en SVG, SLP ni en TRO entre el uso de cetuximab o bevacizumab asociado a FOLFIRI/FOLFOX en pacientes con CCRm sin tratamiento previo. El análisis exploratorio para el subgrupo RAS expandido tampoco demostró diferencia alguna.

Schwartzbergy L S y col, publican el análisis de eficacia de panitumumab en CCRm con KRAS nativo en comparación con el uso de bevacizumab, sus resultados son descriptos en previamente.

Múltiples metanálisis (MA) han agrupado los datos de estos ensayos, aunque algunos de ellos incluyendo ensayos de segunda línea de tratamiento, donde el beneficio puede ser menor. El HR en favor de Bevacizumab sumado a quimioterapia oscila entre 0,71 a 0,84 dependiendo de los ensayos incluidos. Entre ellos el de Macedo LT y col es de 0,84 (IC95% 0,77-0,91; p 0,0001). Como así también el MA de Kabbinavar, 2005 halló un beneficio de 17,9 versus 14,6 meses HR 0,74 en favor de añadir bevacizumab a FU-LV. El MA de Wagner también halló ventajas en SVG (HR 0,81; IC95% 0,73-0,90) en asociar bevacizumab a FOLFIRI, FOLFOX y FU-LV.

En la actualización de esta quía se hallaron los siguientes MA de aceptable o alta calidad según SIGN:

Zhang G y col comparan el agregado de bevacizumab a quimioterapia incluyedo a 3584 pacientes. Los puntos de eficacia evaluados (SVG, SLP y TRO) fueron positivos para la asociación de quimioterapia con bevacizumab con mayor incidencia de eventos grado 3-4.

Qu C Y y col incluyen 6997 pacientes. Dentro de los ECA incluidos uno es de segunda línea, uno de adyuvancia, uno de mantenimiento y otro en población china. El análisis realizado otorga beneficio en la SVG, SLP y TRO en el uso de bevacizumab en primera línea de CCRm.

La comparación del beneficio entre bevacizumab e inhibidores de EGFR en pacientes con CCRm y KRAS nativo fue evaluada por Khattak M A y col .Los autores incluyeron 3 ECA, uno de los cuales es de fase dos. En la comparación se obtuvo beneficio para los IEGFR sobre bevacizumab en SVG y TRO.

Heinemann V y col, analizan 3 ensayos en población RAS nativo hallando beneficio del empleo de IEGFR con quimioterapia en SVG y TRO en comparación al uso de bevacizumab y quimioterapia. Esta diferencia no se observó en el análisis de SLP.

Llic L y col toman en cuenta 12 ECA. De estos un ensayo es no comparativo. En cuanto a la SVG el agregado de bevacizumab fue ventajoso en comparación a quimioterapia sola. Cuando la analizan según esquema de quimioterapia recibido se pierde el beneficio para el uso de capecitabina monodroga o esquemas con irinotecan. La SLP fue positiva en el análisis global y en el análisis según esquema.

Nueve ECA que involucran 3914 pacientes fueron incluidos por Botrel T E y col concluyen que la asociación de bevacizumab y quimioterapia en comparación a quimioterapia sola fue positiva en términos de SVG, SLP y TRO.

Se hallaron 3 evaluaciones de costo efectividad. Una publicada por Graham N G y col comparando FOLFOX 6 más bevacizumab vs FOLFOX más panitumumab en pacientes con CCRm y RAS nativo desde la perspectiva del sistema de salud francés. El autor concluye que la estrategia con panitumumab es más costo efectiva. Otra publicación de Ewara E M y col es desde la perspectiva del sistema de salud canadiense en pacientes con RAS nativo, concluyendo que bajo su evaluación bevacizumab asociado a FOLFIRI es la estrategia más costo efectiva en primera línea en este grupo de pacientes. La tercera publicada este año, evalúa el uso de bevacizumab asociado a FOLFOX en primera línea de tratamiento desde la perspectiva del pagador e involucra 5 países. Dentro de sus resultados reporta que si bien el antiangiogénico no fue costo efectivo en ninguno de los países estudiados existe una amplia diferencia en los parámetros de costo efectividad entre los países analizados.

Pan-Canadian Oncology Drug Review compara el efecto de bevacizumab en combinación con capecitabina en la primera línea de tratamiento de CCRm no aptos para terapia con oxaliplatino o irinotecan. El grupo concluye que para estos pacientes bevacizumab más capecitabina es el régimen sugerido independientemente de la edad con un modesto beneficio clínico.

Para la guía ESMO, bevacizumab está indicado en combinación con FOLFOX/CAPOX/FOLFIRI o FOLFOXIRI con categoría IA y asociada a capecitabina en pacientes no aptos a oxaliplatino o irinotecan con categoría IB.

NCCN recomienda con categoría 2 A, bevacizumab en primera línea asociado a CapOx, FOLFOX, FOLFIRI, capecitabina o FOLFOXIRI.

RECOMENDACIÓN Bevacizumab 1ra linea

Se sugiere el uso de bevacizumab asociado a quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino y/o irinotecan como una opción en la primera línea de tratamiento en pacientes con CCRm, enfermedad evaluable e irresecable y ECOG hasta 1 independientemente del estado de RAS, siempre y cuando el paciente no tenga contraindicación para el uso del antiangiogénico.

Recomendación: Condicional

De los ocho estudios clínicos aleatorizados que comparan el agregado o no de bevacizumab a quimioterapia, 5 mostraron beneficio en SLP sin beneficio en SVG. De los 3 restantes , uno fue positivo en SVG y SLP (Hurwitz y col 2004) asociado al esquema IFL, otro (Passardi y col 2015) fue negativo en SLP y SVG ajustado por KRAS y el ultimo ECA no informo resultado en SLP (Stathopoulos G P y col 2010) .

En nueve MA de alta o aceptable calidad la comparación de bevacizumab más quimioterapia con el uso de quimioterapia sola resulto beneficioso para SVG y SLP con heterogeneidad estadísticamente significativa.

Dos ensayos que compararon bevacizumab vs IEGFR en pacientes con RAS nativo asociados a quimioterapia mostraron beneficio en SVG pero no en SLP mientras que un ECA que realizó la misma comparación (Schwartzbergy LS y col 2014) no demostró beneficio en estos puntos finales. En dos metaanálisis hallados la comparación de bevacizumab con cetuximab resultó en beneficio para SVG pero no para SLP.

Calidad de evidencia: Alta

Riesgo de sesgo: No serio

Solamente 2 ensayos (Hurwitz y col 2004, Kabinnavar y col 2005) son ciegos. La manera de aleatorización y el ocultamiento de la asignación fueron descriptas en la mayoría de los ECA. No esta aclarado en algunos ensayos la tasa de perdida de seguimiento (Kabinnavar y col 2003, Hurwitz y col 2004, Kabinnavar y col 2005, Stathopoulos G y col 2010, Tebbutt N C y col 2010). Un ECA debido a lento reclutamiento tiene bajo número de pacientes reclutados determinando un descenso del poder estadístico.

Algunos ensayos tienen (Heinemann V y col 2014, Venook A p y col 2014) cambios en la población incluida por enmienda debido al conocimiento de los distintos subtipos de la mutaciones de KRAS y NRAS como factor predictivo durante su desarrollo, incluyendo análisis de estos subgrupos de manera posthoc (Schwartzbergy LS y col 2014). El punto final primario fue modificado debido a lento reclutamiento en un ECA (Passardi A y col 2015).

Inconsistencia: No serio Imprecisión: No serio

Evidencia indirecta: No serio

Otros: No

Terapia de conversión Bevacizumab

RANDOMIZADOS FASE II- III					
Referencia	Diseño	Punto Final	Periodo	Ramas	Resultados
BevacizumabplusmFO LFOX-6orFOLFOXIRI inpatients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase III trial Annals of Oncology 2015	N:80 Población: Pacientes con CCRm y metástasis hepáticas irresecables (solamente ,sin tratamiento previo Y ECOG o-1 Diseño: Fase II Abierto Randomizado 1:1 Multicéntrico Exclusión: -adyuvancia finalizada a menos de 6 meses de aleatorización -enfermedad extra hepática Criterios de irresecabilidad al ingreso (≥1:): -no resecables al diagnostico - <30% de volumen hepático residual post resección	Primario: Tasa de resección global (TRG) Secundario: TRO Tiempo a la respuesta Respuesta patológica SLP SLR SVG Seguridad	Recluta miento: Octubre 2008 a Diciembr e 2011 Fecha de cierre: 22 de Noviemb re 2013	Experimen tal: (n:41) FOLFOXIRI +BV 5 mg/kg cada 2 semanas Control: (n:39) mFOLFOX-6 6+BV 5 mg/kg cada 2 semanas Los ptes con Ro-1 recibian 8 ciclos adicoinales Los ptes con enfermeda d residual (R2) 0 irresecable s reciban tto hasta progresión o toxicidad	El estudio no fue diseñado con poder suficiente para realizar test de hipótesis para las comparaciones por lo que el análisis estadístico es de naturaleza exploratoria Experimental: 25 pacientes recibieron cirugía post QT Control : 19 pacientes recibieron cirugía post QT TRG: Experimental: 61% Control:49% -Tasa de Ro: Experimental: 54% Control:31% TRO: Experimental:81% Control:62% Tiempo a la respuesta : 3,1 meses para ambos grupos Respuesta patológica: Experimental:52% Control:57% Mediana SLP sobre ITT:

77 T.Gruenberger, J.Bridgewater, I. Chau, P.García Alfonso, M.Rivoire, S.Mudan, S.Lasserre, F.Hermann, D.Waterkamp, R.Adam. Bevacizum abplusm FOLFOX-6 or FOLFOXIRI inpatients within itially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase Iltrial. Annals of Oncology 26: 702–708, 2015. PMID: 25538173

	-contacto con vasos mayores La valoración se realizaba cada 6 semanas La cirugía se realizaba una vez que determinaba que la reducción tumoral era apropiada para resección curativa			inaceptabl e Luego de 12 ciclos el oxaliplatin o podía ser discontinu ado en el grupo control y más de un agente podía ser discontinu ado en el grupo experiment al	Experimental: 18,6 m Control:11,5 m HR: 0,43 (IC95% 0,26–0,72) Mediana SLR en pacientes con R primera resección: Experimental (n:21):17,1 m Control (n:13): 8,1 m HR: 0,31 (IC95% 0,12–0,75) Mediana SVG: Experimental: no alcanzada Control: 32,2 m HR: 0,35 (IC95% 0,15–0,80) Seguridad: En la población que recibió cirug Experimental: 60% Control: 79% Eventos grado 5: Experimental: 0 Control: 2	
FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as fi rst-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated SVG and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study Lancet Oncol 2015	N: 508 Población: Pacientes con CCRm, sin tratamiento previo, enfermedad medible e irresecable y ECOG hasta 2 si la edad es entre 18 y 70 años 0 ECOG o si la edad es entre 70 y 75 años Diseño: Fase III Abierto Randomizado 1:1 Muticéntrico Exclusión: -adyuvancia finalizada a menos de 12 meses de aleatorización	Primario: SLP Secundario: SVG Mejor respuesta Resección secundaria de metástasis	Recluta miento: Julio de 2008 a 31 de Mayo 2011 Fecha de cierre: 31 de Julio 2014 Mediana de seguimie nto: 48,1 meses	Experimen tal: (n:252) FOLFIRINO X + BV 5mg/kg cada2 semanas Control: (n:256) FOLFIRI+B V 5 mg/kg cada 2 semanas OT Hasta 12 ciclos en ambos grupos Se permitió mantenimi ento con FU+BV hasta progresión o toxicidad inaceptabl e	Mediana SLP: Experimental:12,3 meses Control: 9,7 meses HR: 0,77 (IC95% 0,65–0,93; p=0,0 Mediana SVG: Experimental:29,8 m Control:25,8 m HR: 0,80 (IC95% 0,65–0,98; p=0, Terapias subsiguientes: Experimental:76% Control:76% 31% de ambos grupos recibió BV progresión -Terapia antiEGFR Experimental:29% segunda línea línea Control: 15% segunda línea, 21% Tasa de resección (Ro) de metás: -Subgrupo de pacientes con met limitada al hígado fue de 105 pacis -38 pacientes de la rama control rama experimental realizaron metastasectomia - tasa de resección Ro Experimental: 15% Control 12% P=0,33	o3) a la a, 13% tercera tercera línea tasis: ástasis cientes (21%)
REVISIONES METANALISIS						
	Lista de control					
Referencia	Metodologia SIGN	Diseño		Resultados SIG		SIGN
Tomasello G y col ⁷⁹	1.1. El estudio aborda	<u>N</u> :889 (887)		TRO: 69% (I2=25%) con información		

⁷⁸ Chiara Cremolini, Fotios Loupakis, Carlotta Antoniotti, Cristiana Lupi, Elisa Sensi, Sara Lonardi, Silvia Mezi, Gianluca Tomasello, Monica Ronzoni, Alberto Zaniboni, Giuseppe Tonini, Chiara Carlomagno, Giacomo Allegrini, Silvana Chiara, Mauro D'Amico, Cristina Granetto, Marina Cazzaniga, Luca Boni, Gabriella Fontanini, Alfredo Falcone. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as fi rst-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated SVG and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. Lancet Oncol 2015; 16: 1306–15.PMID: 26338525

⁷⁹ GianlucaTomasello,MD;FaustoPetrelli,MD;MicheleGhidini,MD;AlessandroRusso,MD;RodolfoPassalacqua,MD;SandroBarni,MD. FOLFOXIRI Plus Bevacizumab as ConversionTherapy for Patients WHEith Initially Unresectable Metastatic Colorectal Cancer A Systematic Review and Pooled Analysis. JAMAOncol.doi:10.1001/jamaoncol.2017.0278.

FOLFOXIRI Plus Bevacizumab as Conversion Therapy for Patients With Initially Unresectable Metastatic Colorectal Cancer A Systematic Review and Pooled Analysis JAMA Oncology 2017	invectors invect	pregunta de estigación amente definida. SI Al menos dos sonas seleccionaron estudios y rajeron datos. SI Se realizó una queda exhaustiva a literatura. SI Los autores criben claramente no limitaron su sión por tipo de dicación. SI Se listan los udios incluidos y luidos. SI Se proporcionan características de estudios incluidos. La calidad científica os estudios uidos fue evaluada y umentada. SI La calidad científica os estudios uidos se evaluó cuadamente. SI Se utilizan todos apropiados a combinar los ultados de los udios individuales. De Se evaluó la babilidad de sesgo publicación. SI Los conflictos de reses fueron larados. SI	Ensayos incluidos: 1 cohorte prospectiva 2 cohortes retrospectivas 2 fase II 1 fase I-II 4 fase III 2010-2016 publicados en ingles Población: CCRm irresecable Rama: FOLFOXIRI+BV Objetivos: Tasa de resección global Tasa de resección Ro TRO SLP SVG	disponible en 10 trabajos Tasa de conversión global:39,1% (l2 = 84,4) con información disponible en 8 trabajos Tasa de resección Ro: 28,1% (l2 = 85,0%) con información disponible en 8 estudios Mediana de SVG:30,2 m con información disponible de solo 6 trabajos Mediana de SLP: 12,4 m con información disponible de solo 9 trabajos En el análisis de metaregresión las variables asociadas a cirugía post conversión fue enfermedad limitada al hígado y mayor mediana de ciclos	Alta calidad (++)			
		EVALUACION D	E TECNOLOGIAS / EVALUACIO	NES ECONOMICAS / GUIAS				
REFERENCIA		CONCLUSIONES						
Van Cutsem E y col ⁸⁰		En el tratamiento de conversión está indicado con los mismos esquemas quimioterapicos con categoría IIB si el pacientes es RAS nativo y IIA si es RAS mutado						
ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer Julio 2016		,						
NCCN ⁸¹ Colon Cancer V 2.2017		Se recomienda con categoría 2 A BV mejora modestamente la tasa de rta en los regímenes basados en irinotecan En un ensayo de 1400 ptes (saltz 2008) el agregado de BV no mostro una mejor tasa de rta						

⁸⁰ E. Van Cutsem, A. Cervantes, R. Adam, A. Sobrero, J. H. Van Krieken, D. Aderka, E. Aranda Aguilar, A. Bardelli, A. Benson, G. Bodoky, F. Ciardiello, A. D'Hoore, E. Diaz-Rubio, J.-Y. Douillard, M. Ducreux, A. Falcone, A. Grothey, T. Gruenberger, K. Haustermans, V. Heinemann, P. Hoff, C.-H. Köhne, R. Labianca, P. Laurent-Puig, B. Ma, T. Maughan, K. Muro, N. Normanno, P. Österlund W. J. G. Oyen, D. Papamichael, G. Pentheroudakis, P. Pfeiffer, T. J. Price, C. Punt, J. Ricke, A. Roth, R. Salazar, W. Scheithauer, H. J. Schmoll, J. Tabernero, J. Taïeb, S. Tejpar, H. Wasan, T. Yoshino, A. Zaanan D. Arnold. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Annals of Oncology 27: 1386–1422, 2016. PMID:27380959

⁸¹ Disponible en https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf

Conclusión

En la búsqueda bibliográfica no se hallaron ensayos que comparen estrategias de conversión con o sin el agregado de bevacizumab a quimioterapia.

El ensayo OLIVIA de fase dos comparó dos esquemas de quimioterapia (FOLFOX o FOLFOXIRI) combinados con bevacizumab en 80 pacientes, registrando una mayor tasa de resección y SLP en la rama FOLFOXIRI sin confrontación estadística.

El ensayo de Cremolini c y col comparó FOLFOXIRI y FOLFIRI asociados a bevacizumab en 508 pacientes, dentro de los objetivos secundarios se evaluó la tasa de resección entre ambos regímenes sin diferencia entre ambos grupos. En la reunión ASCO 2017 se presentaron los resultados del ensayo CHARTA ⁸²que evaluó la comparación de FOLFOXIRI y FOLFOX asociados a bevacizumab, hallando beneficio en SLP con una tasa de resección de secundaria punto final secundario del 23 y 21% respectivamente.

Una revisión sistemática con análisis agrupado evaluó la eficacia clínica de FOLFOXIRI asociado a bevacizumab y la tasa de conversión. Incluyeron en su búsqueda ECA y series de casos con mayor a 10 pacientes retro y prospectivos para pacientes inicialmente irresecables. Los autores encontraron 11 estudios en total desde 2010 hasta 2016 que incluían un total de 877 sujetos. En cuanto a los resultados la TRO fue de 69%, la tasa de conversión de 39%,1% y la tasa de Ro de 28,1%. En una metaregresión las variables asociadas con la cirugía de conversión fueron enfermedad limitada a hígado y mayor número de ciclos. Entre la bibliografía hallada solo 4 fueron ensayos aleatorizados de fase dos y un ensayo de fase 3.

Las guías ESMO recomiendan el uso de bevacizumab con quimioterapia en terapia de conversión con categoría IIA (ensayos no comparativos). La guía NCCN recomienda con categoría 2A, sosteniendo que hay más evidencia para el uso con quimioterapia basado en irinotecan y que con oxaliplatino no es conveniente basándose en la TRO del ensayo de Saltz y col 2008.

Recomendación: Debido a la ausencia de ensayos que comparen el uso de bevacizumab asociado o no a quimioterapia con el objetivo de conversión no se puede hacer una recomendación en este caso.

