Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

Subsecretaría de Salud Pública
División de Planificación Sanitaria
Departamento Evaluación de tecnologías Sanitarias
y Salud Basada en Evidencia

# INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE

**Condición de Salud:** Cáncer Colorectal

**Tecnología Sanitaria Evaluada:** Bevacizumab, cetuximab y panitumumab

Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo. Ley Nº 20.850. "Ley Ricarte Soto".

Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Cáncer Colorectal. Santiago, MINSAL 2017.
Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de diseminación y capacitación. Prohibida su venta.
Fecha 1ª Edición: 2017

# ÍNDICE

CÁNCER COLORECTAL ..... 4
1. SOLICITUD ..... 4
2. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA ..... 4
3. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS ..... 4
4. RESUMEN EJECUTIVO ..... 5
5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD ..... 8
6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES ..... 10
7. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS ..... 11
8. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO ..... 13
9. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS ..... 15
10. ANÁLISIS ECONÓMICO ..... 37
Acuerdos de riesgo compartido ..... 41
Precio Máximo Industrial ..... 42
Impacto Presupuestario ..... 43
11 IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES ..... 45
12 REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES ..... 46
13. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN ..... 48
14. CONCLUSIÓN ..... 49
REFERENCIAS ..... 50
ANEXO 1. Seguridad de bevacizumab ..... 57
ANEXO 2. Seguridad de cetuximab ..... 74
ANEXO 3. Seguridad de panitumumab ..... 77

# CÁNCER COLORECTAL

## 1. SOLICITUD

Evaluación de tratamiento farmacológico con bevacizumab, cetuximab y panitumumab para el Cáncer Colorectal.

## 2. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA

Cáncer Colorectal

## 3. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS

Bevacizumab, cetuximab y panitumumab

## 4. RESUMEN EJECUTIVO

El Cáncer Colorectal (CCR) es el tercer cáncer más común y el tercero como causa de muerte por cáncer en hombres y mujeres (en Chile es el segundo). La etiología de este cáncer es multifactorial, contando con una predisposición genética, además de una serie de factores que aumentarían el riesgo. Los síntomas más importantes del CCR son cambios en el hábito intestinal, sangrado rectal de corta duración (rectorragia) y sangre mezclada con las deposiciones (hematoquezia). En cuanto a la sobrevida, a 5 años el 90% de los pacientes en etapa temprana sobrevive, mientras que solo un 11% lo hace cuando el CCR es metastásico (CCRm).

El oncogén viral (RAS) es una familia de genes que se encuentra comúnmente mutado en pacientes con CCR. Por otro lado, la existencia de receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en este tipo de pacientes es frecuente en los CCR (aproximadamente un 70-75% de los casos), lo que es fundamental para los tratamientos que se unen a este receptor.

En este informe se evalúan los siguientes tratamientos:

- Bevacizumab para el tratamiento de pacientes con CCRm refractarios a tratamientos de 1ª línea distintos a fluoropirimidinas (tratamiento en 1ª línea supera la disponibilidad del fondo).
- Cetuximab para el tratamiento de pacientes con CCRm con RAS no mutado y con EGFR positivo en 1ª línea de tratamiento, y refractarios al tratamiento de 1ª línea con oxiplatino, irinotecán o fluoropirimidinas.
- Panitumumab para el tratamiento de pacientes con CCRm con RAS no mutado y con EGFR positivo refractarios al tratamiento con oxiplatino, irinotecán o fluoropirimidinas.

### Eficacia de los tratamientos

En cuanto a la eficacia de los tratamientos:

<u>Cetuximab 1ª línea</u>

- El uso de cetuximab no disminuye la mortalidad
- El uso de cetuximab aumenta el riesgo de efectos adversos serios

<u>Cetuximab 2ª línea</u>

- La adición de cetuximab a la quimioterapia podría disminuir la mortalidad, pero la certeza de la evidencia es baja.
- La adición de cetuximab podría aumentar los efectos adversos serios, pero la certeza de la evidencia es baja.

<u>Panitumumab 1ª línea</u>

- No está claro si panitumumab disminuye la mortalidad porque la certeza de la evidencia es muy baja.
- El uso de panitumumab aumenta el riesgo de efectos adversos serios.

<u>Panitumumab 2ª línea</u>

- La adición de panitumumab a la quimioterapia probablemente no disminuye la mortalidad.
- La adición de panitumumab aumenta el riesgo de eventos adversos serios.

Bevacizumab 2ª línea

- No está claro si la adición de bevacizumab tiene un efecto sobre la mortalidad ni sobre los efectos adversos grado 3 ó más porque la certeza de la evidencia es muy baja.

## Análisis Económico

Se revisaron 8 evaluaciones económicas realizadas en Reino Unido, Canadá, Bélgica y Holanda que estudiaron el tratamiento de bevacizumab en 2ª línea, cetuximab en 1ª y 2ª línea, y panitumumab en 2ª línea para el tratamiento del CCRm.

En general, los estudios muestran un beneficio de bevacizumab, pero que es acompañado de un incremento sustancial de los costos. Por otro lado, algunos estudios se muestran favorables a la inclusión de cetuximab para el tratamiento de CCRm, mientras que panitumumab sería más costo-efectivo que cetuximab.

Las agencias internacionales revisadas muestran resultados divergentes en cuanto a bevacizumab (Inglaterra no recomienda su uso, mientras que Colombia lo condiciona a un umbral bastante elevado). En el caso de cetuximab, también se encuentran divergencias, ya que Inglaterra no recomienda su uso en primera línea, y Canadá sí. Además, Inglaterra condiciona la recomendación de cetuximab en segunda línea a la existencia de descuentos por parte de laboratorios. Por último, panitumumab no es recomendado como terapia de primera línea por Inglaterra, no obstante, señala que es posible de recomendar en segunda línea si existen descuentos en cuanto al precio.

El costo que estos tratamientos tendrían en 2018 sería de MM$5.365 (bevacizumab en 2ª línea), MM$32.244 (cetuximab en 1ª línea), MM$4.478 (cetuximab en 2ª línea), y MM$2.600 (panitumumab en 2ª línea).

## Implementación y efectos en las redes asistenciales

Se concluye que existe red de atención para dar respuesta a este problema de salud, pero con limitaciones en el apoyo diagnóstico. Se requiere apoyo financiero para compra de exámenes o instalación técnica, principalmente relacionada a la disponibilidad de marcadores tumorales para identificar el EGFR y la mutación RAS.

**Cuadro resumen cumplimiento etapas de evaluación**

| Problema de Salud | Tratamiento solicitado | ¿Fue evaluado? | Favorable / No favorable | Etapa en que se excluye | Observaciones |
|---|---|---|---|---|---|
| Cáncer Colorrectal | Bevacizumab<br>1ª línea | No | No Favorable | Análisis de criterios de ingreso | Supera la disponibilidad del fondo |
| Cáncer Colorrectal | Bevacizumab 2ª línea de tratamiento | Si | Favorable | No se excluye | |
| Cáncer Colorrectal | Cetuximab<br>1ª línea | Si | No Favorable | Impacto presupuestario | Supera la disponibilidad del fondo. |
| Cáncer Colorrectal | Cetuximab<br>2ª línea de tratamiento | Si | Favorable | No se excluye | |
| Cáncer Colorrectal | Panitumumab<br>1ª línea | Si | No Favorable | Evidencia de eficacia y efectividad | Certeza en la evidencia muy baja |
| Cáncer Colorrectal | Panitumumab<br>2ª línea de tratamiento | Si | Favorable | No se excluye | |

## 5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

El Cáncer Colorectal (CCR) es un tumor maligno que se origina dentro de las paredes del intestino grueso. Es el tercer cáncer más común y el tercero también como causa de muerte por cáncer en hombres, y mujeres en Estados Unidos en el 2010 (1). El CCR afecta principalmente regiones industrializadas, ocupando el tercer lugar en incidencia en hombres (10% del total de cánceres) y el segundo en mujeres (9,4% del total de cánceres) (2).

La mayoría de los CCR son esporádicos (90%), sin ningún antecedente familiar ni personal conocido. Sin embargo, existe una pequeña proporción de casos (15-20%) en los que existe un componente hereditario asociado, todavía no bien establecido. Pero la etiología del CCR es multifactorial y aparte de la predisposición genética, existen una serie de factores que aumentan el riesgo de su desarrollo, los cuales en su mayoría están relacionados con la alimentación, nutrición y actividad física (2).