⁸² Hans-Joachim Schmoll, Benjamin Garlipp, Christian Junghanss, Malte Leithaeuser, Arndt Vogel, Michael Schaefers, ...Ulrich Kaiser, Heinz-Gert Hoeffkes, Axel Florschütz, Jörn Rüssel, Stephan Kanzler, Thomas Edelmann, Helmut Forstbauer, Thomas Goehler, Carla Hannig, Bert Hildebrandt, Jörg Steighardt, Fabian Maximilian Meinert, Franziska Cygon, Alexander Stein. CHARTA: FOLFOX+bevacizumab +/- irinotecan in advanced colorectal cancer (CRC)—Final results of the randomized phase II trial of the AIO (KRK 0209). ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.4_suppl.658

Terapia de mantenimiento Bevacizumab

Análisis de la Evidencia:

	RANDOMIZADOS FASE II- III							
Referencia	Diseño	Punto Final	Periodo	Ramas	Resultados			
Roeberle D y col 83 Bevacizumab continuation versus no continuation after first-line chemotherapy plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III non-inferiority trial (SAKK 41/06) Ann Oncol. 2015	N: 262 Población: Pacientes con CCRm, sin progresión de enfermedad luego de QT de primera línea (fluoropirimidina sola o en combinación con irinotecan, oxaliplatino) + BV por 16-24 semanas y ECOG hasta 1 Diseño: Fase III Randomizado 1:1 Abierto Multicéntrico Exclusión: -metástasis en SNC -cirugía de rescate Estratificación: -respuesta a QT de inducción -duración de inducción -tipo de QT -carga tumoral	Primario: Tiempo a la progresión Secundario: SLP SVG Seguridad Análisis de costo	Recluta miento : Octubre 2007 a Mayo 2012 Mediana de seguimie nto: 36,7 m	Rama A: (n:131) Observació n Rama B: (n:131) BV 7,5 mg/kg cada 21 días	Mediana TTP: Rama A: 4,1 m Rama B: 2,9 m HR: 0,74 (IC 95% 0,58–0,96;p=0,44) No cumple criterios de no inferioridad la rama experimental Mediana SVG: Rama A: 23,8 m Rama B: 25,4 m HR: 0,83 (IC95% 0,63–1,1;p = 0,19) Mediana SLP: Rama A: 8,5 m Rama B: 9,5 m HR: 0,75 (IC95% 0,59–0,97; p = 0,025) Terapias subsiguientes: -Rama B: 87% recibió tratamiento posterior, 27 % continuo con BV -Rama A: 88% recibió tratamiento posterior , 40% recibió BV Seguridad: -EA grado 3-4 rama control: 6% rama experimental 1% No hubo muertes relacionadas al tratamiento			
Matter-Walstra K y col 84 Bevacizumab Continuation Versus Treatment Holidays After First- Line Chemotherapy With Bevacizumab in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: A Health Economic Analysis of a Randomized Phase 3 Trial (SAKK 41/06) Clinical Colorectal Cancer 2016	Descripto en Koeberle D y col Objetivo: Análisis de costo efectivio Perspectiva: sistema de salud suizo Tiempo: SVG Limitaciones: Ausencia de datos de cali adversos debido a que se Información poco precisa duración estándar	dad de vida y de alg realizó en simultan	junos costos o eo con el ens	La continuación de BV como agente único luego de finalizar una primera línea de quimioterapia tiene bajo valor terapéutico basado en el análisis económico debido al aumento de los costos con beneficio clínico no significativo				

_

B3 D. Koeberle,, D. C. Betticher, R. von Moos, D. Dietrich, P. Brauchli, D. Baertschi, K. Matter, R. Winterhalder, M. Borner, S. Anchisi, P. Moosmann, A. Kollar, P. Saletti, A. Roth, M. Frueh, M. Kueng, R. A. Popescu, S. Schacher, V. Hess & R. Herrmann.Bevacizumab continuation versus no continuation after first-line chemotherapy plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III non-inferiority trial (SAKK 41/06). Annals of Oncology 26: 709–714, 2015. PMID: 25605741

a randomized phase III non-inferiority trial (SAKK 41/06). Annals of Oncology 26: 709–714, 2015. PMID: 25605741

84 Klazien Matter-Walstra, Matthias Schwenkglenks, Daniel Betticher, Roger von Moos, Daniel Dietrich, Daniela Baertschi, 4Dieter Koeberle. Bevacizumab Continuation Versus Treatment Holidays After First-Line Chemotherapy With Bevacizumab in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: A Health Economic Analysis of a Randomized Phase 3 Trial (SAKK 41/06). Clinical Colorectal Cancer, Vol. 15, No. 4, 314-20.2016. PMID:27117056

			T	T	
Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group Lancet 2015	N: 558 Población: Pacientes con CCRm sin tratamiento previo ,PS o-1 y ausencia de progresión de enfermedad post QT de 1º línea con CapOx+ BV por 6 ciclos, elegibles para tratamiento posterior con CapOx +BV de re inducción Diseño: Fase III Randomizado 1:1 Abierto Multicéntrico Exclusión: -cirugía de rescate Estratificación: -QT adyuvante previa -respuesta a QT inducción -PS (WHO) -LDH	Primario: SLP2: desde randomización hasta 2da progresión en pacientes donde se re introdujo CapOx BV post primera progresión Secundario SVG SLP1: desde randomización a 1ra progresión Tiempo a la segunda progresión	Recluta miento: 30 Mayo 2007 a 15 Octubre 2012 Mediana de seguimie nto: 48 meses (IQR 36– 57). Fecha de cierre: 6 de enero 2014	Fase de inducción: CapOx+BV por 6 ciclos Rama A: (n:279) Observació n Rama B: (n:279) Capecitabi na (625mg/m² 2 veces al día continuo) +BV 7,5 mg/kg Ante progresión de enfermeda d: CapOx+BV hasta 2° progresión o toxicidad inaceptabl e Reinducció nrama A: 168 (60%) Reinducció nrama B: 132 (47%)	Mediana SLP 2: Rama A: 8,5 m Rama B: 11,7 m HR: 0,67 (IC95% 0,56-0,81; p<0,0001) HR ajustado : 0,63 (IC95% 0,53-0,77) Mediana SLP 1: Rama A: 4,1m Rama B: 8,5m HR: 0,43 (IC95% 0,36-0,52; p<0,0001) HR ajustado : 0,40 (IC95% 0,33-0,48) Mediana SVG: Rama A: 18,1 m Rama B: 21,6 m HR: 0,89 (IC95% 0,73-1,07; p=0,22) HR ajustado : 0,83 (IC95% 0,68-1,01; p=0,06) Tiempo a 2da progresión: Rama A:11,1m Rama B: 13,9 m HR: 0,68 (IC95% 0,57-0,82; p<0,0001) HR ajustado : 0,66 (IC95% 0,54-0,79) Análisis de subgrupos: sin interacción significativa en SLP2 y tiempo a la 2° progresión Interacción significativa en SVG y mantenimiento de acuerdo a respuesta a QT inducción y metástasis sincrónicas con resección del tumor primario Terapias subsiguientes: Principales razones por no recibir reinducción con CapOx: -estado clínico deficitario -rechazo del paciente -progresión temprana -neuropatía persistente Segunda línea: Rama A: 143 (51%) Rama B: 141 (51%) Seguridad: La incidencia del síndrome mano pie fue de 23% en rama B Más pacientes en rama B presentaron EA grado 3-4 que en rama A 10% de la rama B discontinuó tratamiento po EA CV: Se incluyeron 492 pacientes n: 243 rama B La CV basal fue similar entre ambas ramas a excepción por insomnio que fue mayor en rama A Durante el mantenimiento la CV global y

⁸⁵Simkens LH, van Tinteren H, May A, ten Tije AJ, Creemers GJ, Loosveld OJ, de Jongh FE, Erdkamp FL, Erjavec Z, van der Torren AM, Tol J, Braun HJ, Nieboer P, van der Hoeven JJ, Haasjes JG, Jansen RL, Wals J, Cats A, Derleyn VA, Honkoop AH, Mol L, Punt CJ, KoopmanM.Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group.Lancet. 2015 May 9;385(9980):1843-52.PMID:25862517

Con. V.V.I	Description			iidalha - Co	subescalas de funcionamiento y síntomas no se vieron deterioradas En comparación hubo una diferencia en CV global de 4,2 puntos (IC95% 1,5–6,8) a favor de rama A con significancia clínica escasa(umbral :10 puntos) probablemente debido a dosis modificada de capecitabina	
Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation in metastatic colorectal cancer: updated results and molecular subgroup analyses of the phase 3 CAIRO3 study Ann Oncol 2017	Descripto en Simkens L H y col Actualización de puntos finales con mayor seguimiento Análisis post-hoc de subgrupos moleculares (RAS/BRAF/MMR) y lateralidad de tumor Mediana de seguimiento: 87 meses Fecha de cierre: 21 de marzo de 2017 -El status de RAS, BRAF y MMR estuvo disponible en 420 (75%), 381 (68%) y 279 (50%) pacientes respectivamente -Las mutaciones de	RAS/BRAF nativo HR: 0,57 (IC95% 0,39-0,84) RAS-mutado HR: 0,74 (IC95% 0,55-0,98) BRAF 8(V600E)-mutado HR: 0,28 (0,12-0,64) Se observó beneficio para el uso de mantenimiento independientemente de la lateralid tumor a excepción de pacientes con tumores izquierdos y SVG Debido a que el estado RAS+RAF no estuvo disponible para toda la cohorte , el tamaño muestra es escaso para investigar si la eficacia del tto según la lateralidad esta influenci por el status mutacional				
	RAS, BRAF y deficiencia en MMR fueron detectadas en 240/420 (58%), 36/381 (9%) y 4/279 (1%)pacientes con una prevalencia comparable entre ambas ramas					
UllrichGraeven A D y col ⁸⁷ Maintenance strategy with fluoropyrimidines (FP) plus Bevacizumab (Bev), Bev alone, or no treatment, following a standard combination of FP, oxaliplatin (Ox), and Bev as first-line treatment for	N enrolados: 852 N randomizados: 472 Población: pacientes con CCRm, sin tratamiento previo ,enfermedad medible, ECOG o- 2 Diseño: Fase III Randomizado 1:1	Primario: Tiempo al fallo de estrategia (TFE) (tiempo desde randomizac ión hasta 2da progresión, inicio de otro esquema,no tratamiento o muerte) Secundario: SLP1:desde	Recluta miento: 17 Sept 2009 a 21 Febrero 2013 Mediana de seguimie nto: 27 m(IQR 9,5-	Inducción: (n:825) CapOx o FOLFOX según investigad or + BV por 24 semanas Ante ausencia de progresión de enfermeda	Mediana TFE: Rama A: 6,9 m Rama B: 6,1 m Rama C: 6,4m Rama B vs A HR: 1,04 (IC95% 0,81-1,36, p=0,74) Rama C vs A HR: 1,31 (IC95% 1,01-1,69, p=0,038) Rama B es no inferior a rama A Rama C vs A no cumple límite pre especificado de HR para no inferioridad La diferencia hallada en TFE entre rama A y rama C fue de 0,7m (12 días)	

⁸⁶ K.K.H. Goey, S.G. Elias, H. van Tinteren, M.M. Laclé, S.M. Willems, G.J.A. Offerhaus, W.W.J. de Leng, E. Strengman, A.J. ten Tije, G-J.M. Creemers, A. van der Velden, F.E. de Jongh, F.L.G. Erdkamp, B.C. Tanis, C.J.A. Punt, M. Koopman; Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation in metastatic colorectal cancer: updated results and molecular subgroup analyses of the phase 3 CAIRO3 study. *Ann Oncol* 2017 mdx322. doi: 10.1093/annonc/mdx322

⁸⁷UllrichGraeven AD, Lerchenmuller CA, Killing B, Depenbusch R, Steffens CC, Al-Batran SE, Lange T, Dietrich G,Stoehlmacher J, Tannapfel A, Schmoll HJ, Reinacher-Schick A, Hegewisch-Becker S. Maintenance strategy with fluoropyrimidines (FP) plus Bevacizumab (Bev), Bev alone, or no treatment, following a standard combination of FP,oxaliplatin (Ox), and Bev as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): A phase III non-inferiority trial (AIO KRK 0207). J ClinOncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3503)

patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): A phase III non- inferiority trial (AIO KRK 0207) J ClinOncol 2014	Abierto Multicéntrico Exclusión: -metástasis en SNC -cirugía de rescate -adyuvancia menos de 6 meses previo randomización Estratificación: -respuesta a QT de inducción -finalización de oxaliplatino -tratamiento adyuvante previo con oxaliplatino -ECOG	randomización a 1ra progresión SVG Seguridad CV	25,4)	d o metastasec tomia fueron randomiza dos Rama A: (n:158) Fluoropiri midinas +BV 7,5mg/ kg cada 3 semanas o 5 mg/kg cada dos semanas Rama B: (n:156) BV 7,5mg/ kg cada 3 semanas o 5 mg/kg cada dos semanas Rama C: (n:158) Observació n Mantenimi ento hasta progresión , intoleranci a o decisión del investigad or Ante 1ra progresión, se planificó re inducción con tratamient	Mediana SLP 1: Rama A: 6,3 m Rama B: 4,6 m Rama C: 3,5 m HR A vs C: 2,11 (IC95%1,63-2,73) HR B vs C: 1, 56 (IC95%0, 99-1, 65) HR B vs C: 1, 56 (IC95%1,22-1,99) Seguridad Neuropatía periférica Grado 3 equiparable en ramas A y B 13% vs 7%
				progresión, se planificó re inducción	
Hegewisch-Becker S y col ⁸⁸ Maintenance	Descripto en Ullrich GrαevenA.D y col	TFE: Rama A: 6,9 m Rama B: 6,1 m Rama C: 6,4m		Y	

Susanna Hegewisch-Becker, UllrichGraeven, Christian A Lerchenmüller, Birgitta Killing, ReinhardDepenbusch, Claus-ChristophSteffens,Salah-Eddin Al-Batran, Thoralf Lange, Georg Dietrich, Jan Stoehlmacher, Andrea Tannapfel, AnkeReinacher-Schick, Julia Quidde, TanjaTrarbach,AxelHinke, Hans-Joachim Schmoll, Dirk Arnold.Maintenance strategies after fi rst-line oxaliplatin plus fluoropyrimidine plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer (AlO 0207): a randomised,non-inferiority, open-label, phase 3 trial.LancetOncol 2015; 16: 1355–69.PMID:26361971

strategies after firstline oxaliplatin plus fluoropyrimidine plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer (AIO 0207): a randomised, non-inferiority, openlabel, phase 3 trial

Lancet Oncol 2015

Mediana de sequimiento: 17 M

(IQR 9,5 -25,4)

En octubre de 2014 el número de eventos esperados para analizar TFE (448) no iba poder ser alcanzado en un marco de tiempo razonable debido a las pérdidas en el sequimiento y curso global más favorable de la cohorte que lo esperado. Por lo que se decidió cerrar los datos para análisis, a excepción de SVG, el 20 de diciembre de 2014

Debido a los escasos pacientes que se expusieron a la reinducción el TFE no impresionó un punto final útil

La comparación pareada de rama C y B con rama A muestra que BV es no inferior a BV+fluoropirimidinas:

HR: 1, 08 (IC95% 0,85-1,37;p=0,53)

Observación no cumple los criterios de no inferioridad a BV+fluoropirimidinas :

HR: 1,26 (IC95% 0,99–1,60; p=0,056)

Mediana SLP

Rama A: 6,3 m

Rama B: 4,6 m

Rama C: 3,5 m

Rama B vs A:

HR: 1,34 (IC95% 1,06-1,70; p=0,015) a favor de A

Rama C vs A:

HR: 2.09

(IC95% 1,64-2,67; p<0,0001) a favor de A

Rama C vs B:

HR: 1,45 (IC95% 1,15-1,82;p=0,0018) a favor de B

Mediana SVG:

Rama A: 20,2 m

Rama B: 21,9 m

Rama C: 23,1 m

62% de eventos (bajo poder estadístico)

sin diferencias ES entre las distintas ramas

(log-rank test global p=0,76)

Seguridad:

- -EA grado 3 más frecuente fue neuropatía sensorial en 13 % de rama A , 14 % rama B y 8% rama C
- Reducción de dosis durante mantenimiento

33% rama A

16% rama B

No hubo discontinuación permanente del tratamiento durante el estudio debido a toxicidad No registraron muertes relacionadas al tratamiento

Terapias subsiguientes:

-reinducción:

36% de toda la cohorte

19 % rama A

43% rama B

46% rama C

La razón más frecuente para no realizar reinducción fue la decisión de investigador

-líneas subsiquientes

61% rama A

74% rama B

67% rama C

Los agentes más utilizados fueron irinotecan, BV y anti EGFR

Análisis de subgrupos:

Solo se realizó para SVG y tiempo a la primera progresión debido a la baja tasa de reinducción La respuesta al tratamiento de inducción previo a la randomización fue un factor pronóstico para el tiempo a la primera progresión y SVG en análisis univariado

No hallaron otros factores pronósticos ES en el análisis

68% de muestras disponibles para análisis de KRAS, NRAS y BRAF

39% Nativo

52% RAS

9 % BRAF

La distribución de las mutaciones fue balanceada entre las rama

Sin diferencias ES entre las ramas de estudio

		REVISIONES N	METANAI I	SIS	1	ı	
Aparicio T y col 90 Final results of PRODIGE 9 , a randomized phase III compraring no treatment to bevacizumab maintenance during chemotherapy –free intervals in mestastasic colorectal cancer JCO 2016	N: 491 Población: Diseño: Fase Randomizado 1:1 Abierto Multicéntrico Exclusión: Estratificación:	Primario: Tasa de duración de control de enfermedad Secundario: SVG SLP	Reclutan Marzo 20 2013	niento: o10 a Julio	Inducción: FOLFIRI +BV poR 12 ciclos Rama A: (N:246) BV Rama B: (n:245) Observación Ante 1ra progresión, se planificó re inducción con tratamiento inicial	Median Rama A Rama B HR: 0,9 0,76-1,1 Median Rama A Rama B HR: 1,0	a: 15 m : 15 m 9 (IC95% 17;P=0,43) a SLP: :: 9,2 m :: 8,90 m 2 (IC95% :0;P=0,34) a svg: :: 22 m
Cuality of life assessment in patients with metastaticcolorectal cancer receiving maintenance therapy after first-line induction treatment: a preplanned analysis of the phase III AIO KRK 0207 trial Ann Oncol. 2016	Descripto en UllrichGraeven A.D y col Se midió el impacto en la salud relacionada con CV fue evaluado cada 6 semanas durante la inducción , mantenimiento y progresión de enfermedad Instrumento: EORTC QLQ-C30 ,QLQ-CR29 Punto final: valor medio de calidad de vida global basado en EORTC QLQ-C30 calculado como el promedio de todos los puntos en el tiempo luego de la randomización	ensayo (98%, 99%, 9	7% y 97% a	a la semana 6,	ie de 95% manteniéndos 12, 18 y 24) ningún punto en el tiemp		durante el

⁸⁹Quidde J, Hegewisch-Becker S, Graeven U, Lerchenmüller CA, Killing B, Depenbusch R, Steffens CC, Lange T, Dietrich G, Stoehlmacher J, Reinacher A, Tannapfel A, Trarbach T, Marschner N, Schmoll HJ, Hinke A, Al-Batran SE, Arnold D.Quality of life assessment in patients with metastatic colorectal cancer receiving maintenance therapy after first-line induction treatment: a preplanned analysis of the phase III **AIO** KRK **0207**trial.AnnOncol. 2016 Dec;27(12):2203-2210.PMID:27753609

 90 Thomas Aparicio , Jaafar Benounna and col. Journal of Clinical Oncology 34,no.15_suppl (may 2016) 3531-3531

⁹¹Stein A, Schwenke C, Folprecht G, Arnold D. Effect of Application and Intensity of Bevacizumab-based Maintenance After Induction Chemotherapy WithBevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer: A Meta-analysis.ClinColorectalCancer. 2016 Jun;15(2):e29-39.PMID:26781523

Effect of Application and Intensity of Bevacizumab-based Maintenance After Induction Chemotherapy With Bevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer: A Meta-analysis ClinicalColorectalCancer 2015	una pregunta de investigación claramente definida.SI 1.2. Al menos dos personas seleccionaron los estudios y extrajeron datos. NO ACLARA 1.3. Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura.SI 1.4. Los autores describen claramente cómo limitaron su revisión por tipo de publicación.NO 1.5. Se listan los estudios incluidos y excluidos. SI 1.6. Se proporcionan las características de los estudios incluidos. SI 1.7. La calidad científica de los estudios incluidos incluidos fue evaluada y documentada. SI 1.8. La calidad científica de los estudios incluidos se evaluó adecuadamente. SI 1.9. Se utilizan métodos apropiados para combinar los resultados de los estudios individuales. SI 1.10. Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación. SI 1.11. Los conflictos de intereses fueron declarados. SI	Ensayos incluidos: 3ECA (3 fase 3) hasta junio 2015 Población: CCRm con ausencia de progresión de enfermedad a primera línea de QT+BV Ramas: -Observación -BV+/- fluoropirimidinas Objetivos : SLP SVG	SLP: (efecto aleatorio) HR: 0,57 (IC95% 0,43-0,75;p< 0,00012) a favor de BV +/- fluoropirimidinas sobre observación (I2=83%) SVG: (efecto aleatorio) HR: 0,89 (IC95% 0,78-1,02;p=0,09) (I2=0%) BV vs observación: SLP: (efecto aleatorio) HR: 0,72 (IC95% 0,60-0,85; p= 0,0001) a favor de BV (I2=0%) SVG: (efecto aleatorio) HR: 0,85 (IC95% 0,69-1,05; p=0,14) (I2=0%) BV+fluoropirimidinas vs observación: SLP: (efecto aleatorio) HR: 0,45 (IC95% 0.39-0,51; p < 0,0001) (I2=0%) SVG: (efecto aleatorio) HR: 0,92 (IC95% 0,77-1,09; p=0,31) (I2=0%) BV vsBV+fluoropirimidinas (comparación indirecta) SLP: HR: 0,63 (IC95% 0,50-0,79) a favor de BV+fluoropirimidinas SVG: HR: 1,08 (IC95% 0,82-1,42) No informa p o iz No aclara el método por el cual realiza una comparación indirecta	(+)
Tamburini E y col ⁹² Maintenance based Bevacizumab versus complete stop or continuous therapy after induction therapy in first line treatment of stage IV colorectal cancer: A meta-analysis of randomized clinical trials Critical Reviews in Oncology/Hematolog y 2016	1.1. El estudio aborda una pregunta de investigación claramente definida. SI 1.2. Al menos dos personas seleccionaron los estudios y extrajeron datos. SI 1.3. Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura. SI 1.4. Los autores describen claramente cómo limitaron su revisión por tipo de publicación. SI 1.5. Se listan los estudios incluidos y excluidos. SI	MA datos agregados Ensayos incluidos: 5 ECA (3 fase 3) desde 1996 hasta junio 2015 Población: CCRm con ausencia de progresión de enfermedad a primera línea de QT+BV Ramas: -BV +/- QT vs observación -BV +/- QT vs continuación de esquema de QT de inducción + BV Objetivos: -Punto final primario: TFE -Puntos finales secundarios: SLP y SVG	-BV +/- QT vs observación N: 1289 3 ECA SLP: (efecto aleatorio) HR: 0,56 (IC95% 0,44-0,71; p < 0,00001) a favor de BV (I2=75%) TFE: (efecto aleatorio) HR: 0,79 (IC95% 0,7-0,9 p = 0,0005) a favor de BV (I2=0%) SVG: (efecto aleatorio) HR: 0,88 (IC95% 0,77-1,01 p = 0,08) (I2=0%) -Subgrupo BV vs observación HR: 0,90 (IC95% 0,72-1,13; p = 0,36;I2=0%) - Subgrupo BV+ fluropirimidinas vs	Alta calidad (++)

⁹² Emiliano Tamburini ,BrittRudnas , Carlotta Santelmo, FabrizioDrudi ,Lorenzo Gianni , Stefania V.L. Nicoletti , Claudio Ridolfi, DavideTassinari. Maintenance based Bevacizumab versus complete stop or continuous therapy after induction therapy in first line treatment of stage IV colorectal cancer: A meta-analysis of randomized clinical trials.CritRevOncolHematol. 2016 Aug;104:115-23.. PMID:27338848

1.6. Se proporcionan observación las características de HR: 0,87 (IC95% 0,73-1,04; p = 0,12; l2=0%) los estudios incluidos. -BV +/- QT vs continuación de esquema de 1.7. La calidad científica QT de inducción + BV de los estudios N:603 incluidos fue evaluada y 2 ECA documentada. SI 1.8. La calidad científica SVG a los 12 meses: de los estudios (efecto aleatorio) incluidos se evaluó OR: 1,1 (IC95% 0,76-1,59; p=0,62) adecuadamente. SI 1.9. Se utilizan métodos apropiados SVG a los 24 meses: para combinar los (efecto aleatorio) resultados de los OR: 1 (IC95% 0,5 -2,01; p=1) estudios individuales. (12=68%) 1.10. Se evaluó la SVG a los 36 meses: probabilidad de sesgo (efecto aleatorio) de publicación. SI OR: 0,54 (IC95% 0,17-1,72; p=0,30) 1.11. Los conflictos de (12=80%) intereses fueron declarados. SI TFE a los 12 meses: (efecto aleatorio) OR: 0,76 (IC95% 0,23-2,52;p=0,65) (12=87%)

EVALUACION DE TECNOLOGIAS / EVALUACIONES ECONOMICAS / GUIAS						
REFERENCIA	CONCLUSIONES					
Van Cutsem E y col ⁹³ ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer Julio 2016	Pacientes que reciben FOLFOX o CapOx+ BV como inducción deben ser considerados para terapia de mantenimiento luego de 6 ciclos de CapOx+BV u 8 ciclos de FOLFOX +BV con fluoropirimidina +BV. BV sólo no está recomendado (IB) Pacientes que reciben FOLFOXIRI+BV como terapia de primera línea, una fluoropirimidina +BV deberían ser considerados como mantenimiento Pacientes que reciben terapia de inducción con una fluoropirimidina +BV , deberían continuar con ambos (VA)					
NCCN ⁹⁴	No sugiere ni contraindica uso de la tecnología evaluada en mantenimiento					
Colon Cancer V 2.2017						

Conclusión

En el año 2012 se publica el ensayo MACRO TTD que evaluó la no inferioridad del uso de mantenimiento de bevacizumab vs capecitabina asociado a bevacizumab luego de 6 ciclos de CapOx. Este estudio reclutó 480 pacientes y no alcanzó su objetivo final primario de no inferioridad en cuanto a la SLP tampoco logró cumplir sus objetivos finales secundarios.

Yalcin S. y col en el año 2013 realizan un ensayo abierto, randomizado y multicéntrico de 123 participantes. Los pacientes realizaban 6 ciclos de CapOxbevacizumab y luego mientras una rama continuaba con dicho esquema, la otra rama solamente con capecitabinabevacizumab .Este ensayo

⁹³E. Van Cutsem, A. Cervantes, R. Adam, A. Sobrero, J. H. Van Krieken, D. Aderka, E. Aranda Aguilar, A. Bardelli, A. Benson, G. Bodoky, F. Ciardiello, A. D'Hoore, E. Diaz-Rubio, J.-Y. Douillard, M. Ducreux, A. Falcone, A. Grothey, T. Gruenberger, K. Haustermans, V. Heinemann, P. Hoff, C.-H. Köhne, R. Labianca, P. Laurent-Puig, B. Ma, T. Maughan, K. Muro, N. Normanno, P. Österlund W. J. G. Oyen, D. Papamichael, G. Pentheroudakis, P. Pfeiffer, T. J. Price, C. Punt, J. Ricke, A. Roth, R. Salazar, W. Scheithauer, H. J. Schmoll, J. Tabernero, J. Taïeb, S. Tejpar, H. Wasan, T. Yoshino, A. Zaanan D. Arnold. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cacner. Annals of Oncology 27: 1386–1422, 2016.PMID:27380959

⁹⁴ Disponible en https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf

resulto positivo en su objetivo primario de SLP para capecitabinabevacizumab sobre CapOXbevacizumab sin beneficio de una rama sobre otra en los puntos finales secundarios.

El estudio SAKK 41/06 publicado en el año 2015 reclutó 262 pacientes con CCRm, sin progresión de enfermedad luego de quimioterapia de primera línea (fluoropirimidina sola o en combinación con irinotecan, oxaliplatino) asociada a bevacizumab por 16 a 24 semanas y ECOG hasta 1.Posteriormente los randomizó a observación o continuación de bevacizumab .Este ensayo no cumplió su punto final primario de no inferioridad de observación sobre bevacizumab como mantenimiento en cuanto al tiempo a la progresión. Tampoco se observó diferencia en SLP y SVG. El mismo grupo publica un análisis económico de la estrategia propuesta concluyendo que, bajo el modelo aplicado y la perspectiva del sistema de salud suizo la utilización de bevacizumab en este caso no es costo efectiva.

El ensayo CAIRO III del año 2015 seleccionó 558 pacientes con CCRm sin tratamiento previo, PS hasta 1 y ausencia de progresión de enfermedad luego de quimioterapia de primera línea con CapOx más bevacizumab por 6 ciclos, elegibles para tratamiento posterior con CapOx bevacizumab de re inducción. El objetivo primario fue SLP2 definida entre la randomización hasta la segunda progresión en pacientes donde se re introdujo CapOx bevacizumab. Aquellos participantes que no progresaron en los 6 ciclos de inducción fueron randomizados a observación o capecitabina bevacizumab hasta la progresión de enfermedad donde recibían nuevamente capOx bevacizumab. El 60% de la rama observación y el 47% de la rama capecitabina bevacizumab recibió tratamiento de re inducción. Este ensayo fue positivo en SLP 1 y 2 pero no así en SVG.

Se desprende de un análisis no planeado de subgrupo del estudio CAIRO III una interacción significativa entre SVG y la terapia de mantenimiento en los siguientes casos: pacientes que alcanzaron respuesta parcial o completa a la quimioterapia de inducción y aquellos con metástasis sincrónicas con resección del tumor primario.

En el año 2017 se publican los datos de eficacia con una mediana de seguimiento de 87 meses observándose persistencia de la ventaja de la utilización de bevacizumab en los puntos finales con significancia estadística a excepción de SVG. También realizan un análisis post-hoc de subgrupos moleculares (RAS-BRAF-MMR) evidenciando beneficio de la terapia de mantenimiento en todos ellos así como tanto en tumores localizados en colon derecho o izquierdo.

La publicación en el año 2015 del ECA AIO 0207 tuvo como objetivo demostrar la no inferioridad de bevacizumab u observación sobre bevacizumab asociado a fluoropirimidinas como estrategia posterior a quimioterapia de primera línea. El trabajo enroló 852 pacientes con ECOG hasta 2 que recibieron FOLFOX o CapOx con bevacizumab por 24 semanas. Posteriormente aquellos 472 participantes que no tuvieron progresión de enfermedad o no se sometieron a metastasectomia fueron randomizados a: observación, bevacizumab o bevacizumab con fluoropirimidinas y de estos a la progresión de enfermedad se reintrodujo el esquema de quimioterapia inicial. El punto final primario fue tiempo al fallo de estrategia (TFE) definido como: tiempo desde la randomización hasta progresión, inicio de otro esquema, no tratamiento o muerte.

En cuanto a los resultados, la comparación pareada para TFE de observación y bevacizumab con bevacizumab mas fluoropirimidinas demostró que BV es no inferior a bevacizumab mas fluoropirimidinas. Sin embargo la rama observación no cumplió los criterios de no inferioridad para esta comparación . Con respecto a la SLP, esta fue ventajosa para el grupo bevacizumab más fluoropirimidinas cuando se lo comparo con bevacizumab u observación. En la comparación observación vs bevacizumab, el beneficio fue de este último. Para el análisis de SVG sólo se registraron un 62% de los eventos requeridos por lo que tiene bajo poder estadístico, de todas formas no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las 3 ramas.

Un 36% de toda la cohorte recibió tratamiento de reinducción ante la progresión, correspondiendo en un 19 % del grupo bevacizumab más fluoropirimidinas ,43% de la rama bevacizumab y un 46% de la rama observación. La razón más frecuente para no realizar reinducción fue la decisión de investigador. En una publicación posterior (2016) que tuvo como objetivo el análisis de la calidad de vida no se hallaron diferencias entre las ramas en ningún punto en el tiempo.

Los trabajos analizados en la tabla muestran en sus resultados beneficio en SLP con la continuidad de tratamiento post inducción (capecitabina+bevacizumab o bevacizumab). En dos de los ensayos descriptos (SAKK 41/06 y AIO KRK 0207) no pudo ser demostrada la no inferioridad de observación, por lo que no se puede afirmar que esta estrategia frente al tratamiento activo de mantenimiento sean equivalentes. Los estudios con la rama experimental capecitabina más bevacizumab mostraron resultados estadísticamente significativos en términos de SLP frente a bevacizumab o a no realizar ningún tratamiento, con un perfil toxico aceptable manteniendo parámetros de calidad de vida (esto último estudiado como punto final secundario solo en uno de los trabajos analizados).

Si bien los trabajos expuestos fallaron en definir un estándar de terapia de mantenimiento, los resultados fueron negativos en demostrar beneficio en SVG en la totalidad de los ensayos.

Ningún ensayo incluyó como comparador la rama con capecitabina como agente único.

A modo de resumen se presentóen el año 2016, el ensayo PRODIGE 9, donde luego de una inudccion basada en FOLFIRI con bevacizumab se aleatorizaron a los pacientes a recibir, en forma de mantenimiento, bevacizumab o realizar observación. El punto final primario fue la tasa de duración de control de enfermedad y los puntos finales secundarios fueron SLP Y SVG. Este ECA no mostró beneficio en ninguo de sus puntos finales para la superioridad de bevacizumab.

En la búsqueda de actualización se hallaron dos metaanálisis de datos agregados de adecuada calidad según SIGN.

Uno fue publicado en el año 2015 (Stein A. y col) e involucra 3 ECA para las siguientes comparaciones: observación y bevacizumab con o sin fluoropirimidinas luego de una primera línea de quimioterapia con bevacizumab y ausencia de progresión de enfermedad. En cuanto a la SLP se observó beneficio de bevacizumab con o sin fluoropirimidinas sobre observación con heterogeneidad significativa y ausencia de ventaja para SVG. La SLP de bevacizumab vs observación fue positiva para el anticuerpo monoclonal sin heterogeneidad entre estudios. La SLP para bevacizumab mas fluoropirimidinas vs observación también fue positivo para la intervención combinada de agentes sin heterogeneidad. Los autores realizaron comparación indirecta entre bevacizumab y bevacizumabcon fluoropirimidinas, en este caso la SLP fue a favor de la combinación. La SVG no fue ventajosa en ninguna de las comparaciones efectuadas.

Tamburini E. y col realizan un metanalisis sobre 5 ECA incluyendo 3 ensayos de fase 3. Para la comparación de BV con o sin quimioterapia vs observación con un n de 1289, la SLP es a favor del uso de BV sin beneficio en SVG. En cuanto al subgrupo de bevacizumab vs observación y de bevacizumab+ fluropirimidinas vs observación tampoco hubo beneficio en SVG.

La guía de ESMO sugiere que aquellos pacientes que reciben FOLFOX o CapOx+ bevacizumab como inducción deben ser considerados para terapia de mantenimiento luego de 6 ciclos de CapOx+ bevacizumab u 8 ciclos de FOLFOX +bevacizumab con fluoropirimidina +bevacizumab. Bevacizumab sólo no está recomendado (IB). Para los pacientes que reciben FOLFOXIRI+bevacizumab como terapia de primera línea, una fluoropirimidina +bevacizumab deberían ser considerados como mantenimiento y los pacientes que reciben terapia de inducción con una fluoropirimidina +bevacizumab, deberían continuar con ambos (VA).

Recomendación mantenimiento

Se sugiere el uso de bevacizumab asociado a fluoropirimidinas en pacientes con CCRm, enfermedad evaluable e irresecable y ECOG hasta 1, que no hayan progresado a una primera línea de quimioterapia y con evidencia de respuesta, independientemente del estado de RAS, siempre y cuando el paciente no tenga contraindicación para el uso del antiangiogénico.

Recomendación: Condicional

Tres ECA con escasas limitaciones donde la continuación de bevacizumab asociado o no a fluoropirimidinas mostró beneficio sobre la observación luego de quimioterapia de primera línea con ausencia de progresión de enfermedad en SLP (punto final secundario en 2 ECA) pero sin diferencia en SVG. Este punto final a la fecha en un ECA (Ullrich Graeven A D y col 2014) no tiene poder estadístico en la fecha de publicación.

Los puntos finales primarios de 2 ECA (tiempo a la falla de estrategia y tiempo a la progresión) si bien son de eficacia no pueden extrapolarse a beneficios en SLP y SVG. Un solo ensayo involucra la posibilidad de un esquema basado en irinotecan con un total de 83 pacientes.

Un ECA donde el uso de bevacizumab vs continuación del esquema de 1 línea (CapOx) no es no inferior. Dos metanálisis con beneficio en SLP con heterogeneidad interestudios sin beneficio para SVG en el uso de bevacizumab con o sin fluoropirimidinas vs observación.

No hay comparación bevacizumab vs capecitabina.

Calidad de la evidencia: Moderada Riesgo de sesgo: Serio

Todos los ensayos son abiertos. Un solo ECA no aclara si el análisis es sobre la población a tratar. Dos ECA no aclaran la tase de pérdida de seguimiento. La forma de aleatorización y de ocultamiento de la asignación esta aclarada en dos ensayos. En un ECA donde la quimioterapia de inducción fue elegida por investigador, no aclara el momento de aleatorización (Koeberle D y col 2015). En un ECA la fase de quimioterapia de inducción no fue controlada (Simkens L H y col 2015)

Inconsistencia: No serio Imprecisión: No serio

Evidencia indirecta: No serio

Otros: No serio

Bevacizumab Terapia de 2da Línea

Meta Analysis

Plosone 2016

Mocellin S y col 97

1.1. El estudio aborda

	RANDOMIZADOS FASE II- III						
Referencia	Diseño	Punto Final	Periodo	Ramas	Resultados		
Hecht J R y col ⁹⁵ SPIRITT (study 20060141): A randomized phase II study of FOLFIRI with either panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) as second-line treatment (tx) in patients (pts) with wild-type (WT) KRAS metastatic colorectal cancer (mCRC). Clinical colorectal cancer 2015	N: 182 Población: Pacientes con CCRm, enfermedad medible y KRAS exón 2 nativo , tratados previamente con una 1º línea de quimioterapia basada en oxaliplatino más BV y que no hayan recibido irinotecan o agentes anti-EGFR y ECOG hasta 1 Diseño: Fase II Randomizado 1:1 Abierto Multicéntrico	Primario: SLP Secundario: SVG TRO Seguridad	Recluta miento: Noviemb re 2006 a Mayo 2012	Rama A: (n:91) Panitumu mab + FOLFIRI Rama B: (n:91) BV+FOLFI RI	Mediana SLP: Rama A: 7,7 m Rama B: 9,2 m HR: 1,01 (IC95%: 0,68-1,50; p =0, Mediana SVG: Rama A: 18 m Rama B: 21,4 m HR: 1,06 (IC95%0,75-1,49; p =0,7 TRO: Rama A: 32% Rama B: 19% Seguridad: -EA grado 3-4: Rama A: 78% Rama B: 65% -EA grado 5: Rama A: 7% Rama B: 7% -Discontinuación debido a cualque Rama A: 29% Rama B: 25% Terapias subsiguientes: Terapia anti EGFR rama A: 26% rama B: 54% Terapia antiangiogénica rama A: 20% rama B: 24%	5)	
		REVISIONE	S METANAL	ISIS			
Referencia	Lista de control Metodologia SIGN	Diseño		Resultados		SIGN	
Llic L y col ⁹⁶ Bevacizumab Combined with Chemotherapy Improves Survival for Patients with Metastatic Colorectal Cancer: Evidence from	Descripto en TABLA (primera línea)					Alta (++)	

95 Hecht JR, Cohn AL, Dakhil SR, Saleh MN, Piperdi B, Cline-Burkhardt VJM, Tian Y, Go WY. SPIRITT: A Randomized, Multicenter, Phase II Study of Panitumumab with FOLFIRI and Bevacizumab with FOLFIRI as Second-Line Treatment in Patients with Unresectable Wild Type KRAS Metastatic Colorectal Cancer. Clinical Colorectal Cancer, Vol. 14, No. 2, 72-80 a 2015. PMID:

MA datos agregados

Bevacizumab +QT vs QT

Alta

⁹⁶ Irena Ilic, Slobodan Jankovic, Milena Ilic.Bevacizumab Combined with Chemotherapy Improves Survival for Patients with Metastatic Colorectal Cancer: Evidence from Meta-Analysis. PLoS ONE 11(8): e0161912. doi:10.1371/journal.pone.0161912.PMID:27579775

⁹⁷ Mocellin S, Baretta Z, Roqué i Figuls M, Solà I, Martin-Richard M, Hallum S, Bonfill Cosp X.Second-line systemic therapy for metastatic colorectal cancer (Review).Cochrane 2017.

Second-line systemic therapy for metastatic colorectal cancer (Review) Cochrane library 2017	una pregunta de investigación claramente definida. SI 1.2. Al menos dos personas seleccionaron los estudios y extrajeron datos. SI 1.3. Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura. SI 1.4. Los autores describen claramente cómo limitaron su revisión por tipo de publicación . SI 1.5. Se listan los estudios incluidos y excluidos. ok 1.6. Se proporcionan las características de los estudios incluidos. SI 1.7. La calidad científica de los estudios incluidos fue evaluada y documentada. SI 1.8. La calidad científica de los estudios incluidos se evaluó adecuadamente. SI 1.9. Se utilizan métodos apropiados para combinar los resultados de los estudios individuales . SI 1.10. Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación. SI 1.11. Los conflictos de intereses fueron declarados. SI	N: 1723 Población: CCRm progresados a una primera línea de tratamiento sistémico Ensayos incluidos: 4 ECA hasta mayo 2016 Ramas: BV+QT vs QT Objetivo: SLP SVG TRO Seguridad	SVG: (efecto aleatorio) HR 0,79 (IC95% 0,70 -0,88; p<0,0001) (I2 = 0%) SLP (efecto aleatorio) HR: 0,67 (IC95% 0,60 - 0,75; p<0,00001) (I2 = 0%) TRO RR: 1,72 (IC 95% 1,23 -2,43) a favor de BV Riesgo de EA serio: RR: 1,07 (IC95% 0,93-1,25) sin diferencia entre intervenciones FOLFIRI vs FOLFIRI+ BV No incluido en la extracción debido a comparador no aprobado para su uso (axitinib)	(++)
	EVALUACION D	L DE TECNOLOGIAS / EVALUACIOI	I NES ECONOMICAS / GUIAS	ı
REFERENCIA	CONCLUSIONES			
Van Cutsem E y col ⁹⁸ Pacientes con CCRr segunda línea (IA) ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer Julio 2016		n que no recibieron tratamiento p	previo con BV debe considerarse un antiangiogén	ico en
NCCN ⁹⁹ Recomienda con categoría 2A BV en segunda línea asociado a CapOx, FOLFOX, FOLFIRI, caped según esquema de QT previo Colon Cancer V 2.2017			asociado a CapOx, FOLFOX, FOLFIRI, capecitabina	a, FOLFOXIRI

⁹⁸ E. Van Cutsem, A. Cervantes, R. Adam, A. Sobrero, J. H. Van Krieken, D. Aderka, E. Aranda Aguilar, A. Bardelli, A. Benson, G. Bodoky, F. Ciardiello, A. D'Hoore, E. Diaz-Rubio, J.-Y. Douillard, M. Ducreux, A. Falcone, A. Grothey, T. Gruenberger, K. Haustermans, V. Heinemann, P. Hoff, C.-H. Köhne, R. Labianca, P. Laurent-Puig, B. Ma, T. Maughan, K. Muro, N. Normanno, P. Österlund W. J. G. Oyen, D. Papamichael, G. Pentheroudakis, P. Pfeiffer, T. J. Price, C. Punt, J. Ricke, A. Roth, R. Salazar, W. Scheithauer, H. J. Schmoll, J. Tabernero, J. Taïeb, S. Tejpar, H. Wasan, T. Yoshino, A. Zaanan D. Arnold. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Annals of Oncology 27: 1386–1422, 2016. PMID:27380959

 $^{^{99} \ {\}bf Disponible\ en\ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf}$

Conclusión

El ensayo de fase dos, publicado en el años 2015 (Hecht y col) comparó la eficacia de FOLFIRI con bevacizumab vs panitumumab en segunda línea de quimioterapia en pacientes con CCRm KRAS exón 2 nativo progresados a una primera línea de quimioterapia basada en oxaliplatino. Este ECA no demostró diferencias en cuanto SLP y SVG entre ambos brazos. En este ensayo no se realizó test de hipótesis formal por cambios en las estimaciones durante el desarrollo del mismo.

En la actualización de la búsqueda se encontraron varios metanálisis con calidad alta y aceptable según SIGN que involucran al ensayo de Giantonio y col que fueron descriptos en el apartado de primera línea y una revisión de Cochrane del año 2017 que evalúa el tratamiento de segunda línea en CCRm. Esta última cuando tiene en cuenta el uso de bevacizumab involucra 4 ECA, de estos 2 utilizaron bevacizumab más allá de la progresión y uno sobre población china, calificando, según grade, la calidad de evidencia alta. La conclusión de esta revisión sistemática es que el agregado del antiangiogenico a la terapia sistémica de segunda línea ya sea basada en oxaliplatino o irinotecan aumenta la SVG y la SLP sin aumentar los efectos adversos.