En su mayoría el CCR es asintomático o con síntomas inespecíficos. El 1,5% de todos los pacientes con CCR tienen menos de 45 años de edad, mientras que el 85% sobre 60 años. El sangrado rectal es comúnmente experimentado por la población general, no obstante, la mitad de las personas no consultan. Los síntomas más importantes del cáncer de colon son cambios en el hábito intestinal, sangrado rectal de corta duración (rectorragia) y sangre mezclada con las deposiciones (hematoquezia) (2). Por otro lado, el comportamiento general del cáncer de recto es más agresivo que el de colon, evolucionando con recurrencia local en hasta el 15% de los casos y recurrencia sistémica en cifras que llegan al 50% (2).

Cuando el CCR se detecta en una etapa temprana y localizado, la sobrevida a 5 años es del 90%. Sin embargo, sólo el 40% de los CCR son diagnosticados en esta etapa. Para los pacientes con metástasis la sobrevida a los 5 años es de aproximadamente 11% (3).

En Chile el 2010, el CCR alcanzo al 5,9% del total de las muertes por cáncer, siendo la segunda causa de muerte por cáncer después del cáncer gástrico. La tasa de mortalidad ajustada por cáncer de colon ha aumentado en 0,8 puntos en la última década (5,9 a 6,7 por 100 mil habitantes). También el cáncer de recto ha aumentado en 0,2 puntos (1,7 a 1,9 por 100 mil habitantes) para el periodo 2000-2010, sin diferencias importantes por sexo (2). En cuanto a la incidencia acumulada a 5 años en CCR en Chile al 2012, según cifras de GLOBOCAN, ésta corresponde a 63.8 casos por cada 100.000 personas equivalentes a 8.737 casos de CCR (4). Por otra parte, de acuerdo a la demanda potencial determinada en el Estudio de Verificación de Costos del Ministerio de Salud del año 2015, ésta se estima en 1.868 personas para nuestro país (5).

**Diagnóstico e identificación de subgrupos**

El oncogén viral (RAS) es una familia de genes, incluyendo RAS y las ANR que se encuentra a menudo mutado en el CCR. Cuando un tumor es de tipo gen RAS no mutado, los pacientes obtienen mayor beneficio a partir de la terapia con anticuerpos monoclonales, la que es una estrategia común de segunda línea para este tipo de pacientes (1).

En el Reino Unido, al año 2014, cerca de 34.000 personas han sido diagnosticadas con CCR. De ellas, el 25% poseen metástasis, y 53% poseen el tipo gen RAS no mutado. De acuerdo a lo anterior y según estimaciones definidas por la *National Institute for Health an Care Excellence* (NICE), unos 2.700 adultos con CCR metastásico (CCRm) del tipo gen RAS no mutado, serían candidatos al tratamiento con anticuerpos monoclonales, específicamente con cetuximab y panitumumab (6).

Por otro lado, la existencia de receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en este tipo de pacientes también es un elemento importante a la hora de evaluar la elegibilidad de estos tratamientos. La expresión de EGFR es frecuente en los CCR (aproximadamente un 70-75% de los casos) (7). Su existencia es fundamental para permitir el mecanismo de acción, en particular de cetuximab y panitumumab.

## 6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES

### Quimioterapia

El uso de quimioterapias con irinotecán, oxiplatino o fluoropirimidinas (FOLFOX, FOLFIRI y XELOX) se utilizan como primera línea del tratamiento del CCRm.

### Cirugía

Después de una evaluación pertinente, es posible que los pacientes con CCRm sean elegibles para resección, siempre y cuando su metástasis se encuentre confinada únicamente en el hígado (8).

### Radioterapia

Similar al caso anterior, pacientes con metástasis hepática son elegibles para recibir radioterapia, con el objetivo de reducir el tamaño de las lesiones. Sin embargo, su efectividad en la sobrevida no ha sido completamente evaluada.

## 7. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

Los tratamientos evaluados en este informe (bevacizumab, cetuximab y panitumumab) son anticuerpos monoclonales humanizado producido por tecnología del ADN recombinante. El mecanismo de acción de bevacizumab consiste en la unión al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), mientras que el panitumumab y cetuximab se unen al EGFR. Mediante esta inhibición, se produciría una detención del crecimiento de los tumores.

**Bevacizumab**

Registro e Indicación

Bevacizumab cuenta con registro en el Instituto de Salud Pública (ISP) e indicación para la condición evaluada (CCRm en primera línea, o refractario a irinotecán u oxiplatino).

Presentaciones

Solución para infusión 100 mg/4mL

Solución para infusión 400 mg/16mL

Laboratorio

Avastin® de Laboratorio Roche

Posología

5 mg/kg a 10 mg/kg, una vez cada 2 semanas o de 7,5 mg/kg ó 15 mg/kg de peso corporal una vez cada 3 semanas, en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas (FOLFOX, FOLFIRO o XELOX). Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable (9).

**Cetuximab**

Registro e Indicación

Cetuximab cuenta con registro en ISP ((B-2350/13 y B-2018/13) e indicación para la condición evaluada (CCRm con expresión de EGFR y con RAS no mutado en primera línea, o refractario a fluoropirimidinas, irinotecán u oxiplatino).

Presentaciones

Solución para infusión 100 mg/20 mL

Solución para infusión 500 mg/100 mL

Laboratorio

Erbitux® de Laboratorio Merck

Posología

Dosis inicial de 400 mg/m$^2$, y dosis de mantención de 250 mg/m2 de superficie, una vez por semana. Dependiendo del tipo de paciente se aplica de acuerdo a lo siguiente:

- Primera línea de tratamiento: Se utiliza en conjunto a FOLFOX o irinotecán.
- Pacientes refractarios a oxiplatino o irinotecán: Se utiliza cetuximab como monoterapia
- Pacientes refractarios a quimioterapias que no sean oxiplatino o irinotecán: Se utiliza cetuximab en combinación a irinotecán.

**Panitumumab**

Registro e Indicación

Panitumumab cuenta con registro en ISP (B-2200/16) e indicación para la condición evaluada (CCRm con expresión de EGFR y con RAS no mutado en primera línea, o refractarios a oxiplatino, irinotecán o fluoropirimidinas).

Presentaciones

Solución para infusión 100 mg/5 mL

Solución para infusión 400 mg/20 mL

Laboratorio

Vectibix® de Laboratorio Tecnofarma

Posología

Se utilizan 6 mg/kg de peso corporal, una vez cada 2 semanas. De acuerdo al tipo de pacientes se utilizará lo siguiente:

- Primera línea de tratamiento: se aplica en conjunto a FOLFOX o FOLFIRI.
- Pacientes refractarios a oxiplatino o irinotecán: se utiliza panitumumab como monoterapia
- Pacientes refractarios a fluoropirimidinas que no sea FOLFIRI (FOLFOX O XELOX): Se utiliza panitumumab en combinación a FOLFIRI.

## 8. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO

**Pertinencia de la indicación**

- Bevacizumab se encuentra registrado e indicado en el ISP para el tratamiento del cáncer colorectal metastásico.
- Cetuximab se encuentra registrado e indicado en el ISP para el tratamiento del cáncer colorectal metastásico.
- Panitumumab se encuentra registrado e indicado en el ISP para el tratamiento del cáncer colorectal metastásico.

De acuerdo a esto, bevacizumab, cetuximab y panitumumab cumplen con el criterio de pertinencia de la indicación.

**Seguridad**

No se encontraron alertas sanitarias que hayan sido reportadas después de la comercialización de las tecnologías en agencias regulatorias internacionales, y que hayan implicado el retiro de estos tratamientos del mercado.

Con fecha 23 de febrero de 2017, el ISP notificó por correo electrónico que el tratamiento con bevacizumab ha notificado eventos adversos de endoftalmitis infecciosa, uveítis y vitreitis. También, se reportan casos fatales de fascitis necrosante a nivel mundial, lo que ha recomendado que se suspenda la terapia tan pronto como la fascitis necrosante sea diagnosticada. Además, la FDA ha reportado advertencias relacionadas a perforaciones gastrointestinales, complicaciones de heridas quirúrgicas y hemorragias. En el caso de panitumumab, el ISP ha notificado casos raros de enfermedad de Steven Johnson y necrolisis tóxica epidermal con el uso de este tratamiento. Además, la FDA ha reportado ocurrencia de toxicidad dermatológica. Por último, en los 3 tratamientos el ISP ha notificado que podría reactivarse el virus de la hepatitis B.

Por otro lado, la FDA ha reportado eventos de paro cardiorespiratorio y muerte asociados al uso de cetuximab.

A pesar de esto, bevacizumab, cetuximab y panitumumab cumplen con el criterio de seguridad.

El perfil de seguridad para cada tratamiento evaluado se adjunta en el Anexo de Seguridad, el cual es extraído de la información reportada en la ficha técnica de la EMA, que se actualiza con los reportes de reacciones adversas observadas luego de la comercialización del medicamento.

Con fecha 22 de noviembre, a través de Ordinario N°2062, el Instituto de Salud Pública emitió Informe Técnico N°41 sobre seguridad de los tratamientos posibles de incorporar en el Sistema de

Protección Financiera establecido por la ley Ricarte Soto. Analizado dicho informe, se mantienen las conclusiones señaladas precedentemente.

**Umbral**

Utilizando el precio obtenido de IMS para bevacizumab ($265.847 por vial de 100 mg/4mL), se utilizó como posología 5 mg/kg cada 2 semanas hasta progresión de la enfermedad o toxicidad aceptable. Con esto, el costo de un paciente promedio al año es de $41.472.132, lo que supera el umbral de alto costo.

Usando el precio obtenido de Kairos Chile para cetuximab ($220.500 por vial de 100 mg/20mL), se utilizó como posología 400 mg/m2 de superficie corporal, una vez por semana. Con esto, el costo de un paciente promedio al año es de $80.262.000, lo que supera el umbral de alto costo.

Usando el precio obtenido de Kairos Chile para panitumumab ($539.885 por ampolla de 100 mg/5mL), se utilizó como posología 6 mg/kg cada 2 semanas. Con esto, el costo de un paciente promedio al año es de $70.185.050, lo que supera el umbral de alto costo.

De acuerdo a esto, bevacizumab, cetuximab y panitumumab cumplen con el criterio de umbral.

**Disponibilidad del Fondo**

Para efectos del cálculo de este criterio de ingreso, la disponibilidad del fondo se estimó al alza con un fondo disponible calculado de $13.000 MM de pesos, con el fin de evitar declarar como no evaluables intervenciones en las que posteriormente pudiera constatarse un impacto presupuestario inferior a lo disponible. Lo anterior, en espera de la holgura presupuestaria informada por la Dirección de Presupuestos del Ministerio de Hacienda.

Bevacizumab y panitumumab cumplen con este criterio en pacientes que reciben terapia de 2ª línea, ya que no sobrepasan la disponibilidad del fondo. Sin embargo, para pacientes en 1ª línea de tratamiento con bevacizumab, la estimación de impacto presupuestario sobrepasa la disponibilidad del fondo. Cetuximab cumple con este criterio para pacientes que reciben terapia en 1ª y 2ª línea. El impacto presupuestario de los tratamientos incluidos en esta evaluación es analizado en más detalle en la sección Análisis Económico de este informe.

## 9. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS

Se evaluó la eficacia de Cetuximab, Panitumumab y Bevacizumab en pacientes con Cáncer Colorectal.

**Resultados de la búsqueda de evidencia**

En el tratamiento del cáncer de colon y recto el pilar fundamental en intención curativa es la resección completa, la cual, asociada o no a quimioterapia (o radioterapia en el caso de recto) según el riesgo estimado de recurrencia, logra muy buenos resultados a largo plazo.

Si bien en enfermedad localizada hay diferencias en el manejo de los tumores de colon y recto, sobretodo del punto de vista local, para efectos de tratamiento de la enfermedad metastásica, presente al momento del diagnóstico en hasta 25% de los pacientes, se consideran como una sola entidad ("cáncer colorrectal", CCR).

Hoy en día los pacientes con CCR metastásico logran buenos resultados con el tratamiento de su enfermedad, mejorando su sobrevida y calidad de vida. Se dividen, conceptualmente, en tres grupos: enfermedad resecable, potencialmente resecable (donde es recomendable neoadyuvancia con terapia sistémica para lograr R0), y enfermedad irresecable. Para los dos primeros grupos el tratamiento se puede intentar la curación, logrando R0 y con tratamiento sistémico agregado, pero para el último grupo la intención tratamiento es eminentemente paliativa.

Del punto de vista de la terapia sistémica en CCR avanzado, tradicionalmente se basaba en quimioterapia citotóxica que incluía fluoropirimidinas (5 Fluorouracilo o capecitabina) con o sin la adición de irinotecan u oxaliplatino. Sin embargo, durante las últimas décadas se han incorporado nuevos fármacos de terapia biológica o molecularmente dirigida (anticuerpos monoclonales o bien moléculas pequeñas).

Cetuximab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra EGFR; al igual que en el caso de panitumumab, se acepta que su actividad es clínicamente relevante en pacientes sin mutaciones de RAS, una proteína ubicada río abajo en la vía de señalización de EGFR. Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado antiangiogénico, dirigido contra VEGF-A. Disminuye sus niveles circulantes, impidiendo que actúe como ligando de su receptor. El presente resumen compara cetuximab más quimioterapia versus quimioterapia sola para el tratamiento de primera línea, en pacientes con RAS no mutado; la adición de cetuximab a la quimioterapia, en comparación con solo quimioterapia en el tratamiento de segunda línea; añadir panitumumab a la quimioterapia comparado con quimioterapia sola, para la primera línea de tratamiento; añadir panitumumab a la quimioterapia comparado con quimioterapia sola, para la segunda línea de tratamiento; adición de bevacizumab a la segunda línea de quimioterapia, en pacientes con cáncer colorrectal avanzado, irresecable, no tratado previamente con bevacizumab.

Se presenta primeramente tablas resumen con las características de la evidencia encontrada.

Cetuximab 1ª línea

**Tabla 1 Tabla de características de resultados, Cetuximab 1a línea**

| | |
|---|---|
| Cuál es la evidencia Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo. | Encontramos 26 revisiones sistemáticas (10), (11), (12), (13), (14), (15), (16), (17), (18), (19), (20), (21) (22), (23),(24), (25), (26) (27), (28), (29), (30), (31), (32), (3), (33), (34) ,que incluyen ocho ensayos controlados aleatorizado que responden a la pregunta (35), (36),(37),(38),(39),(40),(41),(42).<br>No fueron considerados aquellos ensayos que no presentaran la información sobre el efecto en pacientes sin mutación de RAS (41),(42). |
| Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios* | Todos los estudios incluyeron adultos con adenocarcinoma de colon o recto avanzado o metastásico, al menos una lesión medible, adecuada función de órganos y estado funcional de la ECOG 0-1(37),(39) o bien 0-2 (35),(36),(38),(40).<br>Otras características relevantes acerca de los pacientes de cada estudio fueron:<br>a. Expresión de EGFR; Excluyeron uso previo de terapia anti EGFR (35).<br>b. Se permitía tratamiento adyuvante previo pero que no incluyera Oxaliplatino y que hubiese terminado al menos 6 meses antes del estudio. La enfermedad debía ser irresecable; Excluyeron MT cerebrales (36).<br>c. Tejido disponible para análisis de EGFR (37)<br>d. Expresión de EGFR por inmunohistoquímica; Excluyeron uso previo de anti EGFR o de quimioterapia para enfermedad metastásica, y asimismo tratamiento adyuvante durante los últimos 6 meses antes del estudio (38).<br>e. Tumor primario resecado, y metástasis hepáticas sincrónicas irresecables, sin enfermedad extrahepática. Debían tener expresión de EGFR y expectativa de vida de al menos 3 meses (39).<br>f. Enfermedad metastásica inoperable; No podían haber recibido tratamiento para enfermedad metastásica, tener metástasis cerebrales o haber estado expuestos a oxaliplatino (40). |
| Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios* | Intervención: Cetuximab 400 mg/m2 IV dosis inicial y luego 250 mg/m2 IV por semana, más quimioterapia FOLFOX (Oxaliplatino, 5 Fluorouracilo bolo e infusión, Leucovorina) (35), FLOX (Oxaliplatino, 5 Fluorouracilo bolo, Leucovorina) (36), o FOLFIRI (Irinotecan, 5 Fluorouracilo bolo e infusión, Leucovorina) (38); En 2 estudios la quimioterapia podía ser FOLFOX o FOLFIRI (37),(39), y en un estudio FOLFOX o CapeOx (40).<br>Comparación: Quimioterapia sola, sin cetuximab. |