A NICE basándose en un solo ECA (Giantonio BJ y col) y en estudios observacionales aportados por el fabricante no le fue posible confirmar en cuanto la combinación de bevacizumab con quimioterapia no basada en oxaliplatino extiende la vida luego de una primera línea por lo que no permite la justificación para una recomendación positiva de su uso en esta población valorada.

Cancer care ontario en el año 2013, recomienda la adición de bevacizumab en la segunda línea de tratamiento de CCRm, si los pacientes no recibieron previamente bevacizumab. El beneficio de la continuación de bevacizumab luego de la progresión de enfermedad, para los autores, es incierto por lo que no recomiendan su uso.

La guía de ESMO recomienda que en aquellos pacientes que no recibieron tratamiento previo con bevacizumab deba considerarse un antiangiogénico en segunda línea (IA) y que en los que recibieron bevacizumab en primera línea deben ser considerados para el tratamiento con este como estrategia de post-continuación (IA).

La guía NCCN recomienda con categoría 2A, el uso de bevacizumab en segunda línea asociado a CapOx, FOLFOX, FOLFIRI, capecitabina, FOLFOXIRI dependiendo de esquema de QT previo.

Uno de los ensayos excluidos 100 por llevarse a cabo en población china fue un ensayo de fase dos abierto que comparó FOLFIRI con o sin bevacizumab en pacientes con CCRm que habían progresado a una primera línea basada en oxaliplatino. El objetivo primario fue tasa de respuesta. El estudio que reclutó 142 pacientes registro una mediana de SLP de 8,5 meses para el brazo combinado y de 5,1 meses para la rama FOLFIRI. En cuanto a la mediana de SVG fue de 15,2 meses en la rama combinada y de 11,3 meses con FOLFIRI para ambos parámetros no informan comparación estadística.

Recomendación Bevacizumab 2da línea

Se sugiere el uso de bevacizumab asociado a FOLFOX o CapOX en pacientes con CCRm progresados a una primera línea de quimioterapia basada en irinotecan, enfermedad evaluable y ECOG hasta 1, independientemente del estado de RAS, siempre y cuando el paciente no tenga contraindicación para el uso del antiangiogénico.

¹⁰⁰ Cao R, <u>Zhang S</u>, <u>Ma D</u>, <u>Hu L</u>. A multi-center randomized phase II clinical study of bevacizumab plus irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment for Chinese patients with metastatic colorectal cancer. <u>Med Oncol.</u> 2015 Jan;32(1):325. PMID:25481673

Recomendación: Condicional

Un ensayo con beneficio en SVG y SLP asociado a FOLFOX y un ensayo de fase dos para pacientes con KRAS nativo en exón 2 sin diferencia con IEGFR. Un ensayo de fase dos en pacientes con KRAS nativo en exón 2, el uso de FOLFIRI mas IEGFR vs bevacizumab no mostro diferencias en SVG o SLP sin embargo estos fueron meramente descriptivos.

Calidad de la evidencia: Alta

Riesgo de sesgo: No serio

Dos ECA abiertos que no reportan la forma de aleatorización ni la manera de ocultamiento de la asignación en uno de los ensayos.

Inconsistencia: No serio Imprecisión: No serio

Evidencia indirecta: No serio

Otros: No serio

Bevacizumab mas alla de progresión

Análisis de la Evidencia:

	RANDOMIZADOS FASE II- III							
Referencia	Diseño	Punto Final	Periodo	Ramas	Resultados			
Bennouna Jy col ¹⁰¹ Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial Lancet Oncol 2013	N:820 Población: Pacientes con CCRm con progresión de enfermedad hasta 3 meses luego de la discontinuación de una primera línea de QT con BV, enfermedad medible y ECOG hasta 2 Diseño: Fase 3 Randomizado 1:1 Abierto Multicéntrico Exclusión: -pasibles de metastasectomía -SLP en primera línea menor a 3 meses y recibió menos de 3 meses de BV Estratificación: -esquema de QT previa - Köhne score -SLP en primera línea -Tiempo desde BV -ECOG	Primario: SVG Secundario: SLP Seguridad Análisis exploratorios: -Control de enfermedad -Subgrupos según KRAS	Recluta miento: o1 de Febrero 2006 a 9 de Junio 2010 Fecha de cierre: 31 de mayo 2011 Mediana de seguimie nto: Experim ental :11,1 m Control 9,6 m	Experimen tal: (n:409) QT+BV Control: (n:411) QT Hasta progresión o toxicidad inaceptabl e El esquema elegido por investigad or	Mediana SVG: Experimental: 11,2 m Control: 9,8 m HR: 0,81 (IC95% 0,69–0,94; p=0,0062) Mediana SLP: Experimental: 5,7 m Control: 4,1 m HR: 0,68 (IC95% 0,59–0,78;p<0,00019) Tasa de control de enfermedad: Experimental: 68% Control: 54% (p<0,0001) Análisis exploratorio según KRAS: (n:616) Hubo beneficio en SLP para BV en KRAS mutado y nativo Hubo beneficio en SVG para KRAS mutado El test de interacción fue negativo para SLP y SVG y KRAS Terapias subsiguientes: 69% recibió tratamiento posterior 12% de ambos grupos recibió BV Seguridad: Eventos grado 3-5 Experimental: 64% Control: 57% 4 muertes relacionadas al tratamiento en rama experimental y 3 en rama control			
Rubicka S y col ^{eo2} Bevacizumab plus chemotherapy continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with bevacizumab plus chemotherapy: ML18147 study KRAS subgroup findings	Descripto en Bennouna J y col Análisis exploratorio de resultados según KRAS No se realizó ajuste para comparaciones múltiples No fue diseñado para tener poder estadístico para determinar diferencias significativas	Solo 75% de la cohorte tenia status KRAS conocido KRAS nativo: 316 (51%) KRAS mutado: 300 (49%) Análisis exploratorio según KRAS: (n:616) Hubo beneficio en SLP para BV en KRAS mutado y nativo Hubo beneficio en SVG para KRAS nativo No hubo beneficio en SVG para KRAS mutado El test de interacción fue negativo para SLP, SVG y KRAS						

10

¹⁰¹ Jaafar Bennouna, Javier Sastre, Dirk Arnold, Pia Österlund, Richard Greil, Eric Van Cutsem, Roger von Moos, Jose Maria Viéitez, Olivier Bouché, Christophe Borg, Claus-Christoph Steff ens, Vicente Alonso-Orduña, Christoph Schlichting, Irmarie Reyes-Rivera, Belguendouz Bendahmane, Thierry André, Stefan Kubicka, on behalf of the ML18147 Study Investigators. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2013; 14: 29–37. PMID:23168366

¹⁰² S. Kubicka, R. Greil, T. André, J. Bennouna, J. Sastre, E. Van Cutsem, R. von Moos, P. Österlund, I. Reyes-Rivera, T. Müller, M. Makrutzki & D. Arnold. On behalf of the ML18147 study investigators including AIO, GERCOR, FFCD, UNICANCER GI, TTD, BGDO, GEMCAD, and AGMT groups. Bevacizumab plus chemotherapy continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with bevacizumab plus chemotherapy:ML18147 study KRAS subgroup findings. Annals of Oncology 24: 2342–2349, 2013. PMID:23852309

Annals of Oncology 2013					
Continuation or reintroduction of bevacizumab beyond progression to first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final results of the randomized BEBYP trial Annals of Oncology 2015	N:185 Población: Pacientes con CCRm progresados (luego o durante) a una primera línea de QT basada en fluoropirimidinas con BV , enfermedad medible y ECOG hasta 2 Diseño: Fase 3 Randomizado 1:1 Abierto Multicéntrico Estratificación: -ECOG -Tiempo libre de QT -Esquema de QT en segunda línea Exclusión: -metástasis en SNC	Primario: SLP Secundario: SVG TRO Seguridad	Recluta miento: Abril de 2008 a Mayo 2012 Mediana de seguimie nto: 45,3 m	Experimen tal: (n:92) FOLFOX-6 o FOLFIRI + BV Control: (n:92) FOLFOX-6 o FOLFIRI -Esquema de QT elegido por investigad or según esquema previo -QT hasta total de 12 ciclos -BV hasta progresión o toxicidad inaceptabl e	Mediana SLP: Experimental: 6,8 m Control: 5 m HR: 0,70 (IC95% 0,52–0,95; p = 0,010) Análisis de subgrupos: beneficio en todos los subgrupos analizados Mediana SVG: Experimental: 14,1 m Control: 15,5 m HR: 0,77 (IC95% 0,56–1,06; p = 0,043) TRO: Experimental: 21% Control: 17% (p = 0,573) Seguridad: Sin diferencias en eventos adversos totales, de severidad G3-4 y serios entre ambas ramas 1 muerte debido a sangrado en SNC en rama experimental Terapias subsiguientes: 74% de la población del ensayo recibió otra terapia 1% grupo control recibió BV 4% grupo experimental recibió BV
Hecht J R y col ²⁰⁴ SPIRITT (study 20060141): A randomized phase II study of FOLFIRI with either panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) as second-line treatment (tx) in patients (pts) with wild-type (WT) KRAS metastatic colorectal cancer (mCRC). CancerClinical colorectal 2015	Descripto en TABLA (segunda línea)				

REVISIONES METANALISIS

¹⁰³ G. Masi, L. Salvatore, L. Boni, F. Loupakis, C. Cremolini, L. Fornaro, M. Schirripa, S. Cupini, C. Barbara, V. Safina, C. Granetto, E. Fea, L. Antonuzzo, C. Boni, G. Allegrini, S. Chiara, D. Amoroso, A. Bonetti & A. Falcone on behalf of the BEBYP Study Investigators. Continuation or reintroduction of bevacizumab beyond progression to first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final results of the randomized BEBYP trial. Annals of Oncology 26: 724–730, 2015. PMID:25600568

Hecht JR, Cohn AL, Dakhil SR, Saleh MN, Piperdi B, Cline-Burkhardt VJM, Tian Y, Go WY. SPIRITT: A Randomized, Multicenter, Phase II Study of Panitumumab with FOLFIRI and Bevacizumab with FOLFIRI as Second-Line Treatment in Patients with Unresectable Wild Type KRAS Metastatic Colorectal Cancer. Clinical Colorectal Cancer, Vol. 14, No. 2, 72-80 a 2015. PMID: 25982297

Т		T	T	1			
Referencia	Lista de control Metodologia SIGN	Diseño	Resultados	SIGN			
Mocellin S y col 205 Second-line systemic therapy for metastatic colorectal cancer (Review) Cochrane library 2017	1.1. El estudio aborda una pregunta de investigación claramente definida. SI 1.2. Al menos dos personas seleccionaron los estudios y extrajeron datos. SI 1.3. Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura. SI 1.4. Los autores describen claramente cómo limitaron su revisión por tipo de publicación .SI 1.5. Se listan los estudios incluidos y excluidos. ok 1.6. Se proporcionan las características de los estudios incluidos.SI 1.7. La calidad científica de los estudios incluidos fue evaluada y documentada. SI 1.8. La calidad científica de los estudios incluidos se evaluó adecuadamente. SI 1.9. Se utilizan métodos apropiados para combinar los resultados de los estudios individuales .SI 1.10. Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación. SI 1.11. Los conflictos de intereses fueron declarados. SI	MA datos agregados N: 1723 Población: CCRm progresados a una primera línea de tratamiento sistémico Ensayos incluidos: 4 ECA hasta mayo 2016 Ramas: Bevacizumab +QT vs QT Objetivo: SLP SVG TRO Seguridad	Bevacizumab +QT vs QT SVG: (efecto aleatorio) HR 0,79 (IC95% 0,70 -0,88;p<0,0001) (I2 = 0%) SLP (efecto aleatorio) HR: 0,67 (IC95% 0,60 - 0,75;p<0,00001) (I2 = 0%) TRO RR: 1,72 (IC 95% 1,23 -2,43) a favor de BV Riesgo de EA serio: RR: 1,07 (IC95% 0,93-1,25) sin diferencia entre intervenciones FOLFIRI vs FOLFIRI+ BV No incluido en la extracción debido a comparador no aprobado para su uso (axitinib)	Alta (++)			
	EVALUACION D	E TECNOLOGIAS / EVALUACIOI	NES ECONOMICAS / GUIAS				
REFERENCIA	CONCLUSIONES						
Ludwig Boltzmann HTA Evalúa la continua Conclusión:		ación de BV luego de la progresión tible de tratamiento a pesar del modesto beneficio clínico y costos elevados					
Julio 2014							
·			rina y oxaliplatino con o sin BV en primera línea y sin BV.	subsecuente			

Mocellin S, Baretta Z, Roqué i Figuls M, Solà I, Martin-Richard M, Hallum S, Bonfill Cosp X.Second-line systemic therapy for metastatic colorectal cancer (Review).Cochrane 2017.

metastatic colorectal cancer (Review).Cochrane 2017.

106
Daniel A. Goldstein, Qiushi Chen, Turgay Ayer, David H. Howard, Joseph Lipscomb, Bassel F. El-Rayes, and Christopher R.
Flowers. First- and Second-Line Bevacizumab in Addition to Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer: A United States—Based Cost-Effectiveness Analysis. J Clin Oncol 33:1112-1118.

Cancer: A United States— Based Cost-Effectiveness Analysis J Clin Oncol 2015	Perspectiva: pagador U.S.A Conclusión: BV provee incremento mínimo de beneficio a alto costo por QALY
Van Cutsem E y col ¹⁰⁷ ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer Julio 2016	Pacientes que hayan recibido BV en primera línea deben ser considerados para el tratamiento con BV post continuación (IA)
NCCN ¹⁰⁸ Colon Cancer V 2.2017	Se sugiere el uso con categoría 2A asociado a cualquier esquema de quimioterapia que no contenga otro agente dirigido El panel reconoce la debilidad de los datos acerca del beneficio de irinotecan con BV en esta situación sin embargo cree que es una opción aceptable

Conclusión

El uso luego de la progresión en la primera línea de quimioterapia de bevacizumab fue evaluado en el ECA publicado en el año 2013 por Bennouna J. y col. Reclutaron 820 pacientes y los aleatorizaron a recibir una segunda línea de quimioterapia elegida por el investigador con o sin bevacizumab. Los pacientes debían haber progresado dentro de los 3 meses previos al ingreso a una primera línea con bevacizumab asi como también tener una SLP en la primera línea mayor de 3 meses y haber recibido bevacizumab al menos 3 meses consecutivos.

Si bien inicialmente la SLP fue el objetivo primario, posteriormente se roto éste por la SVG, aumentando el número muestral para tener poder estadístico y determinar diferencias.

El HR para muerte fue positivo con significancia estadística para el agregado de bevacizumab a quimioterapia en segunda línea de CCRm luego del uso de bevacizumab en la primera línea de tratamiento sistémico. En cuanto a los objetivos secundarios (SLP y control de enfermedad) éstos fueron también ventajosos para la continuación de bevacizumab.

Un 69% de la población del ensayo recibió tratamiento posterior y un 12% de ambos grupos recibió bevacizumab.

Los eventos adversos moderados y severos sucedieron en un 64% del grupo experimental y en un 57% del grupo control. Se registraron cuatro muertes relacionadas al tratamiento en la rama experimental y 3 en la rama control.

En una publicación del mismo ensayo realizan el análisis exploratorio de los resultados de eficacia según el estado KRAS. Solamente en un 75% de los participantes se pudo obtener dicha información. Este análisis no tiene el poder estadístico para definir diferencias significativas. El beneficio en SLP fue a favor del uso de bevacizumab en los pacientes con KRAS mutado y nativo en cambio la SVG solo fue ventajosa en subgrupo KRAS nativo.

_

¹⁰⁷ E. Van Cutsem, A. Cervantes, R. Adam, A. Sobrero, J. H. Van Krieken, D. Aderka, E. Aranda Aguilar, A. Bardelli, A. Benson, G. Bodoky, F. Ciardiello, A. D'Hoore, E. Diaz-Rubio, J.-Y. Douillard, M. Ducreux, A. Falcone, A. Grothey, T. Gruenberger, K. Haustermans, V. Heinemann, P. Hoff, C.-H. Köhne, R. Labianca, P. Laurent-Puig, B. Ma, T. Maughan, K. Muro, N. Normanno, P. Österlund W. J. G. Oyen, D. Papamichael, G. Pentheroudakis, P. Pfeiffer, T. J. Price, C. Punt, J. Ricke, A. Roth, R. Salazar, W. Scheithauer, H. J. Schmoll, J. Tabernero, J. Taïeb, S. Tejpar, H. Wasan, T. Yoshino, A. Zaanan D. Arnold. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cacner. Annals of Oncology 27: 1386–1422, 2016. PMID:27380959

En el año 2015 se publica un ECA italiano que compara el uso de bevacizumab continuo o reintroducido (45%) más FOLFOX 6 o FOLFIRI, elegido por el investigador según esquema previo, luego de la progresión a una primera línea basada en fluoropirimidinas y bevacizumab. Si bien el objetivo final primario (SLP) de este ensayo fue beneficioso con significancia estadística para la continuación o reintroducción de bevacizumab, el mismo tuvo un cierre prematuro debido a la publicación del ensayo de Bennouna J. y col y al lento reclutamiento. Por tal motivo el número de pacientes reclutados es menor al calculado así como también el número de eventos requeridos para que el estudio tenga poder estadístico suficiente. Sus objetivos secundarios no fueron positivos para la rama experimental en la población seleccionada.

El ECA de Hecht R J y col esta descripto en apartado de segunda línea.

El grupo Cochrane realiza este año un MA sobre los estudios de Bennouna J, Masi G, un ensayo que compara el uso de bevacizumab luego de la progresión de enfermedad sobre población china y otro ensayo que involucra pacientes en segunda línea que no habían recibido previamente bevacizumab, hallando beneficio en SVG y SLP sin aumento de la tasa de efectos adversos para el uso de bevacizumab. La valoración global de la evidencia según GRADE, fue de alta calidad.

Cancer care Ontario en el año 2013 concluye que el beneficio de la continuación de bevacizumab luego de la progresión de enfermedad es incierto por lo que no se recomienda debido a la falta de evidencia al momento de la revisión sistemática. La evaluación de tecnologías sanitarias austriaca del año 2014 concluye que la uitlización de bevacizumab a la progresión es una opción factible a pesar del modesto beneficio clínico y a los costos elevados. Un análisis económico desde el punto de vista de sistema de salud norteamericano concluyó que bevacizumab a la progresión no resulto costo efectivo.

La guía ESMO sugiere que aquellos pacientes que hayan recibido bevacizumab en primera línea deben ser considerados para continuar con bevacizumab en la segunda línea sistémica.

La guía NCCN sugiere el uso de bevacizumab, con categoría 2 A, asociado a cualquier esquema de quimioterapia que no contenga otro agente dirigido. Si bien el panel reconoce la debilidad de los datos acerca del beneficio de irinotecan con bevacizumab en esta situación sin embargo cree que es una opción aceptable.

Recomendación Bevacizumab más allá de progresión

No se sugiere el uso de bevacizumab asociado a esquema combinado de quimioterapia en pacientes progresado a una primera línea de quimioterapia combinada con bevacizumab.

Recomendación: Condicional

Dos ensayos de fase 3 con beneficio en SLP mientras que uno de estos presenta beneficio en SVG. En ambos ensayos el esquema de quimioterapia fue elegido por el investigador constando de esquemas combinados de fluroripirimidinas con irinotecan u oxaliplatino. No hubo diferencias en cuanto a la seguridad.

Ambos estudios incluyeron pacientes con KRAS nativo y mutado sin ser estratificados los participantes para este parámetro. Uno de los ensayos realiza análisis exploratorio sin hallar interacción entre KRAS y tratamiento.

Un ensayo de fase dos en pacientes con KRAS nativo en exón 2, el uso de FOLFIRI mas IEGFR vs bevacizumab no mostro diferencias en SVG o SLP sin embargo estos fueron meramente descriptivos.

Un MA de alta calidad que evaluó 4 ECA, dos de segunda línea y dos de uso de bevazciumab a la progresión concluyo el beneficio en SVG y SLP sin heterogeneidad para la utilización del antiangiogénico.

Mas alla de los datos surgidos de la evidencia, se ha tomado en consideración para la dirección de la recomendación el alto impacto en costos de esta estrategia.

Calidad de la evidencia: Alta

Riesgo de sesgo: No serio

Los ensayos descriptos son abiertos. 2 ensayos no reportan la forma de aleatorización ni la manera de ocultamiento de la asignación.

En uno de los ensayos (Bennouna J y col 2013) la SLP previa al ingreso debía ser mayor a 3 meses y la estratificación de los primeros pacientes fue retrospectiva.

Inconsistencia: No serio Imprecisión: No serio

Evidencia indirecta: No serio

Otros: No serio

REGORAFENIB

La tecnología: Agente oral de desactivación tumoral que bloquea de manera potente múltiples proteínas quinasas, incluidas las quinasas que intervienen en la angiogénesis tumoral (VEGFR1,-2,-3, TIE2), la oncogénesis (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF^{V600E}) y el microambiente tumoral (receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas [PDGFR], receptor del factor de crecimiento de los fibroblastos [FGFR]). En particular, regorafenib inhibe la molécula KIT mutada, la principal inductora de oncogénesis en los tumores estromales gastrointestinales, y bloquea así la proliferación de células tumorales.

Análisis de la Evidencia:

	RANDOMIZADOS FASE II- III					
Refe	rencia	Diseño	Punto Final	Periodo	Ramas	Resultados
Títul Rego best s care v place suppo Asiar with treat meta color (CON randa doub place contr 3 tria	orafenib plus supportive versus ebo plus best ortive care in a patients previously eed estatic ectal cancer NCUR): a omised ole-blind eborrolled phase al.	M: 204 Población: Adultos asiáticos (≥18 años) con adenocarcinoma de colon o recto confirmado histológica o citológicamente, con enfermedad metastásica medible o no medible por RESIST 1.1. Tratados con al menos 2 líneas de ttos previos, incluyendo fluoropirimidina más oxaliplatino o irinotecan. Ttos previos con bevacizumab, cetuximab o panitumumab fueron permitidos pero no obligatorios. Evidencia de enfermedad progresiva durante o dentro de los 3 meses desde el último tto estándar (o dentro de los 6 meses de terminar oxaliplatino adyuvante) o luego de interrumpir el tto por efectos tóxicos inaceptables. ECOG o ó 1, expectativa de vida de al menos 3 meses. Adecuadas funciones renal, hepática y de médula ósea. Diseño: Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado, fase III, multicéntrico.	Primario: SVG Secundarios SLP, TRO, TCE, EAs. Otros: calidad de vida, duración de rsta.	Reclutamiento: 29 de abril de 2012 al 6 de febrero de 2013. Cierre de datos: 29 de noviembre de 2013 La mediana de tiempo de seguimiento para el análisis de SVG fue de 7,4 meses (RIC*:4,3-12,2). *RIC=rango intercuartílico.	Experimental (n=136): Regorafenib 160 mg/ día en los días 1 a 21 de cada ciclo de 28 días junto a mejor cuidado de soporte. Control (n=68): Placebo en los días 1 a 21 de cada ciclo de 28 días junto a mejor cuidado de soporte.	SVG (IC 95%) Regorafenib: 8,8 meses (7,3-9,8). Placebo: 6,3 meses (4,8-7,6). HR=0,55 (0,40-0,77), P=0,00016. SLP (IC 95%) Regorafenib: 3,2 meses (2,0-3,7). Placebo: 1,7 meses (1,6-1,8). HR=0,31 (0,22-0,44), P<0,0001. TRO (%) 4 vs o (regorafenib vs placebo). Rstas parciales. P=0,045. TCE (%) 51 vs 7 (regorafenib vs placebo). P<0,0001. EAs (%) Serios (regorafenib vs. placebo). 32% vs 26% Relacionados a ladroga: 9% vs 4%. Todos los grados (regorafenib vs. placebo). 100% vs 88 %. Relacionados a ladroga: 97% vs 46%. Grados ≥3 Relacionados a la droga: 54 vs 15 (regorafenib vs. placebo). Los más frecuentes en pacientes que recibieron regorafenib: SMP (16%), hipertensión (11%), hiperbilirubinemia (7%), hipofosfatemia (7%), hipofosfatemia (7%),

-

¹⁰⁹ Li, J. et al., 2015. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 16(6), pp.619–629. Available at: http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70156-7

		REVISIONES METANÁLISIS		increme aspartat (6%), concent rash ma EAs disconti 14 vs placebo EAs que el tto –i. de dosis 71 vs placebo Muertes droga d (1%, I regorafe *SMP: S Calidad EORTC de vida los paci-	tración de alanina ransferasa (7%), ento en la conc de to aminotransferasa aumento de la tración de lipasa (4%) y iculopapular (4%). que llevaron a inuar el tto (%) 6 (regorafenib vs.). e llevaron a modificar interrupción, reducción so ambas-(%) 16 (regorafenib vs.). s relacionadas con la le estudio: in=2) en la rama
Referencia	Lista de control Metodología SIGN	Diseño	Resultados		SIGN
Iacovelli y col ¹¹⁰ Título Incidence and relative risk of hepatic toxicity in patients treated with anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitors for malignancy. Revista y año Br J Clin Pharmacol. 2014 Jun	1.1. El estudio aborda una pregunta de investigación claramente definida. SI 1.2. Al menos dos personas seleccionaron los estudios y extrajeron datos. SI 1.3. Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura. NO 1.4. Los autores describen claramente cómo limitaron su revisión por tipo de publicación. SI 1.5. Se listan los estudios incluidos y excluidos. SI 1.6. Se proporcionan las características de los estudios incluidos. SI 1.7. La calidad científica de los estudios incluidos fue evaluada y documentada. SI 1.8. La calidad científica de los estudios incluidos se evaluó adecuadamente. SI 1.9. Se utilizan métodos apropiados para combinar los resultados de los estudios individuales. SI 1.10. Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación. SI 1.11. Los conflictos de intereses	N= 3689 (N=753 con mCCR) Ensayos incluidos: 6 ensayos fase III, 5 de ellos doble ciego. De regorafenib se incluyó un único estudio fase III (Grothey et al 2013). Población: 1170 pacientes con carcinoma de células renales metastásico , 950 cáncer de pulmón de células no pequeñas, 753 pacientes con cáncer colorectal metastásico, 454 carcinoma hepatocelular, 362 pacientes con sarcoma de tejidos blandos metastásico. Ramas: Experimental (tratamiento con anti VEGFR ITKs: axitinib, pazopanib, sorafenib,sunitinib, regorafenib, ó vandetanib) vs tratamiento estándar. Outcomes: Toxicidad hepáticaIncremento en alanina aminotransferasa (ALT) -Incremento en aspartato	Para regorafenibincluyó un único (Grothey et al 20 sólo se pudo eva incremento de bilirrubina. Incremento de bilirrubina en to grados Incidencia: %(IC Total (n=3235) ITKs: 21,8% (19,9) Control: 11,2% (912,9) RR (IC 95%):1,79 2,12, p<0,001) Heterogeneidad p<0,001; l²=73%.	estudio (213), y luar el (213), y luar e	¿Cuál es su evaluación general de la calidad metodológica de esta revisión? Alta calidad (++) Aceptable (+) Baja calidad (-) Irrelevante tipo / incorrecto - rechazan (o)

¹¹⁰ Iacovelli, R. et al., 2014. Incidence and relative risk of hepatic toxicity in patients treated with antiangiogenic tyrosine kinase inhibitors for malignancy. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 77(6), pp.929–938

	fueron declarados. SI.	aminotransferasa (ASP)Incremento de bilirrubina total.	RRreg=5,69 (2,07-15,65, p<0,001)-peso 2,93%. Incremento de bilirrubina en grados 3 y 4 Incidencia: %(IC 95%) Total (n=2873) ITKs: 1,7% (1,1-2,4) Control: 0,8% (0,3-1,4) RR (IC 95%): 1,65 (0,79-3,47; p=0,19) RRreg=2,53 (0,56-11,46, p=0,23)-peso 24,17%.	
Wang Z y col ¹¹¹ Título Risk of hypertension with regorafenib in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Revista y año Eur J Clin Pharmacol. 2014	1.1. El estudio aborda una pregunta de investigación claramente definida. SI 1.2. Al menos dos personas seleccionaron los estudios y extrajeron datos. SI 1.3. Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura. SI. 1.4. Los autores describen claramente cómo limitaron su revisión por tipo de publicación. SI 1.5. Se listan los estudios incluidos y excluidos. SI 1.6. Se proporcionan las características de los estudios incluidos. SI 1.7. La calidad científica de los estudios incluidos fue evaluada y documentada. NO 1.8. La calidad científica de los estudios incluidos se evaluó adecuadamente. NO 1.9. Se utilizan métodos apropiados para combinar los resultados de los estudios individuales. SI 1.10. Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación. NO 1.11. Los conflictos de intereses fueron declarados. SI	N= 1069 (n=750 regorafenib; n=319 control) Ensayos incluidos: 5 ensayos (3 ensayos fase II, 2 ensayos fase III). Ensayos de Regorafenib vs placebo (fase III) en pacientes con CCRm (n=753): Grothey et al (Lancet 2013) Población: Pacientes con cáncer hepatocelular, cáncer de células renales no tratado previamente metastásico o irresecable, tumores gastrointestinal del estroma, cáncer colorectal previamente tratado. Ramas: Regorafenib sólo (ensayos fase II). Regorafenib y mejor tratamiento de soporte vs placebo y mejor tratamiento de soporte (ensayos fase III). Outcomes: Hipertensión en todos los grados (1 a 4) e hipertensión alto grado (3 y 4) de acuerdo al NCI-CTCAE empleado en cada ensayo.	Hipertensión en todos los grados. Incidencia: % (IC 95%) Total (n=750): 44,4% (30,8-59%) Grothey et al. (n=500):27,8% (24-31,9) RR (IC 95%) Total:3,76 (2,35-5,99; p=0,000) Grothey et al. (n=753):4,69 (2,81-7,81) Hipertensión grado alto. Incidencia: %(IC 95%) Total (n=750): 12,5% (5,2-27,1). Grothey et al. (n=500):7,2% (5,2-9,8) RR (IC 95%) Total: 8,39 (3,10-22,71;	¿Cuál es su evaluación general de la calidad metodológica de esta revisión? Alta calidad (++) Aceptable (+) Baja calidad (-) Irrelevante tipo / incorrecto - rechazan (o)

Wang, Z. et al., 2014. Risk of hypertension with regorafenib in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 70(2), pp.225–231

		I		
			p=0,000).	
			Grothey et al. (n=753):9,11 (2,21- 37,52)	
Kirstein y col ¹¹² . Título Targeted therapies in metastatic colorectal cancer: a systematic review and assessment of currently available data. Revista y año Oncologist. 2014 Nov	1.1. El estudio aborda una pregunta de investigación claramente definida. SI 1.2. Al menos dos personas seleccionaron los estudios y extrajeron datos. SI 1.3. Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura. SI 1.4. Los autores describen claramente cómo limitaron su revisión por tipo de publicación. SI 1.5. Se listan los estudios incluidos y excluidos. NO 1.6. Se proporcionan las características de los estudios incluidos. SI 1.7. La calidad científica de los estudios incluidos fue evaluada y documentada. SI 1.8. La calidad científica de los estudios incluidos se evaluó adecuadamente. SI 1.9. Se utilizan métodos apropiados para combinar los resultados de los estudios individuales. No corresponde (no es MA) 1.10. Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación. NO 1.11. Los conflictos de intereses fueron declarados. SI	N= 760 (Grothey et al 2013) Ensayos incluidos: 40 estudios. 24 ECA, 2 análisis de sobrevida a largo plazo, 7 revisiones-metaanálisis, 7 análisis de subgrupo o actualizaciones de los ECA incluidos. Sobre Regorafenib: Grothey et al 2013. ECA fase III: CORRECT Trial. Población: Pacientes con cáncer colorectal metastásico. Ramas: Regorafenib vs placebo Outcomes: SVG, SLP, Tasa de rsta.	Regorafenib mejoró significativamente la SVG (outcome 1rio) y la SLP (outcome 2rio). SVG (meses) 6,4 vs 5 (regorafenib vs placebo). HR=0,77; (p=0,0052). SLP (meses) 1,9 vs 1,7 (regorafenib vs placebo). HR=0,49; (p<0,0001). Tasa de respuesta: 1 vs 0,4 (regorafenib vs placebo) (p=0.19). Los eventos adversos de grados 3 y 4 como síndrome mano-pie, diarrea, y fatiga, fueron más frecuentes en la rama regorafenib. La evaluación de la calidad de vida asociada a la salud de los pacientes y los valores de utilidad en salud sugirieron que el deterioro en la calidad de vida y el estado de salud de los pacientes fueron similares en ambas ramas.	¿Cuál es su evaluación general de la calidad metodológica de esta revisión? Alta calidad (++) Aceptable (+) Baja calidad (-) Irrelevante tipo / incorrecto - rechazan (o)
Abdel Rahman O y	1.1. El estudio aborda una pregunta de investigación	N= 11.612	RR de hipertensión en	¿Cuál es su evaluación general

Assessment of Currently Available Data Identification of Publications. , (Lv), pp.1–13

Risk of cardiovascular toxicities in patients with solid tumors treated withsunitinib, axitinib, cediranib or regorafenib: An updated systematic review and comparative metanalysis.

Revista y año Critical reviews in oncology/hematolog y 2014

claramente definida. SI 1.2. Al menos dos personas seleccionaron los estudios y extrajeron datos.SI 1.3. Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura. SI 1.4. Los autores describen claramente cómo limitaron su revisión por tipo de publicación.SI 1.5. Se listan los estudios incluidos y excluidos. SI 1.6. Se proporcionan las características de los estudios incluidos.SI 1.7. La calidad científica de los estudios incluidos fue evaluada y documentada. NO 1.8. La calidad científica de los estudios incluidos se evaluó adecuadamente. NO 1.9. Se utilizan métodos apropiados para combinar los resultados de los estudios individuales. SI 1.10. Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación. NO 1.11. Los conflictos de intereses fueron declarados.SI

Ensayos incluidos: 24 ensayos aleatorizados (15 ensayos fase III y 9 ensayos fase III).
Ensayos de Regorafenib vs placebo (fase III) en pacientes con CCRm (n=753): Grothey et al (Lancet 2013).

Población: pacientes con carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón, carcinoma colorectal, carcinoma de células renales, cáncer de mama, tumores del estroma gastrointestinal, adenocarcinoma pancreático, tumores pancreáticos neuroendócrinos.

Ramas: Alguno de estas 4 drogas: sunitinib, axitinib, cediranib o regorafenib vs placebo/ droga control.

Outcomes: Toxicidad cardiovascular (RR): Hipertensión, sangrado, tromboembolismo venoso, disfunción del ventrículo izquierdo.

No hay datos para ''disfunción ventricular" de la droga regorafenib. todos los grados (4 agentes vs control)

RR [IC 95%]

Total: 2, 71 [2,18-3,37], p<0,0001.

Heterog: I²=92% (p<0,0001).

Grothey et al (2013): 4,13 [2,55-6,68]peso:3%.

RR de hipertensión en alto grado (4 agentes vs control)

RR [IC 95%]

Total: 2,75 [1,86-4,07], p<0,0001.

Heterog: I²=71% (p<0,0001).

Grothey et al (2013): 3,54 [0,18-68,30]peso:1,5%.

RR de sangrado todos los grados (4 agentes vs control)

RR [IC 95%]

Total: 1,92 [1,55-2,37], p<0,0001.

Heterog: I²=80% (p<0,0001).

Grothey et al (2013): 3,54 [0,18-68,30]-peso: 0,5%.

RR de sangrado alto grado (4 agentes vs control)

RR [IC 95%]

Total: 2,42 [1,72-3,41], p<0,0001.

Heterog: $I^2 = 0\%$ (p=0,65).

Grothey et al (2013): 3,54 [0,18-68,30]-peso: de la calidad metodológica de esta revisión? Alta calidad (++) Aceptable (+) Baja calidad (-) Irrelevante tipo / incorrecto rechazan (o)

¹¹³ Abdel-Rahman, O. & Fouad, M., 2014. Risk of cardiovascular toxicities in patients with solid tumors treated with sunitinib, axitinib, cediranib or regorafenib: An updated systematic review and comparative meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 92(3), pp.194–207. Available at: http://dx.doi.org/10.1586/14737140.2015.1047350.

			RR de tromboembolismo venoso todos los grados (4 agentes vs control) RR [IC 95%] Total: 0,85 [0,60-1,19], p=0,34. Heterog: l²=0% (p=0,53). Grothey et al (2013): No Estimable (0 eventos). RR de tromboembolismo venoso grado alto (4 agentes vs control)	
			No Estimable (o eventos). RR de	
			venoso grado alto (4	
			p=0,90. Heterog: l²=0% (p=0,62). Grothey et al (2013): No Estimable (0	
			eventos).	
Título Risk of hand-foot skin reaction with the novel multikinase inhibitor regorafenib: a meta-analysis. Revista y año	1.1. El estudio aborda una pregunta de investigación claramente definida. SI 1.2. Al menos dos personas seleccionaron los estudios y extrajeron datos. No se sabe. 1.3. Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura. SI 1.4. Los autores describen claramente cómo limitaron su revisión por tipo de	N= 1078 Ensayos incluidos: 5 ensayos clínicos: 3 ensayos fase II y 2 ensayos aleatorizados y controlados fase III. Ensayos de Regorafenib vs placebo (fase III) en pacientes con CCRm (n=760): Grothey et al. (Lancet 2013).	Incidencia de SMP (% [IC 95%]) Todos los grados 60,5 % [48,3-71,6] - CCRm (Grothey et al.)= 46,6% [42,3-51,0]	¿Cuál es su evaluación general de la calidad metodológica de esta revisión? Alta calidad (++) Aceptable (+) Baja calidad (-) Irrelevante tipo / incorrecto -
Invest New Drugs. 2013	revisión por tipo de publicación. SI 1.5. Se listan los estudios incluidos y excluidos. SI 1.6. Se proporcionan las características de los estudios incluidos. SI 1.7. La calidad científica de los estudios incluidos fue evaluada y documentada. NO 1.8. La calidad científica de los	Población: Pacientes con Cáncer colorectal metastásico (n=760), tumores del estroma gastrointestinal irresecables o metastásico (GIST) (n=233), cáncer de células renales metastásico o irresecable no tratado previamente (n=49), cáncer hepatocelular (HCC)	-GIST=60,2%[52,3-67,6] -Carcinoma renal=71,4%[57,4-82,3] -HCC=50%[34,2-65,8] I ² =83,9%; p<0,001.	rechazan (o)

¹¹⁴ Belum, V.R., Wu, S. & Lacouture, M.E., 2013. Risk of hand-foot skin reaction with the novel multikinase inhibitor regorafenib: A meta-analysis. *Investigational New Drugs*, 31(4), pp.1078–1086. Available at:

http://www.embase.com/search/results? subaction=viewrecord & from=export & id=L52595376%5 Cnhttp://dx.doi.org/10.1007/s10637-013-9977-0

	1		T	Τ
	estudios incluidos se evaluó adecuadamente. NO 1.9. Se utilizan métodos apropiados para combinar los resultados de los estudios individuales. SI 1.10. Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación. NO 1.11. Los conflictos de intereses fueron declarados. SI	(n=36). Ramas: Regorafenib (16omg/día) única rama en 3 ensayos fase II y Regorafenib (16o mg/día) + mejor cuidado de soporte vs. Placebo + mejor cuidado de soporte, en 2 ensayos fase III. Outcomes: Incidencia y RR de síndrome mano-pie (SMP) (todos los grados y grado alto).	Grado alto 20,4 % [15,4-26,6] Grothey et al.= 16,6% [13,6-20,1] RR de SMP (RR [IC 95%])-sólo incluye los ensayos fase III- Todos los grados 5,4 [3,8-7,8] p<0,001. Heterog. I²=9,805, p=0,292. Grothey et al.= 6,2 [3,99-9,66] Grado alto (sólo incluye Grothey et al.) 41,99 [5,88-299,93],	
E Van Cutsem y col. 235 Título Results from the large, open-label phase 3b CONSIGN study of regorafenib in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. Revista y año Annals of Oncology 2015 Abstract ESMO Scientific Journal	primario fue caracterizar la segui comercialización. Población: pacientes con CCRm con Reclutamiento: Abril 2012- diciem Métodos: Los pacientes recibieror tratamiento continuó hasta prog seguridad de la droga. Se evaluó la Resultados: El análisis de segurida EAs grados ≥3: 80% (57% relacion Hipertensión 17% (15%) - SMP 14% (14%) - Fatiga 16% (13%) - Diarrea 6% (5%) - Hipofosfatemia 7% (5%) Desórdenes hepatobiliares grado anemia 4%, trobocitopenia 2%, radroga. EAs serios: 44% (9%) EAs que llevaron a interrumpir el ta EAs grado 5: 16% (0,5% relaciona SLP mediana estimada 2,7 meses	5. n regorafenib 160 mg/día durante las regorafenib 160 mg/día durante las resión de la enfermedad, muerte o a SLP como variable de eficacia. di incluyó 2864 pacientes. nados con la droga): DS ≥3: 4 %. Bilirrubina aumentada: neutropenia 1%. Se registró un caso tratamiento: 25 % (9%). dos con la droga).	e grande de pacientes ante: 872). primeras 3 semanas de cada toxicidad inaceptable. El p 13%, AST aumentada: 7% o de daño hepático severo r	s de la autorización de a ciclo de 4 semanas. El unto final primario fue
Axel Grothey y col. ¹¹⁶	Análisis retrospectivo que evalúa	la asociación entre Síndrome Mano- recibir REG fueron divididos en sub	Pie (SMP) y eficacia en el en:	•

 115 Disponible en $\underline{\text{https://www.researchgate.net/publication/281266866}}$ LBA-

05_Results_from_the_large_open-label phase 3b CONSIGN study of regorafenib in patients with previously treated metastatic col orectal_cancer

116 Disponible en: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15 suppl.3551

Hand-foot skin reaction (HFSR) and outcomes in the phase 3 CORRECT trial of regorafenib for metastatic colorectal cancer (mCRC).

Si SMP: 9,5 meses (7,8-11,8). No SMP: 4,7 meses (4,2-5,2). HR=0,41 (0,32-0,53))

SLP (IC 95%)

Si SMP: 3,4 meses (2,4-3,6). No SMP: 1,8 meses (1,8-1,9). HR=0,54 (0,45-0,66)

2017 ASCO Annual Meeting

La sobrevida fue mejorada en los pacientes que tuvieron SMP en algún momento vs aquellos pacientes que no presentaron SMP. Dado que la sobrevida y SMP fueron evaluaciones posteriores en estos subgrupos de pacientes, no puede descartarse que sean afectados por factores de confusión o desconocidos.