| | |
|---|---|
| Qué tipo de desenlaces midieron | Desenlaces primarios: Respuesta objetiva (35), sobrevida libre de progresión (36),(38) sobrevida global (37), porcentaje de pacientes que lograron conversión para resección de metástasis hepáticas (39). Un estudio fue de no inferioridad, evaluando como desenlace primario la sobrevida global (40).<br>Desenlaces secundarios: Respuesta objetiva (36),(37),(38),(39) sobrevida libre de progresión (35),(37) sobrevida global (35),(36),(38),(39) seguridad/toxicidad (35),(36),(37),(38),(40) resección R0 (36), duración de la respuesta (37), falla de la estrategia de tratamiento (39), calidad de vida (40). |
| Fuente de financiamiento | Merck (35), Merck-Serono (Alemania), Sanofi-aventis (Noruega), Norwegian cancer society, Swedish cancer society [28], No reportado (37), Merck (38), Proyectos del ministerio de salud de China (39), Cancer research UK (40) |

Cetuximab 2ª línea

**Tabla 2 Tabla de características de resultados, Cetuximab 2a línea**

| | |
|---|---|
| Cuál es la evidencia **Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.** | Encontramos 4 revisiones sistemáticas (43), (11), (30), (28), que incluyen dos ensayos controlados aleatorizado (44),(45). Sin embargo, sólo uno presenta la información sobre el efecto en pacientes sin mutación de RAS (44). Esta tabla y el resumen en general se basan en este último. |
| Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios* | El estudio ITACA tuvo una fase de tratamiento de primera línea, independiente del estado mutacional de Kras; la segunda fase de tratamiento, en segunda línea, para pacientes con Kras mutado, es la que produjo los datos que incluimos en este resumen.<br>Incluyeron pacientes con adenocarcinoma colorectal avanzado, con al menos una lesión medible, no resecable, progresando tras la primera línea de tratamiento (que incluía FOLFOX o FOLFIRI +/- bevacizumab) ECOG 0-2 (0-1 en pacientes de 70 años o más), adecuada función de órganos, dímero D normal (excluyendo eventos tromboembólicos en caso de resultar alterado) y una expectativa de vida estimada de al menos 12 semanas. Se evaluó el estado mutacional de Kras, lo cual incidía en el diseño del estudio. Se permitía quimioembolización y procedimientos paliativos quirúrgicos previos. Excluyeron embarazadas, enfermedad cardiovascular relevante, metástasis del SNC, neumonía intersticial o fibrosis pulmonar sintomática, HTA no controlada, Tromboembolismo pulmonar o cualquier tromboembolismo arterial o venoso significativo, sangrado o coagulopatía, uso crónico de aspirina o anticoagulantes, proteinuria. |
| Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios* | Intervención: Quimioterapia (FOLFOX o FOLFIRI según el régimen recibido en primera línea) más cetuximab administrado el día 1 en dosis de 400 mg/m$^2$ IV luego 250 mg/m$^2$ IV semanal.<br><br>Comparación: Quimioterapia (FOLFOX o FOLFIRI, según el régimen recibido en primera línea) |
| Qué tipo de desenlaces midieron | Desenlace primario: Sobrevida libre de progresión.<br>Desenlaces secundarios: Respuesta objetiva, sobrevida global, seguridad (efectos adversos). |
| Fuente de financiamiento | Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la cura dei Tumor / Italian Medicines Agency (AIFA) |

Panitumumab 1ª línea

**Tabla 3 Tabla de características de resultados, Panitumumab 1a línea**

| | |
|---|---|
| Cuál es la evidencia **Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.** | Encontramos 14 revisiones sistemáticas (46), (11), (47), (17), (48), (23), (49), (50), (26), (28), (51), (52), (30), (33), las cuales incluyen un ensayo controlado aleatorizado, reportado en dos referencias (53), (54) |
| Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios* | El ensayo incluyó pacientes con cáncer colorrectal metastásico no tratados previamente, en ECOG 0-2, con al menos una lesión medible, sin uso previo de oxaliplatino como tratamiento adyuvante. Se permitía haber recibido 5-Fluorouracilo en el tratamiento con intención curativa pero al menos 6 meses antes de entrar al estudio. Se necesitaba contar con tejido para análisis central de biomarcadores. En su diseño original, el estado de RAS no influía para los criterios de inclusión. En un análisis posterior, tras conocerse la influencia del estado de RAS sobre el efecto de las terapias anti EGFR, se determinó que 52% tenían RAS mutado (K-ras o N-ras). |
| Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios* | El ensayo (54) utilizó panitumumab añadido a FOLFOX-4 comparado con FOLFOX-4 solo.<br>La dosis de panitumumab fue 6 mg/kg en el día 1 de ciclos de 15 días, justo previo al inicio de quimioterapia.<br>Respecto a FOLFOX-4, el régimen consistía en oxaliplatino 85 mg/m2 endovenoso en el día 1, leucovorina 200 mg/m2 en los días 1 y 2, 5-fluorouracilo 400 mg/m$^2$ endovenoso en bolo seguido de 600 mg/m2 en infusión por 22 horas en el día 1 y 2. Ciclos de 14 días.<br>El tratamiento se mantenía hasta la progresión o efectos adversos intolerables. |
| Qué tipo de desenlaces midieron | El ensayo (53),(54) y las diferentes revisiones sistemáticas reportaron los siguientes desenlaces:<br>▪ Mortalidad<br>▪ Sobrevida libre de enfermedad<br>▪ Efectos adversos totales<br>▪ Efectos adversos serios<br>▪ Tiempo de progresión<br>El desenlace primario del estudio PRIME fue sobrevida libre de progresión, separando entre los pacientes según el estado mutacional de K-ras. El análisis posterior que incluimos en este resumen toma en cuenta otras mutaciones de RAS, distintas de K-ras (Ej. N-ras), que también se acepta que influyen en el efecto de los Anti EGFR. |

| | |
|---|---|
| Fuente de financiamiento | El ensayo fue subvencionado por Royal Marsden Hospital y Institute of Cancer Research, National Institute for Health Research, Biomedical Research Centre. |

Panitumumab 2ª línea

**Tabla 4 Tabla de características de resultados, Panitumumab 2a línea**

| | |
|---|---|
| Cuál es la evidencia **Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.** | Encontramos 14 revisiones sistemáticas (46),(11),(55),(56),(47),(17),(48),(57),(58),(50),(28),(51),(52),(30), las cuales incluyen solo un ensayo controlado aleatorizado (Study 20050181), del cual se utilizaron tres referencias (59),(60),(61). |
| Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios* | Adultos con diagnóstico de adenocarcinoma colorrectal metastásico y documentación radiológica de progresión dentro de los 6 meses siguientes a la de fluoropirimidina, irinotecan y oxaliplatino en dosis adecuadas.<br>Los pacientes debían estar en ECOG 0-2, haber sido expuestos a dos o tres regímenes previos de quimioterapia para cáncer colorrectal metastásico, y tener 1% o más de tinción de membrana positiva a EGFR en las células evaluadas (primarias o metastásicas). |
| Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios* | Panitumumab administrado en una infusión endovenosa de 60 minutos a 6 mg/kg cada 2 semanas, hasta la progresión o toxicidad. El grupo control recibió cuidado estándar según lo definido por los tratantes. |
| Qué tipo de desenlaces midieron | Sobrevida libre de progresión, respuesta objetiva, sobrevida global, seguridad, entre otros. |
| Fuente de financiamiento | Amgen |

Bevacizumab 2ª línea

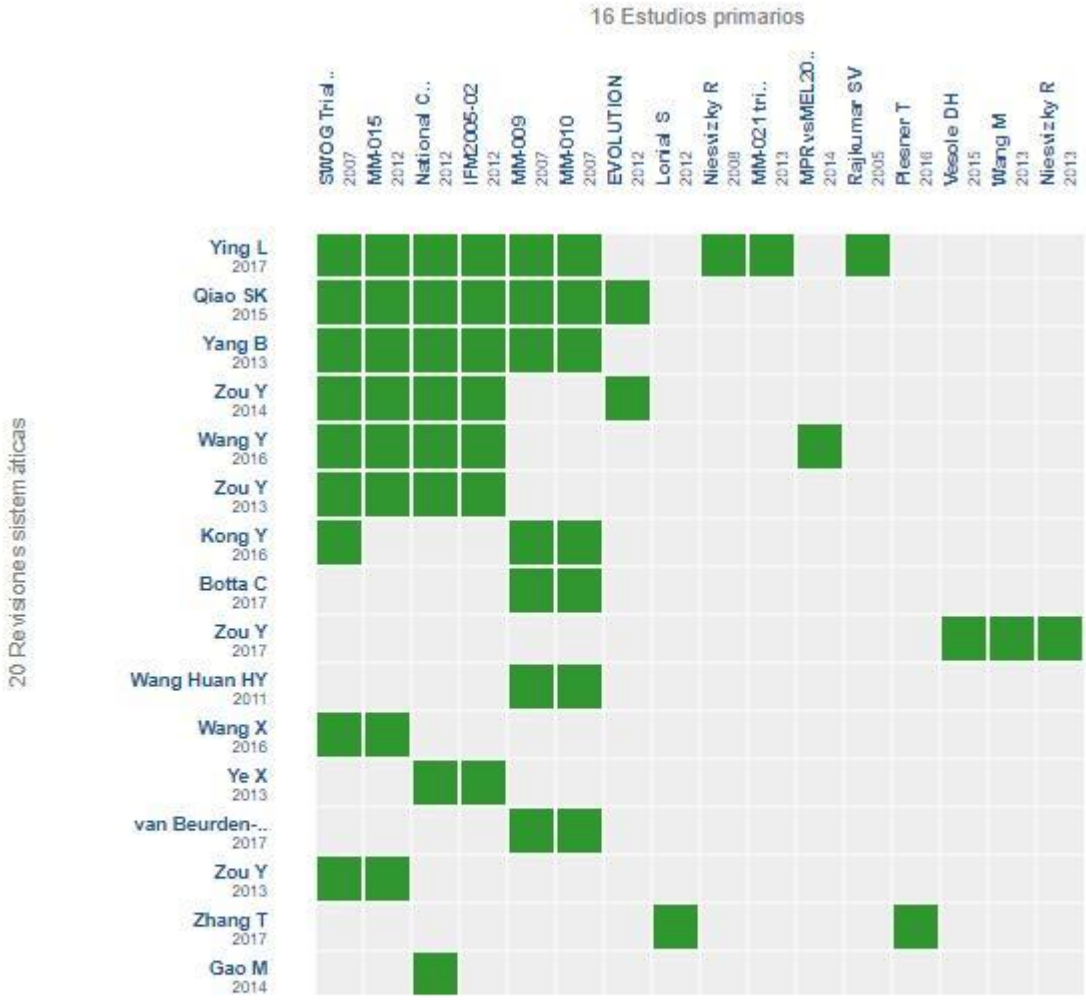
**Tabla 5 Tabla de características de resultados, Bevacizumab 2a línea**

| | |
|---|---|
| Cuál es la evidencia **Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.** | Encontramos 14 revisiones sistemáticas (62) (63) (10) (64) (43) (65) (66) (17) (67) (68) (57) (69) (70) (71) que incluyen 3 estudios primarios (72), (73), (74); de los cuales todos corresponden a ensayos controlados aleatorizados. |
| Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios* | Todos los pacientes incluyeron pacientes adultos con cáncer colorrectal avanzado, irresecable en estado funcional 0-2 según la escala de la ECOG. Solo un ensayo especificó que se trataba de adenocarcinomas (72)<br>La edad promedio de los ensayos fue 60 años, con un 61% de hombres. |
| Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios* | Respecto a la intervención, todos los ensayos agregaron bevacizumab a la quimioterapia utilizada, con una dosis 10 mg/kg en un ensayo y 5 mg/kg en dos ensayos. La repetición fue cada 2 semanas en dos ensayos, en el tercero no está claro.<br>Respecto a la quimioterapia, dos ensayos utilizaron FOLFOX-4 y un ensayo utilizó FOLFIRI.<br>Todos compararon contra la misma quimioterapia a la cual añadieron bevacizumab en el grupo intervención. |
| Qué tipo de desenlaces midieron | Entre los principales resultados reportados por las revisiones sistemáticas destacan:<br>▪ Mortalidad<br>▪ Sobrevida libre de progresión<br>▪ Efectos adversos totales<br>▪ Efectos adversos grado 3 ó 4<br>No se reportó el tiempo de seguimiento de los ensayos identificados. |
| Fuente de financiamiento | Un ensayo (74) fue financiado por Genentech (E3200) |

**Resumen de resultados**

Antes de exponer los resultados, se presentan las tablas de epistemonikos de los tratamientos en consideración.

**Ilustración 1Cetuximab más quimioterapia versus solo quimioterapia para el tratamiento de primera línea del cáncer de colon metastásico**




Una matriz de evidencia es una tabla que compara revisiones sistemáticas que responden una misma pregunta.
Las filas representan las revisiones sistemáticas, y las columnas muestran los estudios primarios.
Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.
El sistema detecta automáticamente nuevas revisiones sistemáticas incluyendo cualquiera de los estudios primarios en la matriz, las cuales serán agregadas si efectivamente responden la misma pregunta.

**Tabla 6. Cetuximab más quimioterapia versus solo quimioterapia para el tratamiento de segunda línea del cáncer colorrectal avanzado**

Una matriz de evidencia es una tabla que compara revisiones sistemáticas que responden una misma pregunta.
Las filas representan las revisiones sistemáticas, y las columnas muestran los estudios primarios.
Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.
El sistema detecta automáticamente nuevas revisiones sistemáticas incluyendo cualquiera de los estudios primarios en la matriz, las cuales serán agregadas si efectivamente responden la misma pregunta.

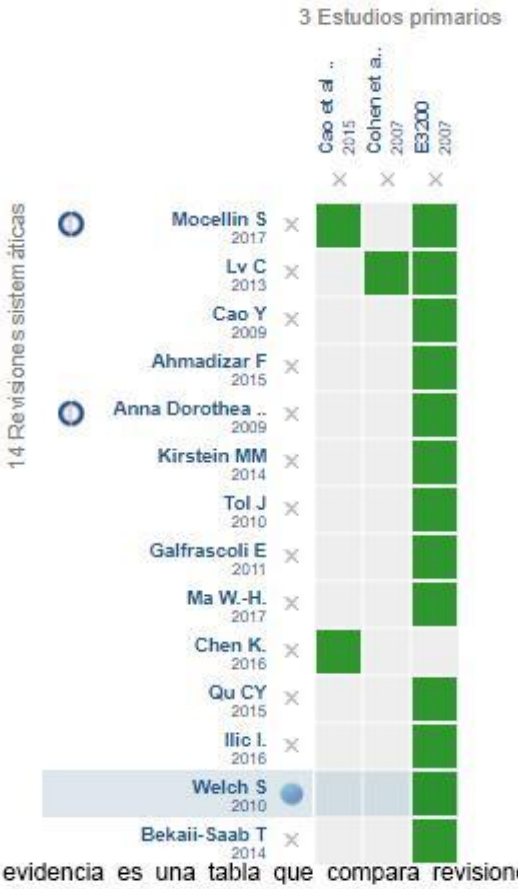
**Tabla 7. Panitumumab más quimioterapia versus solo quimioterapia para el tratamiento de primera línea del cáncer de colon metastásico KRAS no mutado**

Una matriz de evidencia es una tabla que compara revisiones sistemáticas que responden una misma pregunta.
Las filas representan las revisiones sistemáticas, y las columnas muestran los estudios primarios.
Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.
El sistema detecta automáticamente nuevas revisiones sistemáticas incluyendo cualquiera de los estudios primarios en la matriz, las cuales serán agregadas si efectivamente responden la misma pregunta.

**Tabla 8. Panitumumab más quimioterapia versus solo quimioterapia para el tratamiento de segunda línea del cáncer colorrectal avanzado**

Una matriz de evidencia es una tabla que compara revisiones sistemáticas que responden una misma pregunta.
Las filas representan las revisiones sistemáticas, y las columnas muestran los estudios primarios.
Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.
El sistema detecta automáticamente nuevas revisiones sistemáticas incluyendo cualquiera de los estudios primarios en la matriz, las cuales serán agregadas si efectivamente responden la misma pregunta.