Meeting	descartarse que sean afectados por factores de confusión o desconocidos.			
	EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS / EVALUACIONES ECONÓMICAS / GUÍAS			
REFERENCIA	CONCLUSIONES			
Van Cutsem y col, 117 Título ESMO consensus guidelines for the management of patie with metastatic color cancer Revista y año Annals of Oncology European Society of Me Oncology	seguridad, cuestionándose la dosis óptima (dosis aprobada: 160 mg/ día 1 a 21 ciclo de 4 semanas). Muchos médicos comienzan con una dosis inferior y la aumentan progresivamente a la dosis aprobada si no se obser toxicidad. Se recomienda realizar un monitoreo cercano y frecuente de la toxicidad de regorafenib. Se recomienda regorafenib en pacientes pre-tratados con fluoropirimidinas, oxaliplatino, irinotecan, bevacizum pacientes con RAS salvaje tratados con anticuerpos contra EGFR [1,B].			
NCCN Working Group (Benson y col), 118 Título NCCN Guidelines version 2.2017 Colon Cancer Revista y año NCCN.org National Comprehension Cancer Network 2017	metastásico refractarios a quimioterapia, ya que la droga mostró actividad solamente en pacientes que progresaron a toda terapia estándar. Puede indicarse antes o después de trifluridina/tipiracilo; no hay información acerca del orden más apropiado de estas terapias. -Los EAs de grado≥3 más comunes en el ensayo CORRECT en la rama regorafenib fueron: SMP (17%), fatiga (10%), hipertensión (7%), diarrea (7%), rash/descamación (6%). Ocurrieron 0,3% eventos de toxicidad hepática severos o fatales en un total de 1100 pacientes tratados con regorafenib en distintos ensayos. La incidencia de			
Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) Recomendación del pCODR Expert Review Comittee (pERC) El Comité no recomienda el financiamiento de regorafenib (Stivarga) para pacientes con cáncer metastásico tratados previamente con quimioterapia basada en fluoropirimidina, oxaliplatino, i terapia anti-VEGF y terapia anti EGFR en los casos KRAS salvaje. La recomendación se basa en la evidencia que indica que regorafenib con mejor tratamiento				

¹¹⁷ Van Cutsem, E. et al., 2016. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*, 0, p.mdw235. Available at: http://annonc.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/annonc/mdw235

Benson, A.B., 2017. Clinical Practice Guidelines in oncology (NCCN Guidelines) Colon Cancer. NCCN.org National Comprehensive Cancer Network

Recomendación Final para Regorafenib (Stivarga) para Cancer colorectal metastásico. comparado con placebo con mejor tratamiento de apoyo mostró sólo un muy modesto beneficio en la SLP y la SVG, toxicidad moderada pero no insignificante y una disminución similar en la calidad de vida.

El Comité consideró que regorafenib no es costo-efectivo comparado con el mejor tratamiento de apoyo en la población de pacientes considerada.

Julio 2015

Conclusión

Existen 2 ensayos de fase III que evalúan regorafenib vs. placebo en pacientes con cáncer colorectal metastásico en pacientes que progresaron a todas las terapias estándares aprobadas.

El ensayo CORRECT (Grothey et al. 2013¹¹⁹) (multicéntrico, internacional, aleatorizado 2: 1, doble ciego) que incluyó 760 pacientes, fue incluido en la guía de cáncer colorectal metastásico anterior (año 2014). El punto final primario de SVG fue de 6,4 meses en la rama de regorafenib vs. 5 meses en la rama placebo (HR 0,77; IC95% 0,64-0,94; p=0,0052 de una cola). En relación a la toxicidad, ocurrieron EAs en 465 (93%) de los pacientes asignados a Regorafenib y en 154 (61%) de los pacientes asignados a placebo. Los EAs de grado≥ 3 más frecuentes de la rama Regorafenib fueron síndrome de mano-pie (83 pts17%), astenia (48, 10%), diarrea (36,7%), hipertensión arterial (36, 7%), y rash cutáneo o descamación (29, 6%).

En esta revisión, se halló un ensayo aleatorizado de fase III, multicéntrico, doble ciego, que compara regorafenib con placebo en pacientes asiáticos con cáncer colorectal metastásico (CONCUR) que progresaron luego de al menos 2 líneas de tratamiento o no toleraron los tratamientos estándares (Li et al. 2015). El punto final primario evaluado fue SVG. Luego de una mediana de seguimiento de 7,4 meses, la SVG mejoró significativamente con regorafenib comparada con placebo (8,8 vs. 6,3 meses, regorafenib vs placebo; HR=0,55; IC 95%: 0,40-0,77; p=0,00016). Los EA serios se registraron en un 32% (9% relacionados a la droga) de los pacientes que recibieron regorafenib y en un 26 % (4% relacionados a la droga) de los que recibieron placebo. Los EA de grado ≥3 relacionados con la droga ocurrieron en 54 % vs 15% (regorafenib vs placebo), siendo los más frecuentes síndrome mano-pie (16%), hipertensión (11%), hiperbilirrubinemia (7%), hipofosfatemia (7%), incremento de la concentración de alanina aminotransferasa (7%), incremento en la concentración de aspartato aminotransferasa (6%), aumento de la concentración de lipasa (4%) y rash maculopapular (4%).

Por otra parte, se hallaron 5 revisiones sistemáticas que evalúan el efecto de regorafenib en relación a: toxicidad hepática, hipertensión, eficacia y seguridad, toxicidad cardiovascular y síndrome mano pie, los cuales se mencionan a continuación.

El estudio de lacovelli y colaboradores (lacovelli et al. 2014) es un metaanálisis que evalúa la toxicidad hepática de ITKs anti-VEGF (axitinib, pazopanib, sorafenib, sunitinib, regorafenib, ó vandetanib) en pacientes con distintos tipos de tumores sólidos (carcinoma de células renales metastásico, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer colorectal metastásico, carcinoma hepatocelular, sarcoma de tejidos blandos metastásico). El trabajo presenta una alta calidad metodológica e incluyó 6 ensayos de fase III, uno de los cuales evalúa regorafenib vs placebo en pacientes con cáncer colorectal (Grothey et al. 2013). Se evaluaron incremento de ALT, AST y bilirrubina total (único punto final que pudo evaluarse en el caso de regorafenib). El análisis revela que el uso de ITKs anti-VEGF se asocia a un significativo aumento de la incidencia y riesgo de desarrollar toxicidad hepática. Regorafenib presentó un riesgo de incrementar la bilirrubina total en todos los grados y grados 3- 4 de 5,69 (2,07-15,65; p<0,001) y 2,53 (0,56-11,40; p=0,23), respectivamente.

-

¹¹⁹ Grothey, A. et al., 2013. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): An international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet, 381(9863), pp.303–312. Available at: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61900-X.

La revisión sistemática y meta análisis de Wang y colaboradores (Wang et al. 2014) evalúa la incidencia y el riesgo de hipertensión en pacientes con cáncer tratados con regorafenib. Se incluyen 5 ensayos clínicos en el análisis, tres ensayos de fase II y dos de fase III, que incluyen pacientes con cáncer hepatocelular, cáncer de células renales metastásico no tratado o irresecable, tumores del estroma gastrointestinal y cáncer colorectal previamente tratado. El estudio presenta una calidad metodológica aceptable. Se analizó la incidencia y riesgo de hipertensión en todos los grados e hipertensión en alto grado (3 y 4). El uso de regorafenib se asoció a un una alta incidencia de hipertensión en todos los grados: 44,4% (30,8-59%) y en grado alto: 12,5 % (5,2-27,1%). Asimismo, se asoció a un incremento significativo del riesgo de hipertensión en todos los grados y grado alto: 3,76 (2,35-5,99) y 8,39 (3,10-22,71), respectivamente.

La revisión sistemática de Kirstein y colaboradores (Kirstein 2014), analiza la información disponible en cuanto a eficacia de las drogas aprobadas para el tratamiento de cáncer colorectal metastásico a ese momento (año 2014). Se incluyen 40 estudios, entre ellos ECAs, análisis de sobrevida a largo plazo, revisiones-metaanálisis, análisis de subgrupo o actualizaciones de los ECAs incluidos. El trabajo presenta una calidad metodológica aceptable. En relación a regorafenib, se incluye el estudio CORRECT (Grothey et al. 2013) y en base a estos resultados se considera que mejora significativamente el punto final primario de SVG y el secundario de SLP: regorafenib vs placebo de SVG (6,4 vs. 5 meses; HR=0,77; P=0,0052), SLP (1,9 vs 1,7 meses; HR=0,49; p<0,0001).

El trabajo de Abdel Rahman del 2014 (Abdel-Rahman & Fouad 2014) evalúa el riesgo de toxicidad cardiovascular en pacientes con tumores sólidos tratados con sunitinib, axitinib, cediranib o regorafenib a través de una revisión sistemática actualizada y un meta-análisis comparativo. El trabajo presenta una calidad metodológica aceptable e incluye 24 ensayos aleatorizados (15 ensayos fase III y 9 ensayos fase III). En el caso de regorafenib, se consideró únicamente el ensayo CORRECT. Los pacientes incluidos presentan carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón, carcinoma colorectal, carcinoma de células renales, cáncer de mama, tumores del estroma gastrointestinal, adenocarcinoma pancreático y tumores pancreáticos neuroendócrinos. Como resultado del meta análisis, se observó que los 4 ITKs anti-VEGF incrementan significativamente el riesgo de hipertensión en todos los grados y en grado alto comparados con el control. Asimismo, incrementan el RR de sangrado pero en el análisis de subgrupos sólo sunitinib lo hace de forma significativa comparado con axitinib o cederanib. Regorafenib no se incluye en el análisis de subgrupos por considerar un único ensayo.

El metaanálisis de Belum y colaboradores (Belum et al. 2013) evalúa el riesgo de desarrollar síndrome mano-pie en pacientes tratados con regorafenib (pacientes con cáncer colorectal metastásico, tumores del estroma gastrointestinal metastásico, cáncer de células renales metastásico, cáncer hepatocelular). La calidad del trabajo es aceptable y el análisis incluye 5 ensayos clínico de fase II y fase III, uno de los cuales es el ensayo CORRECT en pacientes con CCRm. La incidencia y riesgo de desarrollar SMP es alta en pacientes tratados con regorafenib y varía significativamente según el tipo de tumor. Los RR para todos los grados y grado alto de SMP fueron de 5,4 [3,8-7,8] y 41,99 [5,88-299,93], respectivamente. La incidencia fue mayor en carcinoma renal (71,4% [57,4-82,3]) y menor en CCRm (46,6% [42,3-51,0]).

Asimismo, se incluyó en esta revisión el resumen de un trabajo de Van Cutsem y colaboradores, presentado en la reunión ESMO del año 2015, que reporta los resultados de un estudio fase IIIb prospectivo, abierto y multicéntrico (CONSIGN) cuyo objetivo fue caracterizar la seguridad de regorafenib en una cohorte grande de pacientes con CCRm antes de la autorización de comercialización. Los EAs grados ≥3 más frecuentes asociados a la droga ocurrieron en un 57% de los pacientes y fueron: hipertensión, SMP, fatiga, diarrea e hipofosfatemia. El prerfil de seguridad y la SLP fueron consistentes con los resultados de los ensayos fase III de regorafenib en CCRm.

En la reunión ASCO de este año, se presentaron los resultados de un análisis exploratorio pos-hoc del ensayo CORRECT por el grupo de Grothey y colaboradores, donde se muestra que dentro del grupo de pacientes que recibió regorafebib, aquellos que experimentaron SMP presentaron mejoras en la SVG y SLP, respecto del subgrupo de pacientes que recibieron regorafenib pero no presentaron SMP.

Por otra parte, se consideraron las recomendaciones de las guías de consenso para manejo de pacientes con cáncer colorectal metastásico de la *European Society of Medical Oncology* (ESMO) y del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) y un informe final del *pan Canadian Oncology Drug Review* (pCODR) que incluye evaluación económica.

La guía de consenso ESMO para el manejo de pacientes con cáncer colorectal metastásico del año 2016 (Van Cutsem et al. 2016), recomienda el uso de regorafenib en pacientes pre-tratados con fluoropirimidinas, oxaliplatino, irinotecan, bevacizumab y pacientes con RAS salvaje tratados con anticuerpos contra EGFR (categoría 1B). Asimismo, recomienda un monitoreo cercano y frecuente de la toxicidad.

La guía de NCCN para cáncer de colon (Benson 2017), recomienda Regorafenib como opción de tratamiento para pacientes con CCRm que progresaron a todos los regímenes disponibles (categoría 2A). El panel sumó a regorafenib como línea de tratamiento adicional para pacientes con cáncer colorectal metastásico refractarios a quimioterapia, ya que la droga mostró actividad solamente en pacientes que progresaron a toda terapia estándar. Puede indicarse antes o después de trifluridina/tipiracilo; no hay información acerca del orden más apropiado de estas terapias

Tanto la guía ESMO como la NCCN aclaran que es común comenzar con una dosis menor de regorafenib y escalar, según la tolerabilidad.

Por otra parte, el informe de pCODR, concluyó que regorafenib no es costo-efectivo comparado con el mejor tratamiento de soporte en la población de pacientes considerada ya que al compararlo con placebo y mejor tratamiento de soporte, mostró sólo un muy modesto beneficio en la SLP y la SVG, toxicidad moderada pero no insignificante y una disminución similar en la calidad de vida.

TRIFLURIDINA TIPIRACILO (TAS-102)

La tecnología:

La trifluridina es un antineoplásico análogo del nucleósido timidina, que es incorporado en el ácido deoxirribonucleico (ADN) en las células tumorales luego de su fosforilación por timidina quinasa 1. TAS-102 demostró actividad antitumoral en líneas celulares de cáncer colorectal tanto sensibles como resistentes a 5-FU. La actividad citotóxica de TAS-102 en varios xenoinjertos de tumores humanos se correlaciona con la cantidad de trifluridina incorporada al ADN, confirmando así su mecanismo de acción primario.

El tipiracilo inhibe la degradación de trifluridina por medio de la inhibición de la timidina fosforilasa, incrementando de ese modo la exposición sistémica a trifluridina cuando ambas drogas se administran juntos. La co-administración de tipiracilo resulta en un incremento de 37 veces en la exposición a trifluridina.

		RANDON	MIZADOS FASE II- III		
Referencia	Diseño	Punto Final	Periodo	Ramas	Resultados
Título Randomized trial of TAS- 102 for refractory metastatic colorectal cancer. (RECOURSE Trial) Revista y año N Engl J Med. 2015	N: 800 Población: Pacientes con adenocarcinoma de colon o recto, con al menos dos regímenes previos de quimioterapia estándar, que pudo haber incluido quimioterapia adyuvante si el tumor recurrió dentro de los 6 meses luego de la última administración de esta terapia; que presentaron progresión dentro de los 3 meses de la última terapia, o EAs clínicamente significativos que impedían la readministración de la terapia. Pacientes que recibieron quimioterapia con: fluoropirimidina, oxaliplatino,irinot ecan, bevacizumab, y − para pac KRAS salvaje- cetuximab o panitumumab. Pacientes ≥ 18 años, ECOG o ó 1.	Primario: SVG Secundarios SLP TRO TCE Seguridad	Reclutamiento: 17/06/12 al 08/10/13. Cierre de datos: Luego de 571 eventos de muerte (el análisis se realizó con 574 eventos de muerte)	Experimental: TAS-102 (N=534).Dosis: 35mg/m². Control: Placebo (N=266) Cada ciclo de tratamiento consistió en : administración oral 2 veces por día luego de las comidas de la mañana y la noche, 5 días por semana, con 2 días de descanso, durante 2 semanas, seguido de 14 días de descanso. El régimen se repite cada 4 semanas. Los pacientes de la rama TAS-102 recibieron la droga por una mediana de 6,7 meses (rango 0,1 a 78) y los pacientes de larama placebo lo recibieron por una mediana de 5,7 meses (rango 0,1 a 63,7). Los pacientes de la rama TAS-102 reciebieron un 89% de la dosis planeada durante el curso del	SVG 7,1 (6,5-7,8) vs. 5,3 (4,6-6) meses (95% IC), TAS-102 vs. Placebo. HR=0,68 (95% IC: 0,58-0,81; p<0,001). SLP 2,0 (1,9-2,1) vs. 1,7 (1,7-1,8) meses (95% IC), TAS-102 vs. Placebo. HR=0,48 (95% IC: 0,41-0,57; p<0,001). TRO (%) 1,6 vs 0,4; TAS-102 vs placebo (p=0,29). TCE % (n) 44 (221) vs 16 (42); TAS-102 vs placebo (p<0,001). Seguridad EAs más frecuentes (TAS-102 vs placebo)Nausea: 48% vs 24 %Fatiga: 35% vs 23%Disminución del apetito: 39% vs 29%Diarrea: 32% vs 12%. EAs grado ≥3 (TAS-102 vs placebo). 69% vs 52% -Neutropenia grado≥3 (TAS-102 vs placebo). 38% vs 0% -Leucopenia grado≥3 (TAS-102

-

¹²⁰ Mayer, R.J. et al., 2015. Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer. New England Journal of Medicine, 372(20), pp.1909–1919. Available at: http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1414325.

Diseño: Ensayo de fase III, multinacional, aleatorizado, controlado, doble ciego. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 2:1 para recibir TAS-102 o placebo y estratificados de acuerdo a: - tumor con KRAS salvaje o mutado, -tiempo entre primer diagnóstico de metástasis y aleatorización (<18 vs ≥18 meses), -región geográfica (Japón o EEUU, Europa y Australia).		estudio; y los pacientes del grupo placebo recibieron un 94% de la dosis planeada.	vs placebo): 21% vs 0% Anemia grado≥3(TAS-102 vs placebo): 18% vs 3% Trombocitopenia grado≥3 (TAS-102 vs placebo): 5% vs <1%. Se reportó una muerte relacionada con el tratamiento por skock séptico en la rama TAS-102.

Ohtsu y col¹²¹

Onset of neutropenia as an indicator of treatment response in the phase 3 RECOURSE trial of trifluridine/tipiracil (TAS-102) versus placebo in patients with metastatic colorectal cancer.

Gastrointestinal Cancers Symposium ASCO 2017 Se realizó un análisis pos hoc de los resultados del ensayo RECOURSE para evaluar la correlación entre la aparición de neutropenia (grados 3 y 4) y el beneficio en sobrevida.

Se observó un benefició consistente en la sobrevida en todos los pacientes que recibieron TAS-102 y que experimentaron neutropenia independientemente del ciclo en que ocurrió su aparición, respecto a aquellos que recibieron TAS-102 y no experimentaron neutropenia.

Ciclo de presentación de neutropenia grados ¾	TAS-102/pbo (n)	TAS-102/pbo OS (meses)	HR (IC 95%)
TODOS (RECOURSE)	533/265	7,1/5,3	0,68 (0,58-0,81)
1	75/265	9,7/5,3	0,45 (0,32-0,64)
2	86/215	8,7/6,3	0,56 (0,41-0,78)
≥3	39/48	16,4/10,2	0,36 (0,17-0,75)
ninguno	333/265	5,5/5,3	0,97 (0,81-1,16)

	EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS / EVALUACIONES ECONÓMICAS / GUÍAS
REFERENCIA	CONCLUSIONES
Van Cutsem y col, 122	Tratamiento de la enfermedad metastásica Tercera línea

¹²¹ Disponible en: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.4 suppl.775

Van Cutsem, E. et al., 2016. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*, 0, p.mdw235. Available at: http://annonc.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/annonc/mdw235

ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer Annals of Oncology European Society of Medical Oncology 2016	TAS-102 ha demostrado ser efectivo en pacientes con CCRm refractario, con un beneficio significativo en la sobrevida que es similar a regorafenib, pero con limitada toxicidad. Trifluridina/tipiracilo se recomienda para pacientes previamente tratados con fluoropirimidinas, oxaliplatino, irinotecan, bevacizumab y, en pacientes con RAS salvaje, anticuerpos anti EGFR [1,B].
NCCN Working Group (Benson y col), ¹²³	Evidencia - Ensayo fase III (RECOURSE).
Título NCCN Guidelines version 2.2017 Colon Cancer Revista y año	El panel sumó trifluridina/tipiracilo como tratamiento opcional adicional para pacientes que progresaron a las terapias estándar. Puede indicarse antes o después de regorafenib. No hay evidencia que señale el mejor orden de estas terapias. Los 144 pacientes del ensayo RECOURSE que fueron expuestos previamente a regorafenib obtuvieron un beneficio en SVG con trifluridina/tipiracilo (HR: 0,69, 95%IC 0,45-1,05) similar a los pacientes que no lo habían recibido (HR: 0,69, 95%IC 0,57-0,83). Los EAs más comunes asociados a TAS-102 fueron: neutropenia (38%), leucopenia (21%), neutropenia febril (4%); se registró 1 evento de muerte asociada a la droga.
NCCN.org	Recomendación de categoría 2A
National Comprehensive Cancer Network	- Regorafenib o trifluridina tipiracilo son opciones de tratamiento para pacientes que progresaron a todos los regímenes disponibles.
2017	- Trifluridina/tipiracilo 35mg/m² hasta un máximo de 80mg por dosis (basado en el componente de trifluridina). PO 2 veces por día días 1-5 y 8-12. Repetir cada 28 días.
NICE ¹²⁴ Trifluridine-Tipiracil for previously treated metastatic colorectal cancer 24 de Agosto de 2016	Trifluridina tipiracilo está recomendado como costo efectivo para los recursos del NHS (National Health Service) para el tratamiento de cáncer colorectal metastásico en adultos que han sido tratados previamente con las terapias disponibles incluyendo: quimioterapias basadas en fluoropirimidina, oxaliplatino o irinotecan, agentes anti- factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), o agentes anti- receptor del factor de crecimiento epidermal (EGFR), o en el caso de que estas terapias no sean adecuadas, y sólo cuando la compañía provea la droga con el descuento acordado en el esquema de acceso a pacientes. La evaluación consideró los resultados de los ensayos de Yoshino et al (2012) y RECOURSE, ambos ensayos clínicos doble ciego, aleatorizados y controlados comparando TAS-102 contra placebo (ensayos de fase II y fase III, respectivamente). Los datos de SVG son maduros ya que la mayoría de los pacientes, habían fallecido hacia el final del periodo de seguimiento. El ICER calculado por el grupo revisor de evidencia fue de £49.392 por QALY ganado. Trifluridina tipiracilo representa un tratamiento bien tolerado que puede extender el tiempo de vida por incluso relativamente poco tiempo, a la vez que mantiene una calidad de vida razonable en pacientes que no cuentan con otras opciones en etapas avanzadas de tratamiento.