**Tabla 9. Adición de bevacizumab a segunda línea de quimioterapia en pacientes con cáncer colorrectal no previamente tratado con bevacizumab**




Una matriz de evidencia es una tabla que compara revisiones sistemáticas que responden una misma pregunta.
Las filas representan las revisiones sistemáticas, y las columnas muestran los estudios primarios.
Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.
El sistema detecta automáticamente nuevas revisiones sistemáticas incluyendo cualquiera de los estudios primarios en la matriz, las cuales serán agregadas si efectivamente responden la misma pregunta.

A continuación, se presentan los resultados de efectividad en base a la metodología de tablas GRADE:

Cetuximab 1ª línea

La información sobre los efectos está basada en seis ensayos aleatorizados.
El resumen de los resultados es el siguiente:

**Tabla 10. Tabla resultados, Cetuximab 1a línea**

| **Adición de cetuximab a la quimioterapia de primera línea para el tratamiento del cáncer colorrectal avanzado irresecable sin mutación de RAS** | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Pacientes** | Cáncer colorrectal avanzado irresecable sin mutación de RAS, sin tratamiento previo | | | | | |
| **Intervención** | Adición de cetuximab a la quimioterapia de primera línea | | | | | |
| **Comparación** | Quimioterapia sola | | | | | |
| Desenlaces | Efecto relativo (IC 95%) | Efecto absoluto estimado* | | | Certeza de la evidencia (GRADE) | Mensajes clave en términos sencillos |
| | | SIN cetuximab | CON cetuximab | Diferencia (IC 95%) | | |
| **Mortalidad** | RR 0,91 (0,82 a 1,02)<br><br>(4 ensayos/ 1267 pacientes) | 792 por 1000 | 721 por 1000 | 71 menos (143 menos a 16 más) | ⊕⊕⊕⊕ Alta | El uso de cetuximab no disminuye la mortalidad |
| **Eventos adversos serios** | RR 0,99 (0,82 a 1,19)<br><br>(1 ensayo/ 566 pacientes) | 470 por 1000 | 466 por 1000 | 4 menos (85 menos a 89 más) | ⊕⊕⊕◯[1] Moderada | El uso de cetuximab aumenta el riesgo de efectos adversos serios |

*IC = Intervalo de confianza del 95%.*
*RR = Riesgo relativo.*
*GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.*

**Los riesgos **SIN cetuximab** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON cetuximab** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).*

*[1] Se disminuyó la certeza de la evidencia, debido a limitaciones del estudio. En particular, la ausencia de ciego.*

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia: Estos resultados se aplican a pacientes con adenocarcinoma de colon o recto avanzado irresecable, en buen estado funcional, sin tratamiento previo para su enfermedad metastásica y sin mutación de RAS. Si bien las mutaciones de N ras no fueron consideradas en los análisis de todos los estudios, biológica y clínicamente se acepta que estos resultados no se aplican a pacientes con RAS mutado en general. Es destacable que al momento de diseñarse estos estudios se pensaba que la expresión de EGFR podía ser un predictor de respuesta a los anticuerpos monoclonales anti EGFR, lo cual no resultó ser efectivo. Estos resultados no se aplican a otros escenarios del tratamiento del cáncer colorrectal metastásico, como por ejemplo la enfermedad resecable o potencialmente resecable, en donde se intenta curación y mejorar la tasa de respuesta puede ser muy clínicamente relevante (por ejemplo para mejorar la probabilidad de resección R0), ni tampoco a pacientes ya tratados, o pacientes quimiorrefractarios.

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen: Los desenlaces incluidos fueron los considerados como críticos para la toma de decisiones por parte de los autores de este resumen. Cetuximab no tiene efecto en mortalidad, y aumenta el riesgo de efectos adversos serios, en particular los asociados a la terapia anti EGFR (Ej. Toxicidad digestiva y cutánea). Importantemente, hoy en día se piensa que el efecto de Cetuximab podría estar modulado tanto por el esqueleto de quimioterapia acompañante (FOLFOX versus FOLFIRI) como por el origen del tumor primario (Colon derecho versus izquierdo), factores que no consideramos en la elaboración de este resumen.

Cetuximab 2ª línea

La información sobre los efectos está basada en un ensayo aleatorizado.
El resumen de los resultados es el siguiente:

**Tabla 11. Tabla resultados, Cetuximab 2a línea**

| **Adición de cetuximab a la quimioterapia de segunda línea para el tratamiento del cáncer colorrectal avanzado irresecable sin mutación de RAS** | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Pacientes** | Cáncer colorrectal avanzado irresecable sin mutación de RAS, progresando tras la primera línea de tratamiento | | | | | |
| **Intervención** | Adición de cetuximab a la quimioterapia de segunda línea | | | | | |
| **Comparación** | Quimioterapia sola | | | | | |
| Desenlaces | Efecto relativo (IC 95%) | Efecto absoluto estimado* | | | Certeza de la evidencia (GRADE) | Mensajes clave en términos sencillos |
| | | SIN cetuximab | CON cetuximab | Diferencia (IC 95%) | | |
| **Mortalidad** | RR 0,72 (0,46 a 1,15)<br><br>(1 ensayo/ 48 pacientes) | 720 Por 1000 | 518 por 1000 | 202 menos (389 menos a 108 más) | ⊕⊕◯◯[1,2] Baja | La adición de cetuximab a la quimioterapia podría disminuir la mortalidad, pero la certeza de la evidencia es baja. |
| **Eventos adversos serios** | RR 5,42 (0,27 a 107,2)<br><br>(1 ensayo/ 48 pacientes) | 4 por 1000 | 22 por 1000 | 18 más (3 menos a 425 más) | ⊕⊕◯◯[2] Baja | La adición de cetuximab podría aumentar los efectos adversos serios, pero la certeza de la evidencia es baja. |

IC = Intervalo de confianza del 95%.
RR = Riesgo relativo.
GRADE: grados de evidencia del GRADE *Working Group*.

*Los riesgos **SIN cetuximab** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON cetuximab** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

1 Se disminuyó la certeza de la evidencia por limitaciones del estudio, en especial la ausencia de ciego.
2 Se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel por imprecisión en el caso de mortalidad, y en dos niveles para efectos adversos serios.

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia:
Estos resultados se aplican a pacientes con adenocarcinoma de colon o recto, metastásico, irresecable, en buen estado funcional, que han progresado a pesar del tratamiento de primera línea para su enfermedad metastásica, usando quimioterapia (FOLFOX o FOLFIRI) con o sin la adición de bevacizumab. Si bien en este estudio sólo consideraron Kras, biológica y clínicamente se acepta que estos resultados no se aplican a pacientes con otras mutaciones de RAS (ej. Nras). Tampoco se aplica a otros escenarios del tratamiento del cáncer colorrectal avanzado, como por ejemplo enfermedad resecable o potencialmente resecable, en las cuales se intenta curación, ni en pacientes con cáncer colorrectal refractario a quimioterapia.

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen:
Los desenlaces incluidos fueron los considerados como críticos para la toma de decisiones por parte de los autores de este resumen, y en general concuerdan con lo presentado en las distintas revisiones sistemáticas analizadas. La certeza de la evidencia es baja, tanto para el efecto de cetuximab sobre la mortalidad como sobre efectos adversos. Es destacable que en la actualidad lo que se busca definir con certeza es la correcta secuencia de tratamiento, entendiendo que los pacientes con cáncer colorrectal metastásico se benefician de la exposición sucesiva a terapias sistémicas paliativas con distinto mecanismo de acción (Ej. Antiangiogénicos, anti EGFR en el caso de pacientes con RAS no mutado, distintas quimioterapias citotóxicas, etc.).

Panitumumab 1ª línea

La información sobre los efectos está basada en un ensayo aleatorizado.
El resumen de los resultados es el siguiente:

**Tabla 12. Tabla resultados, Panitumumab 1a línea**

| **Adición de panitumumab a la quimioterapia de primera línea para el tratamiento del cáncer colorrectal avanzado irresecable sin mutación de RAS** | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Pacientes** | Cáncer colorrectal avanzado irresecable sin mutación de RAS no tratados previamente para enfermedad avanzada | | | | | |
| **Intervención** | Adición de panitumumab a la quimioterapia de primera línea | | | | | |
| **Comparación** | Quimioterapia sola | | | | | |
| Desenlaces | Efecto relativo (IC 95%) | Efecto absoluto estimado* | | | Certeza de la evidencia (GRADE) | Mensajes clave en términos sencillos |
| | | SIN panitumumab | CON panitumumab | Diferencia (IC 95%) | | |
| **Mortalidad** | RR 0,94 (0,85 a 1,05)<br><br>(1 ensayo/ 656 pacientes | 698 Por 1000 | 656 por 1000 | 42 menos (105 menos a 35 más) | ⊕◯◯◯[1,2,3] Muy baja | No está claro si panitumumab disminuye la mortalidad porque la certeza de la evidencia es muy baja. |
| **Eventos adversos serios** | RR 1,32 (1,13 a 1,53)<br><br>(1 ensayo/ 1049 pacientes | 335 por 1000 | 443 por 1000 | 107 más (44 a 178 más) | ⊕⊕⊕⊕ Alta | El uso de panitumumab aumenta el riesgo de efectos adversos serios |

IC = Intervalo de confianza del 95%.
RR = Riesgo relativo.
GRADE: grados de evidencia del GRADE *Working Group*.

*Los riesgos **SIN panitumumab** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON panitumumab** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

[1] Se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel, debido a riesgo de sesgo, en particular la ausencia de ciego.
[2] Se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel, debido a que la estimación del efecto proviene de un análisis de subgrupo post hoc.
[3] Se disminuyó la certeza de la evidencia, ya que el intervalo de confianza contempla la posibilidad de un efecto sin relevancia clínica.

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia:
Estos resultados se aplican a pacientes con adenocarcinoma de colon o recto, metastásico, irresecable, sin mutaciones de RAS (K o N ras), en buen estado funcional, sin tratamiento previo para su enfermedad metastásica y sin exposición a oxaliplatino.

Estos hallazgos no se aplican a pacientes con enfermedad potencialmente resecable o resecable de entrada, en los cuales se intenta la curación. Tampoco se aplican a otros escenarios del tratamiento del cáncer colorrectal (etapas II o III por ejemplo).

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen:
Los desenlaces incluidos fueron los considerados como críticos para la toma de decisiones por parte de los autores de este resumen.

Panitumumab 2ª línea

La información sobre los efectos está basada en un ensayo aleatorizado.
El resumen de los resultados es el siguiente:

**Tabla 13. Tabla resultados, Panitumumab 2a línea**

| **Adición de panitumumab a la quimioterapia de segunda línea para el tratamiento del cáncer colorrectal avanzado irresecable sin mutación de RAS** | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Pacientes** | Cáncer colorrectal avanzado irresecable sin mutación de RAS | | | | | |
| **Intervención** | Adición de panitumumab a la quimioterapia de segunda línea | | | | | |
| **Comparación** | Quimioterapia sola | | | | | |
| Desenlaces | Efecto relativo (IC 95%) | Efecto absoluto estimado* | | | Certeza de la evidencia (GRADE) | Mensajes clave en términos sencillos |
| | | SIN panitumumab | CON panitumumab | Diferencia (IC 95%) | | |
| **Mortalidad** Promedio de seguimiento: 8 meses | RR 0,93 (0,86 a 1,02) (1 ensayo/ 243 pacientes) | 924 Por 1000 | 860 por 1000 | 64 menos (129 menos a 18 más) | ⊕⊕◯◯[1,2] Baja | La adición de panitumumab a la quimioterapia probablemente no disminuye la mortalidad. |
| **Eventos adversos serios** | RR 1,44 (1,13 a 1,85 (1 ensayo/ 420 pacientes) | 315 por 1000 | 453 por 1000 | 138 más (41 menos a 267 más) | ⊕⊕⊕⊕ Alta | La adición de panitumumab aumenta el riesgo de eventos adversos serios. |

IC = Intervalo de confianza del 95%.
RR = Riesgo relativo.
GRADE: grados de evidencia del GRADE *Working Group*.

*Los riesgos **SIN panitumumab** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON panitumumab** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

1 Si bien el estudio tiene limitaciones, en particular la ausencia de ciego, no se disminuyó la certeza por este factor, ya que probablemente reforzaría la conclusión de no efecto.
2 Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que el intervalo no permite descartar un efecto de escasa cuantía.

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia:

Estos resultados se aplican a pacientes con adenocarcinoma de colon o recto, metastásico, irresecable, sin mutaciones de RAS (K o N ras), en buen estado funcional, que han progresado a pesar del tratamiento previo para su enfermedad metastásica.

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen:

Los desenlaces incluidos fueron los considerados como críticos para la toma de decisiones por parte de los autores de este resumen, y en general concuerdan con lo presentado en las distintas revisiones sistemáticas analizadas

Bevacizumab 2ª línea

La información sobre los efectos de adición de bevacizumab a segunda línea de quimioterapia en pacientes con cáncer colorrectal no previamente tratado con bevacizumab está basada en 3 ensayos aleatorizados que incluyen 1304 pacientes.
Tres ensayos (72), (73), (74) midieron el desenlace mortalidad (1304 pacientes) y dos ensayos (72), (74) midieron el desenlace efectos adversos grado 3 ó 4 (719 pacientes).
El resumen de los resultados es el siguiente:

**Tabla 14. Tabla resultados, Bevacizumab 2a línea**

| **Pregunta PICO** | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Pacientes** | Cáncer colorrectal no previamente tratado con bevacizumab | | | | | |
| **Intervención** | Adición de bevacizumab a segunda línea de quimioterapia | | | | | |
| **Comparación** | Quimioterapia | | | | | |
| Desenlaces | Efecto relativo (IC 95%) | Efecto absoluto estimado* | | | Certeza de la evidencia (GRADE) | Mensajes clave en términos sencillos |
| | | SIN Bevacizumab | CON Bevacizumab | Diferencia (IC 95%) | | |
| **Mortalidad** | RR 0,74 (0,54 a 1,01)<br><br>(3 ensayos / 1304 pacientes) | 729 por 1000 | 539 por 1000 | 189 menos (335 menos a 7 más) | ⊕◯◯◯[1,2,3] Muy baja | No está claro si la adición de bevacizumab tiene un efecto sobre la mortalidad porque la certeza de la evidencia es muy baja. |
| **Eventos adversos** (Grado 3 y 4) | RR 1,03 (0,71 a 1,50)<br><br>(2 ensayos / 719 pacientes ) | 641 por 1000 | 661 por 1000 | 19 más (186 menos a 321 más) | ⊕◯◯◯[1,2,3] Muy baja | No está claro si la adición de bevacizumab a la quimioterapia aumenta o disminuye los efectos adverso grado 3 ó más porque la certeza de la evidencia es muy baja. |

Margen de error = Intervalo de confianza del 95%.
RR: Riesgo relativo.
GRADE: grados de evidencia del GRADE *Working Group* (ver más adelante).

*Los riesgos **SIN Intervención** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON Intervención** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

[1] Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo ya que los estudios tienen limitaciones serias, en especial la ausencia de ciego.
[2] Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia (I2=90% para mortalidad y 89% para efectos adversos)
[3] Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión ya que el intervalo de confianza incluye la posibilidad de no efecto.

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia:
Estos resultados se aplican a pacientes con adenocarcinoma de colon o recto, metastásico, irresecable, cuyo tratamiento es eminentemente paliativo, progresando tras la primera línea de tratamiento paliativo, no tratados previamente con bevacizumab ni otros antiangiogénicos (Ej. Ramucirumab). Es destacable que para el uso de bevacizumab no existe un biomarcador predictivo, y hoy en día se asume que su efectividad es independiente del estado mutacional de RAS, que sí influye en el efecto de los anticuerpos monoclonales anti EGFR (ej. cetuximab, panitumumab).
Estos hallazgos no se aplican a pacientes con enfermedad potencialmente resecable o resecable de entrada, en los cuales se intenta la curación. No se aplican a pacientes con alto riesgo de complicaciones por uso de antiangiogénicos (Ej. riesgo cardiovascular alto, o de complicaciones quirúrgicas, principalmente), ni a pacientes con enfermedad avanzada refractarios a quimioterapia.