Conclusión

Existe un único ensayo clínico de fase III publicado a la fecha de esta revisión (Mayer et al. 2015) que compara TAS-102 con placebo en pacientes con CCRm refractario que progresaron luego del tratamiento con las quimioterapias disponibles o cuando estas terapias no fueron adecuadas para los mismos. El ensayo (RECOURSE) fue un ensayo multinacional, aleatorizado, controlado, doble ciego y de fase III. La SVG fue el punto final primario y mostró una mejora significativa con TAS-102 respecto a placebo (5,3 vs 7,1 meses; placebo vs. TAS-102; HR= 0,68, IC 95%: 0,58-0,81; p<0,001). El beneficio en la SVG fue observado en todos los subgrupos pre-especificados, incluso los pacientes pretratados con regorafenib obtuvieron el mismo beneficio que aquellos que no fueron pretratados con esta droga (HR reg previo = 0,69 vs. HR no reg previo = 0,69). Los EAs de grado ≥3 ocurrieron en un 69% de la rama TAS-102 y en un 52% de los pacientes tratados con placebo. Los EAs de grado ≥3 más frecuentes fueron: neutropenia (38%), leucopenia (21%), anemia (18% vs 3%, TAS-102 vs. Placebo).

-

¹²³ Benson, A.B., 2017. Clinical Practice Guidelines in oncology (NCCN Guidelines) Colon Cancer. *NCCN.org National Comprehensive Cancer Network*

¹²⁴ NICE, 2016. Trifluridine – tipiracil acil for previously treated metastatic colorectal cancer. , (August)

Un artículo reciente (Longo-Muñoz et al. 2017¹²⁵) –no incluido en la tabla de resultados- analiza la eficacia y seguridad de TAS-102 en el subgrupo de pacientes españoles del ensayo RECOURSE. Este subgrupo incluyó 112 pacientes (14% del total de pacientes enrolados). La SVG y la SLP fueron mejorados significativamente con TAS-102 en este subgrupo de pacientes al igual que en la población total del estudio. Asimismo, no se identificaron nuevos EAs. La SVG fue de 6,8 vs 4,8 meses, TAS-102 vs placebo; HR= 0,47 (0,28-0,78), p= 0,0032. Mientras que la SLP fue de 2 vs 1,7 meses; HR=0,47 (0,30-0,74), p<0,001, TAS-102 vs placebo. Por otra parte, la incidencia de EAs de grado ≥3 fue de 72,5% vs 56,3%, en las ramas TAS-102 y placebo, respectivamente.

Por otra parte, se incluyó un resúmen presentado en el Gastreointestinal Cancers Symposium de ASCO de este año. El trabajo presentado por Ohtsu y colaboradores es un análisis pos hoc de los resultados del ensayo RECOURSE para evaluar la correlación entre la aparición de neutropenia (grados 3 y 4) y el beneficio en sobrevida en los pacientes tratados con TAS-102. Se observó un benefició consistente en la sobrevida en todos los pacientes que recibieron TAS-102 y que experimentaron neutropenia independientemente del ciclo e que ocurrió su aparición, respecto a aquellos que recibieron TAS-102 y no experimentaron neutropenia.

Asimismo, se consideraron las recomendaciones de las guías de consenso para el manejo de pacientes con cáncer colorectal metastásico de la *European Society of Medical Oncology* (ESMO) y del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), así como también una guía del *National Intitute for Health and Care Excellence (NICE)* del Reino Unido de trifluridina/tipiracilo para el tratamiento de cáncer colorectal metastásico.

La guía de consenso ESMO para el manejo de pacientes con cáncer colorectal metastásico del año 2016 (Van Cutsem et al. 2016), recomienda Trifluridina/tipiracilo como tratamiento de tercera línea para pacientes previamente tratados con fluoropirimidinas, oxaliplatino, irinotecan, bevacizumab y, en pacientes con RAS salvaje, anticuerpos anti EGFR (categoría 1B).

La guía de NCCN para cáncer de colon (Benson 2017), recomienda las drogas regorafenib o trifluridina tipiracilo como opciones de tratamiento para pacientes que progresaron a todos los regímenes disponibles (categoría 2A). Puede indicarse antes o después de regorafenib.

Por otra parte, la guía NICE sobre trifluridina/tipiracilo en cáncer colorectal metastásico (NICE 2016), presenta un análisis de costo-efectividad de la droga y concluye que la misma es costo efectiva bajo la condición de que compañía provea la misma con el descuento acordado en el esquema de acceso a pacientes.

108

Longo-Muñoz, F. et al., 2017. Efficacy of trifluridine and tipiracil (TAS-102) versus placebo, with supportive care, in a randomized, controlled trial of patients with metastatic colorectal cancer from Spain: results of a subgroup analysis of the phase 3 RECOURSE trial. *Clin Transl Oncol*, pp.227–235

Reunión de consenso cáncer de colon metastásico 2017

METODOLOGIA

Se planificó la reunión de consenso con expertos sobre terapias de alto costo en cáncer de colon metastásico en el Instituto Nacional del Cáncer, cuyo objetivo fue plantear los temas de controversia, generar un espacio de discusión y retroalimentación, y lograr un consenso final.

Con esta meta se decidió implementar un proceso Delphi, que es un método que trata de lograr consenso a través de la opinión de expertos. El grupo coordinador del INC diseñó un cuestionario con preguntas de tipo abierto y cerrado sobre las temáticas en cuestión. Luego seleccionó expertos de acuerdo a los siguientes criterios: representantes de diversos puntos geográficos del país; representantes del ámbito público y privado; especialidades médicas diversas, representantes de entidades del Ministerio de Salud: ANMAT, Banco Nacional de Drogas y expertos dedicados a la gestión en salud.

El total elegido de expertos fue de 30, de los cuales 17 (56%) aceptaron participar del proceso. Se planificó una ronda de preguntas electrónica. El grupo coordinador analizó las respuestas anónimas de los expertos, volcando en forma gráfica los resultados cuantitativos y recogiendo los datos cualitativos de sus opiniones.

En la primera ronda constó de 8 preguntas, se plantearon distintos escenarios clínicos para arribar al algoritmo terapéutico. Hubo acuerdo en la mayoría de los puntos planteados.

A los fines de la reunión presencial, se conformó un panel con 16 representantes, 5 de los cuales fueron del interior del país.

La reunión estuvo estructurada de la siguiente manera:

- 1. Introducción explicando la metodología empleada para desarrollar la guía de práctica clínica y consenso Delphi
- 2. Discusión de la evidencia en relación a las drogas de estudio y sus puntos de controversia
- 3. Presentación de los resultados del método Delphi (Los resultados fueron expuestos en gráficos para facilitar el intercambio).
- 4. Conclusiones finales y cierre de la reunión: se llegó a acuerdo en los puntos de controversia planteados y se confeccionó el algoritmo terapéutico propuesto.

EQUIPOS MULTIDISCIPLINARIOS

Los expertos concuerdan que para la clasificación de pacientes con CCRm es fundamental que la evaluación sea realizada por equipos multidisciplinarios que incluyan como mínimo un oncólogo clínico, un cirujano con entrenamiento en resección de metástasis hepáticas y especialista en diagnóstico por imágenes.

Dicha evaluación se aconseja que sea efectuada previo al inicio de cualquier tratamiento, a fines de establecer la estrategia terapéutica apropiada para cada paciente.

En nuestro país no está claramente definida aún la acreditación de cirujano especializado en resección de metástasis hepáticas o cirujano hepato-bilio-pancreático, como tampoco el número de resecciones mínimas anuales que se asocian a menor morbi-mortalidad del

procedimiento. Se mencionó que se encuentra en proceso la creación del Capitulo Argentino de Cirugia HPB para abordar dichas cuestiones.

Sugieren armar grupos de referencia o derivación centralizada de paciente por regiones. El oncólogo debería identificar en su región el cirujano a quien derivar sus pacientes con esta patología a ser evaluado, lo que no implica que sea de la Ciudad de Buenos Aires.

De acuerdo al consenso realizado en el año 2014, hubo acuerdo en utilizar la estratificación de riesgo de ESMO previo al inicio del tratamiento, por lo cual esta clasificación se tomará para la construcción del algoritmo:

Grupo o: Resecable

Grupo 1: Potencialmente resecable.

Grupo 2: No resecable: enfermedad agresiva. Grupo 3: No resecable: asintomático, indolente.

Con respecto a la resecabilidad de las metástasis, se mencionó nuevamente que se trata de una definición técnica. Está directamente relacionada con la localización de las metástasis y su relación con las estructuras del hígado.

En aquellos candidatos a tratamiento quirúrgico, deben agotarse los esfuerzos en lograr Ro siempre que esto fuera posible. A pesar de ello, si accidentalmente no puede ser logrado en el intraoperatorio una cirugía con márgenes negativos, la resección R1 ha demostrado mejores resultados comparados con la resección incompleta dejando enfermedad residual macroscopica (R2) o con aquellos no candidatos a tratamiento quirúrgico.

En el contexto del grupo o, los esquemas de quimioterapia pueden ser perioperatorios (realizando 3 ciclos previos a la cirugía y luego 3 más en el postoperatorio, un total de 6 ciclos (metanálisis de Ciliberto, 2012) o pseudoadyuvantes (en pacientes operados con residuo cero, para el tratamiento de la enfermedad micrometastásica, emulando a la adyuvancia luego del tratamiento primario de la enfermedad). Si bien su rol continua siendo controvertido desde la evidencia, se sugiere la indicación de un esquema basado en oxaliplatino (Capox/Folfox) de acuerdo al consenso del año 2014.

Resumen de ronda Delphi

1. En pacientes con CCRm y enfermedad potencialmente resecable (Grupo 1), ¿cuál es el tratamiento de preferencia teniendo como objetivo la conversión?

Hubo acuerdo en que el tratamiento de elección en esta situación es el doblete de quimioterapia + terapia antiEGFR (seleccionada por el 85% de los participantes) en pacientes sin mutación de RAS.

Como segunda opción, doblete de QT+antiVEGF (38%) de acuerdo a resultados de evidencia indirecta podría tener un rol en algunos pacientes (por ej RAS mutado).

Se mencionó que el esquema FOLFOXIRI+Bevacizumab (seleccionado como opcion en un 15%), es una opcion aceptable de acuerdo a mutación de RAS y RAF. Dada la toxicidad asociada a este esquema, debe efectuarse en pacientes seleccionados, desde el punto de vista del status físico y comorbilidades, asegurando un soporte adecuado de las mismas.

En todos los casos, ante la planificación de una estrategia de conversión, el paciente debe ser re evaluado en el marco de un equipo multidisciplinario cada 3 meses a los fines de efectuar la cirugía de las metástasis.

2. En pacientes con CCRm y enfermedad irresecable, en aquellos candidatos a tratamiento intensivo (Grupo 2), ¿Cuál es su esquema de preferencia en 1ra línea?

Las opciones terapéuticas en esta instancia mas seleccionadas fueron: doblete de quimioterapia asociado tanto a terapia biologica antiEGFR o antiVEGF (77% en ambas opciones).

La elección del esquema puede tener en cuenta la lateralidad del tumor, perfil de toxicidad.

3. Terapia de mantenimiento

Un 69% de los participantes manifestó que utiliza la terapia de mantenimiento en su práctica habitual. Se preguntó además qué criterios de selección utilizan para este tratamiento y las opciones más seleccionadas fueron: pacientes candidatos a un tratamiento intensivo con enfermedad irresecable (Grupo 2) y de acuerdo a la respuesta alcanzada durante la primera línea (respuesta parcial).

Debe ser tomada en cuenta especialmente las preferencias del paciente en esta estrategia terapéutica.

Adicionalmente se planteó la discusión respecto de la correcta definición de Terapia de mantenimiento vs. continuación del esquema inicial de tratamiento. Los expertos no llegaron a un consenso respecto de esta pregunta. Los estudios analizados definen como terapia de mantenimiento al tratamiento que se instaura luego de 6 ciclos de quimioterapia estándar de primera línea que puede coincidir con la toxicidad acumulativa (por ejemplo de Oxaliplatino).

4. En pacientes con CCRm y enfermedad irresecable, en aquellos candidatos a tratamiento NO intensivo (Grupo 3), ¿cuál es su esquema de preferencia en 1 ra línea?

La opción terapéutica mas selaccionada fue doblete de quimioterapia (54%), seguido de agente quimioterápico único asociado a terapia biologica antiVEGF (46%).

Tambien se mencionó en este grupo de pacientes tener en cuenta la lateralidad del tumor al momento de seleccionar la terapia.

5. En pacientes con CCRm, considera el uso con Bevacizumab como continuidad de tratamiento, luego de progresión a un esquema de primera línea que contiene dicho agente?

Un 61% de los participantes afirmo que utiliza este tratamiento mas allá de progresión, seleccionando al paciente de acuerdo a la mutación RAS (RAS mutado), la respuesta inicial observada y tolerancia, además del status físico y comorbilidades del paciente.

Acuerdan, según la evidencia analizada y el impacto en costos de esta estrategia, no sugerir su uso con fuerza de recomendación condicional.

6. En pacientes con CCRm progresados a 2 lineas o mas de tratamiento (con antiVEGF y antiEGFR), ¿cuál es el tratamiento de elección de acuerdo a eficacia y seguridad?

Como primera opción, un 46% seleccionó la reutilización de agentes de quimioterapia segun las terapias previas recibidas (de acuerdo al tiempo transcurrido desde su indicación, respuesta observada y toxicidad residual). En segundo lugar, un 30% seleccionó TAS102 y en tercer lugar con un 23% Regorafenib.

Con respecto a estos dos últimos agentes, se remarcó que se debe tener en cuenta el balance riesgo-beneficio (la elevada toxicidad asociada con un escaso beneficio terapéutico), además del elevado impacto en costos. Por este motivo la recomendación conjunta fue no sugerir su uso (recomendación condicional).

Es de vital importancia la discusión de este punto con el paciente teniendo en cuenta sus valores y preferencias.

Es necesaria la identificación de biomarcadores que permitar seleccionar pacientes respondedores a estar terapias.

RESUMEN DE RECOMENDACIONES

TERAPIA antiEGFR 1RA LINEA

Se recomienda el uso de terapia anti-EGFR en asociación con esquemas infusionales, en pacientes con ECOG o-1, lesiones potencialmente resecables, primario extirpado o potencialmente operable, buen estado general para ser sometido ulteriormente a la resección de las lesiones hepáticas y/o primario y ausencia de mutación en K y N-Ras.

Recomendación Fuerte

Calidad de la evidencia: Alta

Riesgo de sesgo: No serio

La manera de aleatorización y el ocultamiento de la asignación fueron descriptas en seis de los ECA. Otros, donde no fueron adecuadamente descriptos, no presentaron disbalances entre grupos. Todos los ECA son abiertos. Tres de ellos son ciegos para el evaluador. No esta aclarado en algunos ensayos la tasa de pérdida de seguimiento. Algunos ensayos tienen (Heinemann V y col 2014, Venook A p y col 2014) cambios en la población incluida por enmienda debido al conocimiento de los distintos subtipos de la mutaciones de KRAS y NRAS como factor predictivo durante su desarrollo, incluyendo análisis de estos subgrupos de manera posthoc (Schwartzbergy LS y col 2014).

Inconsistencia: No es serio Imprecisión: No es serio Evidencia indirecta:No

Otros:No

TERAPIA DE MANTENIMIENTO CON antiEGFR

De acuerdo a la evidencia analizada, concluimos que es insuficiente para realizar una recomendación sobre la terapia de mantenimiento con antiEGFR, aguardando nuevos resultados de ECA.

TERAPIA antiEGFR 2DA LINEA

Se sugiere el uso de terapia anti-EGFR en asociación con irinotecan u oxaliplatino, en pacientes con ECOG o-1 y ausencia de mutación en K y N-Ras.

Recomendación Condicional

Calidad de la evidencia: Alta

Riesgo de sesgo: No serio

La manera de aleatorización y el ocultamiento de la asignación no fueron descriptas en la mayoría de los ECA, pero no se evidencia disbalances entre grupos. En el estudio SPIRITT, no se pudieron evaluar disbalances. Todos los ECA son abiertos. El estudio SPIRITT es ciego para el evaluador. No está aclarado en algunos ensayos la tasa de pérdida de seguimiento. Del ECA de Cascinu solo se cuenta con el abstract por lo que el riesgo de sesgo o puede evaluarse correctamente.

Inconsistencia: No es serio Imprecisión: No es serio Evidencia indirecta:No

Otros:No

BEVACIZUMAB 1RA LINEA

Se sugiere el uso de bevacizumab asociado a quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino y/o irinotecan como una opción en la primera línea de tratamiento en pacientes con CCRm, enfermedad evaluable e irresecable y ECOG hasta 1 independientemente del estado de RAS, siempre y cuando el paciente no tenga contraindicación para el uso del antiangiogénico.

Recomendación Condicional

Calidad de evidencia Alta

Riesgo de sesgo: No serio

Solamente 2 ensayos (Hurwitz y col 2004, Kabinnavar y col 2005) son ciegos. La manera de aleatorización y el ocultamiento de la asignación fueron descriptas en la mayoría de los ECA. No esta aclarado en algunos ensayos la tasa de pérdida de seguimiento (Kabinnavar y col 2003, Hurwitz y col 2004, Kabinnavar y col 2005, Stathopoulos G y col 2010, Tebbutt N C y col 2010). Un ECA debido a lento reclutamiento tiene bajo número de pacientes reclutados determinando un descenso del poder estadístico.

Algunos ensayos tienen (Heinemann V y col 2014, Venook A p y col 2014) cambios en la población incluida por enmienda debido al conocimiento de los distintos subtipos de la mutaciones de KRAS y NRAS como factor predictivo durante su desarrollo, incluyendo análisis de estos subgrupos de manera posthoc (Schwartzbergy LS y col 2014). El punto final primario fue modificado debido a lento reclutamiento en un ECA (Passardi A y col 2015).

Inconsistencia: No serio Imprecisión: No serio

Evidencia indirecta: No serio

Otros: No

BEVACIZUMAB MANTENIMIENTO

Se sugiere el uso de bevacizumab asociado a fluoropirimidinas en pacientes con CCRm, enfermedad evaluable e irresecable y ECOG hasta 1, que no hayan progresado a una primera línea de quimioterapia y con evidencia de respuesta, independientemente del estado de RAS, siempre y cuando el paciente no tenga contraindicación para el uso del antiangiogénico.

Recomendación Condicional

Calidad de la evidencia Moderada

Riesgo de sesgo: Serio

Todos los ensayos son abiertos. Un solo ECA no aclara si el análisis es sobre la población a tratar. Dos ECA no aclaran la tase de pérdida de seguimiento. La forma de aleatorización y de ocultamiento de la asignación esta aclarada en dos ensayos. En un ECA donde la quimioterapia de inducción fue elegida por investigador, no aclara el momento de aleatorización (Koeberle D y col 2015). En un ECA la fase de quimioterapia de inducción no fue controlada (Simkens L H y col 2015)

Inconsistencia: No serio Imprecisión: No serio Evidencia indirecta: No serio

Otros: No serio

BEVACIZUMAB 2DA LINEA

Se sugiere el uso de bevacizumab asociado a FOLFOX o CapOX en pacientes con CCRm progresados a una primera línea de quimioterapia basada en irinotecan, enfermedad evaluable y ECOG hasta 1, independientemente del estado de RAS, siempre y cuando el paciente no tenga contraindicación para el uso del antiangiogénico.

Recomendación Condicional

Calidad de la evidencia Alta

Riesgo de sesgo: No serio

Dos ECA abiertos que no reportan la forma de aleatorización ni la manera de ocultamiento de la asignación en uno de los ensayos.

Inconsistencia: No serio Imprecisión: No serio Evidencia indirecta: No serio

Otros: No serio

BEVACIZUMAB MAS ALLA DE PROGRESION

No se sugiere el uso de bevacizumab asociado a esquema combinado de quimioterapia en pacientes progresado a una primera línea de quimioterapia combinada con bevacizumab.

Recomendación Condicional

Más alla de los datos surgidos de la evidencia, se ha tomado en consideración para la dirección de la recomendación el alto impacto en costos de esta estrategia.

Calidad de la evidencia Alta

Riesgo de sesgo: No serio

Los ensayos descriptos son abiertos. 2 ensayos no reportan la forma de aleatorización ni la manera de ocultamiento de la asignación.

En uno de los ensayos (Bennouna J y col 2013) la SLP previa al ingreso debía ser mayor a 3 meses y la estratificación de los primeros pacientes fue retrospectiva.

Inconsistencia: No serio Imprecisión: No serio Evidencia indirecta: No serio

Otros: No serio

TRATAMIENTO DE 3RA LINEA REGORAFENIB Y TAS102

No se sugiere el uso de estas terapias en pacientes con cancer colorrectal metastásico, progresados a terapias previas con antiVEGF y antiEGFR (ras wild type).

Recomendación Condicional

Se tomó en consideración para la dirección de la recomendación, el margen estrecho de beneficio en supervivencia con el uso de estas terapias y la toxicidad considerable asociada a las mismas, además del impacto en costos.

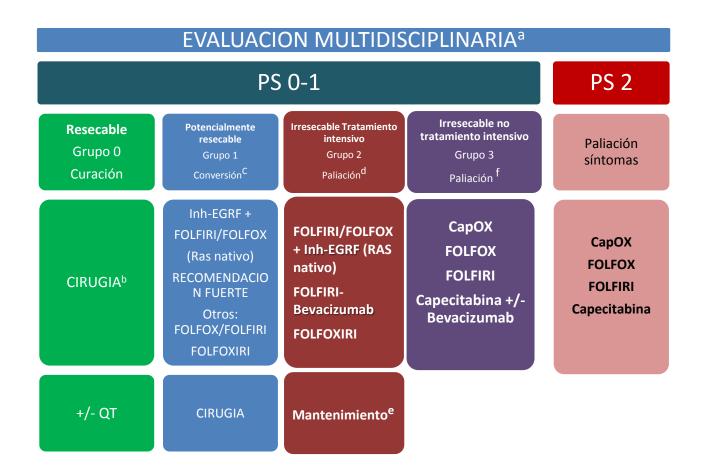
Calidad de la evidencia Alta

Riesgo de sesgo: No es serio. Inconsistencia: No es serio Imprecisión: No es serio

Evidencia indirecta: No es serio

Otros: No

ALGORITMO PROPUESTO CANCER COLORRECTAL METASTASICO



^a La definición de la estrategia de tratamiento debe ser determinada luego de discusión en ateneo multidisciplinario, que incluya un cirujano con experiencia en resección de metástasis hepáticas, un oncólogo clínico y un especialista en imágenes.

Los esquemas de quimioterapia pueden ser perioperatorios (realizando 3 ciclos previos a la cirugía y luego 3 más en el postoperatorio, un total de 6 ciclos- ver metanálisis de Ciliberto, 2012) o pseudoadyuvantes (en pacientes operados con residuo cero, para el tratamiento de la enfermedad micrometastásica, emulando a la adyuvancia luego del tratamiento primario de la enfermedad). El esquema a elección es basado en Oxaliplatino (FOLFOX-CapOX).

La selección del esquema de QT a utilizar fuera de la recomendación fuerte, se debe basar en factores como perfil tóxico, posibilidad de manejo adecuado del mismo, mutacion RAS.

La indicación de FOLFOXIRI + Bevacizumab como terapia de conversión surge de evidencia indirecta

^d Al momento de seleccionar tratamiento sistémico en este contexto (paliación), deben priorizarse valores y preferencias del paciente. Ademas del perfil toxico y la posibilidad de un soporte adecuado, la decisión puede basarse de acuerdo a resultados recientes de eficacia en relación a lateralidad (colon derecho vs colon izquierdo).

^bEn lesiones resecables, hubo acuerdo en que el tratamiento de primera opción debe ser la cirugía. No existe consenso sobre la utilización de QT previa o posterior a la cirugía de las metástasis ni la cantidad de ciclos. La indicación del tratamiento de QT surgirá de la evaluación multidisciplinaria.

C Independientemente del tratamiento seleccionado, se debe reevaluar la resecabilidad luego de 3 meses de tratamiento.

Los esquemas sugeridos tienen un mismo nivel de recomendación basado en evidencia (Fuerza condicional con calidad de evidencia alta).

^e Terapia de mantenimiento: puede ser considerada en pacientes respondedores a una primera linea de QT, teniendo en cuenta sus valores y preferencias y toxicidad residual.

No existe evidencia suficiente para la indicación de antiEGFR en este contexto.

f La definición de subgrupos de ESMO ubica en este grupo 3 a pacientes sin síntomas mayores, ni signos de rápido deterioro clínico con/sin severas co-morbilidades. La baja toxicidad es crucial para mantener el buen estado general del paciente, y la reducción tumoral es menos relevante por no haber rápido crecimiento de la enfermedad. En pacientes con co-morbilidades los anticuerpos monoclonales no estarían indicados, probablemente la elección de una monodroga pueda ser una alternativa. Sólo en el caso de pacientes oligosintomático, sin co-morbilidades podría considerarse el uso de Capecitabina-Bevacizumab por ejemplo, basados en el estudio AVEX o el estudio de Kabbinavar (pacientes no candidatos a Irinotecan).

Al momento de seleccionar tratamiento sistémico en este contexto (paliación), deben priorizarse valores y preferencias del paciente. Ademas del perfil toxico y la posibilidad de un soporte adecuado, la decisión puede basarse de acuerdo a resultados recientes de eficacia en relación a lateralidad (colon derecho vs colon izquierdo).

GLOSARIO

ACV: Accidente Cerebro Vascular.

ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica

c/21d: cada 21 días lo que equivale decir cada 3 semanas.

CTCAE: Common Toxicity Criteria Adverse Events, del NCI (National Cancer Institute) Criterios

Comunes de Toxicidad de Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer Americano.

DX: diagnóstico

EA: Eventos Adversos

EAS: Evento adverso serio.

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado, por sus siglas en inglés RCT (randomized controlled trials)

EBRT: Radioterapia externa (External Beam Radio Therapy)

EV: endovenoso

EGF: Factor de crecimiento epitelial (por su sigla en inglés: Epithelial Growth Factor)

EGFR: Receptor del factor de crecimiento epitelial (VEGFR por su sigla en inglés: Epithelial Growth

Factor)

EMA: European Medicines Agency (organismo regulador europeo)

Enfermedad visceral: patrón metastásico que involucra uno de los siguientes órganos: hígado,

pulmones o cerebro.

ES: Estadísticamente significativo

ETS: Evaluación de Tecnología Sanitaria

FAL: Fosfatasa Alcalina sérica

FDA: Food and Drug Administration (organismo regulador norteamericano).

FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo

FP: Falso Positivo

FX: fracturas

GI: Gastrointestinal

GPT: Aspartato aminotransferasa

HTA: Hipertensión Arterial

IAM: Infarto Agudo de Miocardio

IC 95%: intervalo de confianza 95%

ICC: Insuficiencia Cardíaca congestiva

ICER: incremental cost effectiveness ratio, tasa comparative incremantel de costo-efectividad. Definida

por NICE en 50.000 libras

ILE: Intervalo libre de enfermedad, tiempo transcurrido desde el tratamiento primario de la

enfermedad (cirugía y tratamiento adyuvante) hasta la recaída.

INC: Instituto Nacional del Cancer (Argentina)

ITT: Análisis por intención de tratar

MTS: metástasico

N: número de pacientes.

NICE: National Institute for Clinical Excellence

NNT: número de pacientes necesarios a tratar para prevenir un evento.

ORR: Overall Response Rate = Tasa Global de Respuesta

PE: Progresión de Enfermedad

pRC: respuesta completa patológica

pRP: respuesta parcial patológica

PS: Perfomance Status; Estado Funcional. Ver ECOG

PTES: pacientes

QALY: quality-adjusted life-year. Años de vida ganados ajustados por calidad de vida

QT: Quimioterapia

RC: Respuesta Completa

RP: Respuesta Parcial

RR: riesgo relativo

SCR: screening o tamizaje

SV: sobrevida

SVG: Sobrevida global

SLP: Sobrevida libre de progresión

TEM: tasa estimada media

TRO: Tasa de Respuesta Objetiva (RC + RP), equivalente a ORR: Overal Response Rate

TTO: tratamiento

VEGF: Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF por su sigla en inglés: Vascular Endothelial

Growth Factor)

VEGFR: Receptor del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGFR por su sigla en inglés: Vascular

Endothelial Growth Factor)

ANEXOS

BUSQUEDA BIBLIOGRAFICA

TERMINOS MESH

Bevacizumab: (("bevacizumab"[MeSH Terms] OR "bevacizumab"[All Fields]) AND ("colorectal neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colorectal"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colorectal neoplasms"[All Fields] OR ("colorectal"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "colorectal cancer"[All Fields]))

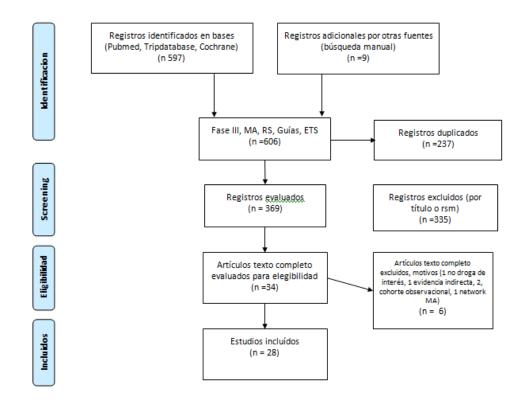
Cetuximab: ("Colorectal Neoplasms"[Mesh] AND "Cetuximab"[Mesh]) OR "64Cu-DOTA-cetuximab"[Supplementary Concept]

Panitumumab: "panitumumab" [Supplementary Concept] AND "Colorectal Neoplasms" [Mesh]

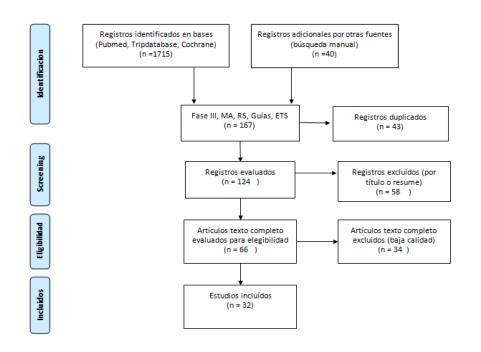
Regorafenib: (("regorafenib"[Supplementary Concept] OR "regorafenib"[All Fields]) AND ("colorectal neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colorectal"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colorectal neoplasms"[All Fields] OR ("colorectal"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "colorectal cancer"[All Fields]))

TAS102: ("trifluridine"[MeSH Terms] OR "trifluridine"[All Fields]) AND tipiracil[All Fields] AND ("colorectal neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colorectal"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colorectal neoplasms"[All Fields] OR ("colorectal"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "colorectal cancer"[All Fields]).

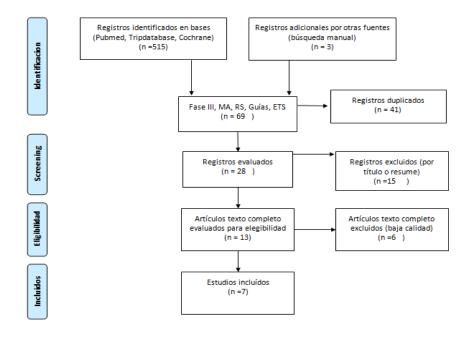
BEVACIZUMAB



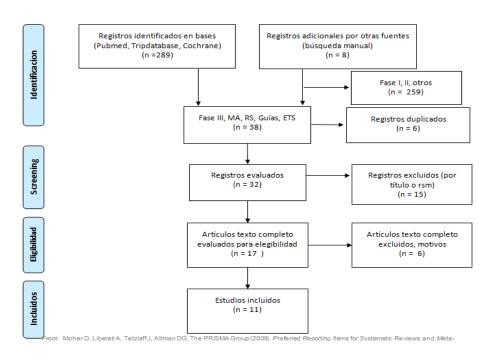
CETUXIMAB



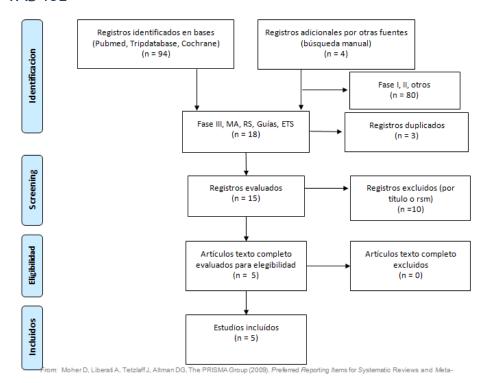
PANITUMUMAB



REGORAFENIB



TAS-102



Escalas de Medición Actividad de la Enfermedad

Cuadro 1: Escala de Karnosfsky¹²⁶

Escala Karnofsky	Definición
100	Normal; sin molestias; sin evidencia de síntomas debidos a la enfermedad
90	Capaz de llevar a cabo una vida normal; mínimos signos o síntomas de la enfermedad
80	Actividad normal con esfuerzo; algunos signos o síntomas de la enfermedad
70	Autocuidado; incapaz de llevar una vida normal o trabajo activo
60	Requiere asistencia ocasional, pero es capaz de llevar adelante la mayoría de los cuidados personales
50	Requiere considerable asistencia y frecuentes cuidados médicos
40	Incapacitado; requiere especial cuidado y asistencia
30	Severamente incapacitado; indicación de hospitalización, aunque la muerte no es inminente
20	Muy enfermo; la hospitalización es necesaria; requerimiento de soporte activo
10	Moribundo
o	Muerto

Cuadro 2: Performance status (PS) según Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)¹²⁷

ECOG Grados (PS)	Definición
0	Actividad normal, capaz de llevar adelante toda la actividad previa a la enfermedad con casi nula restricción (KS 90-100)
1	Restringido en la actividad física extenuante pero ambulatorio y capaz de llevar a cabo trabajos de carácter ligero o sedentario (KS 70-80)
2	Ambulatorio y capaz de todos los auto-cuidados, pero incapaz de llevar a cabo cualquier actividad de trabajo. Fuera de la cama > 50% (KS 50-60)
3	Capaz de autocuidado limitado, confinado a la cama o de una silla > 50% de las horas del día (KS 30 - 40)
4	Completamente incapacitado, no puede llevar a cabo cualquier auto-cuidado, totalmente confinado a la cama o de una silla de ruedas (KS 10-20)

Cuadro 3: Comparación de PS ECOG y Karnofsky¹²⁸

¹²⁶ Yates JW, Chalmer B, McKegney FP. Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status. Cancer. 1980 Apr 15;45(8):2220-4. PMID: 7370963

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am. J. Clin. Oncol. 5 (6): 649–55 PMID: 7165009

¹²⁸ Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. Eur J Cancer. 1996 Jun;32A(7):1135-41. PMID: 8758243

ECOG	Karnofsky
o	100
1	80-90
2	60-70
3	40-50
4	20-30

RECIST 129

Método estándar que se usa para medir el modo en que un paciente con cáncer responde al tratamiento. Permite determinar si los tumores se reducen, permanecen igual o se agrandan. Para poder usar RECIST, debe haber por lo menos un tumor que se pueda medir mediante radiografías, exploraciones por TC o exploraciones por IRM. Los tipos de respuesta que un paciente puede tener son: respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP) enfermedad que avanza (EA) y enfermedad estable (EE).

También se llaman Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos.

Cuadro 4. Respuesta total de todas las posibles combinaciones de respuesta al tumor en lesiones blanco y no blanco, con y sin nuevas lesiones

Lesiones blanco	Lesiones no blanco	Nuevas Iesiones	Respuesta total
Respuesta completa	Respuesta completa	No	Respuesta completa
Respuesta completa	Respuesta incompleta/ enfermedad en progresión	No	Respuesta parcial
Respuesta parcial	No hay progresión de enfermedad	No	Respuesta parcial
Enfermedad estable	No hay progresión de enfermedad	No	Enfermedad estable
Enfermedad en progresión	Cualquiera	Si/No	Progresión de enfermedad
Cualquiera	Progresión de enfermedad	Si/No	Progresión de enfermedad
Cualquiera	Cualquiera	Si	Progresión de enfermedad

Del inglés, Charlson Comorbidity Index (CCI) es un sistema de evaluación de la esperanza de vida a los diez años, dependiendo de la edad en que se evalúa, y de las comorbilidades del sujeto. Además de la edad, consta de 19 ítems, que si están presentes, se ha comprobado que influyen de una forma concreta en la esperanza de vida del sujeto. Inicialmente adaptado para evaluar la sobrevida al año, se adaptó finalmente en su forma definitiva para sobrevida a los 10 años. Se ha utilizado para otros

-

Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J NatlCancerInst 2000 Feb2;92(3):205-16. PMID: 19097774

muchos propósitos, entre ellos al cálculo de costos a causa del padecimiento de alguna enfermedad crónica en enfermos de Atención Primaria. 130 131

CATC AE132

Grado	Características	Tratamiento	
Grado 1- Evento adverso leve.	Paciente asintomático o con síntomas leves.	Observación	
Grado 2- Evento adverso moderado.	Paciente con síntomas moderados. Limitaciones instrumentales de la vida diaria.	Mínimo. Local o no invasivo.	
Grado 3- Evento adverso severo.	Paciente con síntomas severos. Limitaciones instrumentales de la vida diaria.	Internación	
Grado 4- Evento adverso con riesgo de muerte o de discapacidad.	Paciente con riego de muerte o de discapacidad por evento adverso.	Internación urgente.	
Grado 5- Muerte asociada con un evento adverso.	Muerte producida por evento adverso.		

Escalas de valoración de la literatura según tipo de estudio

1) Metanálisis y Revisiones sistemáticas: Se utiliza las listas de verificación de apreciación crítica de los MA y RS de SIGN 50. 133

2) Ensayos clínicos

La valoración del diseño y ejecución del estudio (evaluación del riesgo de sesgo) la realizamos según **GRADE**¹³⁴ teniendo en cuenta los siguientes puntos: A- Método de generación de la secuencia de aleatorización inapropiado; B- Ausencia de ocultamiento de la secuencia de aleatorización; C- Enmascaramiento inadecuado de las intervenciones; D- Pérdida importante de seguimiento; E- Ausencia de análisis por intención de tratar; F- Descripción selectiva de desenlaces de interés.

3) Guías de Prácticas clínicas

El **AGRE**E II es una herramienta genérica diseñada principalmente para ayudar a productores y usuarios de guías de práctica clínica, en la evaluación de la calidad metodológica de éstas¹³⁵. Evalúa tanto la calidad de la información aportada en el documento como la calidad de algunos aspectos de las recomendaciones. Ofrece una valoración de la validez de una guía, es decir, la probabilidad de que la quía logre los resultados esperados.

¹³⁰ Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis 1987; 40(5): 373-383. PMID: 3558716

¹³¹ Charlson ME, Charlson RE, Paterson JC, et al.: The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primare care patients. J ClinEpidemiol 2008; 61(12): 1234-1240. PMID: 18619805

Disponible en: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf

¹³³ SIGN 50. A guideline developer's handbook.2013. Disponible en: http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/annexc.html [Agosto 2013]

Guyatt, Gordon H. et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias) Journal of Clinical Epidemiology, Volume 64, Issue 4, 407 – 415

¹³⁵ The AGREE Collaboration. AGREE Instrument Spanish version, <u>www.agreecollaboration.org</u>

No valora el impacto de una guía sobre los resultados en los pacientes. El instrumento comprende 23 ítems agrupados en 6 dominios Cada dominio intenta abarcar una dimensión diferenciada de la calidad de la guía

Alcance y objetivo (ítems 1-3) se refiere al propósito general de la guía, a las preguntas clínicas específicas y a la población diana de pacientes.

Participación de los implicados (ítems 4-7) se refiere al grado en el que la guía representa los puntos de vista de los usuarios a los que está destinada.

Rigor en la elaboración (ítems 8-14) hace referencia al proceso utilizado para reunir y sintetizar la evidencia, los métodos para formular las recomendaciones y para actualizarlas.

Claridad y presentación (ítems 15-18) se ocupa del lenguaje y del formato de la guía.

Aplicabilidad (ítems 19-21) hace referencia a las posibles implicaciones de la aplicación de la guía en aspectos organizativos, de comportamiento y de costes.

Independencia editorial (ítems 22-23) tiene que ver con la independencia de las recomendaciones y el reconocimiento de los posibles conflictos de intereses por parte del grupo de desarrollo de la guía.

Descripción del grado de recomendación.	Beneficio vs riesgo y carga.	Calidad metodológica de la evidencia.	Implicaciones.
1A/Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta.	El beneficio es superior al riesgo y a la carga y viceversa.	ECAs sin limitaciones; importante o abrumadora evidencia proveniente de estudios observacionales.	Recomendación fuerte. Aplicable a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias sin limitaciones.
1B/Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada.	El beneficio es superior al riesgo y a la carga y viceversa.	ECAs con importantes limitaciones (resultados inconsistentes o imprecisos, debilidades metodológicas, evidencia indirecta) o evidencia fuerte de estudios observacionales.	Recomendación fuerte. Aplicable a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias sin limitaciones.
1C/Recomendación fuerte, calidad de la evidencia baja o muy baja.	El beneficio es superior al riesgo y a la carga y viceversa.	Estudios observaciones o series de casos.	Fuerte recomendación, pero puede cambiar cuando esté disponible evidencia de mayor calidad.
2A/Recomendación condicional, calidad de la evidencia alta	El beneficio está casi equilibrado con el riesgo y la carga.	ECAs sin limitaciones importantes o abrumadora evidencia proveniente de estudios observacionales	Recomendación débil. La mejor acción dependerá de las circunstancias del paciente o de valores sociales.
2B/ Recomendación condicional, calidad de la evidencia moderada	El beneficio está casi equilibrado con el riesgo y la carga.	ECAs con importantes limitaciones (resultados inconsistentes o imprecisos, debilidades metodológicas, evidencia indirecta) o evidencia fuerte de estudios observacionales.	Recomendación débil. La mejor acción dependerá de las circunstancias del paciente o de valores sociales.
2C/Recomendación condicional, calidad de la evidencia baja o muy baja.	Incertidumbre en la estimación de beneficio, riesgo y barreras, beneficio riesgo y barreras pueden estar estrechamente equilibrados	Estudios observaciones o series de casos.	Recomendación muy débil. Otras alternativas pueden ser igualmente razonables.

Instituto Nacional del Cáncer

Av. Julio A. Roca 781 10º piso Ciudad Autónoma de Buenos Aires www.salud.gob.ar/inc

INC responde: 0800 333 3586