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen:
Los desenlaces incluidos fueron los considerados como críticos para la toma de decisiones por parte de los autores de este resumen. No está claro si la adición de bevacizumab a la quimioterapia de segunda línea tiene un efecto en mortalidad; en general se acepta que sí logra aumentar la tasa de respuesta y que se obtiene un beneficio en sobrevida libre de progresión al agregarlo a la quimioterapia. No obstante, no está claro si el esquema de quimioterapia acompañante modula su efecto sobre desenlaces clínicamente relevantes. Finalmente, no está claro el efecto de bevacizumab en cuanto a toxicidad grado 3 ó 4, pero se acepta que ésta puede estar aumentada en ciertos grupos de pacientes (ej. aquéllos en los que no se hace resección del tumor primario o con alto riesgo cardiovascular).

## 10. ANÁLISIS ECONÓMICO

En esta etapa se analizaron económicamente bevacizumab, cetuximab y panitumumab para las siguientes poblaciones:

- Bevacizumab para pacientes con CCRm refractarios a la terapia de primera línea con tratamientos distintos a fluoropirimidinas.
- Cetuximab para pacientes con CCRm EGFR positivo y con RAS no mutado sin tratamiento previo, o que no hayan respondido a la terapia de primera línea con oxiplatino, irinotecán o fluoropirimidinas.
- Panitumumab para pacientes con CCRm EGFR positivo y con RAS no mutado, que no hayan respondido a la terapia de primera línea con oxiplatino, irinotecán o fluoropirimidinas.

**Resultados y descripción de la evidencia encontrada**

Al realizar una revisión de la literatura de evaluaciones económicas, se encontraron 44 títulos y resúmenes que evaluaban cetuximab, panitumumab y bevacizumab, comparados entre ellos, o contra quimioterapia. De los estudios encontrados se descartaron 9 ya que eran artículos repetidos (2), cartas al editor (2), revisiones de evaluaciones económicas (2), guías clínicas (1), estudio de costos (1), o no correspondían a una evaluación económica (1). Finalmente, de estas evaluaciones sólo se revisaron 29 que disponían de texto completo, incluyendo 8 estudios que abordaban las preguntas de este informe (tabla 15).

La mayoría de los estudios realiza la evaluación desde una perspectiva del sistema de salud, o desde el tercer pagador, por lo que sólo se incluyen costos directos. En su gran mayoría utilizan un modelo de Markov, con un horizonte temporal que abarca toda la vida del paciente, desde que este comienza su tratamiento. El menor horizonte que se observó en un estudio fue de 12 semanas, en el cual se comparaba el biológico como tratamiento de segunda línea en el CCRm. Todos realizan un análisis de sensibilidad probabilístico.

**Tabla 15. Resumen de las evaluaciones económicas encontradas**

| Autor. (año) | País, moneda, año. | Población | Comparación | Perspectiva | Horizonte temporal | Costo del tratamiento | RCEI | Análisis de sensibilidad | Financiamiento | Umbral de pago del país | Conclusiones del estudio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hoyle 2013 (75) | Reino Unido Libras esterlinas Año NR | Pacientes con diagnóstico de CCRm RAS no mutado previamente tratados. | CET vs CET+ irinotecan vs PAN vs Mejor cuidado de soporte<br><br>(como tercera línea de tratamiento) | Sistema de Salud | 10 años | Costo de CET: £3.108 el primer mes. £2.730 subsecuente<br><br>PAN: £3.693<br><br>Irinotecan £882 | PAN dominado<br><br>CET presenta dominancia extendida<br><br>CET vs Mejor cuidado £95.000/QALY<br><br>PAN vs Mejor cuidado £187.000/QALY<br><br>CET + inrinotecan vs Mejor cuidado £88.000/QALY | Una vía y probabilístico | No reporta | £ 20.000 – £ 30.000 | Es probable que los tres tratamientos sean considerados rentables en la población de pacientes del Reino Unido. |
| Mittmann 2009 (76) | Canadá Dólar canadiense 2007 | Pacientes con diagnóstico de CCRm previamente tratados | CET + mejor cuidado (tratamiento de tercera línea) vs mejor cuidado de soporte | Tercer pagador (gobierno) | 18-19 meses | Costo de CET por paciente: $ 23.969 | $199.741/AVG $299.613/QALY | Univariado y probabilístico | Los autores declaran no haber recibido financiamiento | $100.000 por QALY | Los autores no presentan conclusiones. |
| Starling 2007 (77) | Reino Unido Libras esterlinas Año NR | Pacientes con diagnóstico de CCRm que fracasaron al tratamiento anterior con quimioterapia | CET + irinotecan vs ASC/BSC | Servicio Nacional de Salud (NHS) | Toda la vida | CET £11.802<br><br>Irinotecan £3.593 | £42.975/AVG (USD 79.073)<br><br>£57.608/QALY (USD 105.997) | Probabilístico y univariado | Merck | £ 20.000 – £ 30.000 | Para que los pacientes puedan beneficiarse de los avances actuales de manera oportuna se debe determinar el uso óptimo de nuevos fármacos como CET para los pacientes del NHS. |
| Annemans 2007 (78) | Bélgica Euro No reporta año | Pacientes con diagnóstico de CCRm previamente tratados | CET + Irinotecan (tercera línea de tratamiento) Vs Mejor cuidado de soporte | Sistema de Salud | 12 semanas | Costo para 12 semanas (BEV + irinotecan): €16.895 | €40.000/AVG | De escenarios | No reportado | No reporta | CET + irinotecan en pacientes con CCRm que fracasaron a la terapia con irinotecan es costo-efectiva en comparación con el mejor cuidado. |

| | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Graham 2016 (79) | EE.UU Dólar 2014 | Adultos ≥18 años con diagnóstico de CCRm con RAS no mutado que fracasaron al tratamiento con quimioterapia. | PAN vs CET | Tercer pagador | Toda la vida | Costo de adquisición de los biológicos:<br><br>PAN. USD 91,23<br><br>CET: USD 52,52 | CET dominado | Univariado y probabilístico | Algunos autores recibieron financiamiento de la consultora rti Health Solutions. | USD 50.000-100.000 | El estudio sugiere beneficios en favor a panitumumab. |
| Franken 2017 (80) | Holanda Euro 2014 | Pacientes con diagnóstico de CCRm o después de seis ciclos de tratamiento de primera línea con capecitabina, oxilaplatino y BEV. | Capecitabina + BEV, como terapia de mantención vs Observación | Pagador de Salud (hospital) | Toda la vida | Tratamiento de mantención<br>Capecitabina + BEV<br>€2165 | €175.452/ QALY<br><br>€204.694/ años de vida | Univariado y probabilístico | La institución ha recibido financiamiento de Roche, Celgene, Astra-Zeneca y Novartis, Merck | No reportado | El mantenimiento de capecitavina+ BEV da mejores resultados en términos de años de vida y QALYs comparado con observación, pero también un aumento relevante en los costos. A pesar de que no hay consenso sobre los umbrales d costo-efectividad en el tratamiento del cáncer, la mantención con capecitavina + BEV puede no ser rentable. |
| Goldstein 2015 (81) | EE.UU Dólar 2013 | Pacientes con diagnóstico de CCRm con y sin tratamiento previo | Bev+ FOLFOX vs FOLFOX para tratamiento de primera línea.<br><br>BEV+ FOLFIRI vs FOLFIRI para tratamiento de segunda línea. | Tercer pagador | Toda la vida | Costo por ciclo<br>BEV :USD 2.349,42<br><br>FOLFOX: USD435,05<br><br>FOLFIRI: USD 392,60 | BEV como terapia de primera línea: USD 571.240/ QALY<br><br>BEV como tratamiento de segunda línea:<br><br>USD 364.083/ QALY | Univariado y probabilístico | No reportado | USD 50.000-100.000 | Bev proporciona un beneficio incremental mínimo al alto costo incremental por QALY, tanto en primera como segunda línea de tratamiento en el CCRm |

| | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hedden 2012 (82) | Canadá Dólar canadiense 2009 | Pacientes con diagnóstico de CCRm y pacientes menores de 70 años con diagnóstico CCRm que recibieron doble quimioterapia (FOLFOX o FOLFIRI) | BEV + FOLFOX o FOLFIRI Vs FOLFOX o FOLFIRI | Sistema de Salud | 12 años | Costo de la terapia;<br><br>Sin BEV: $20.672<br><br>Con BEV: $24.464 | Para todos los pacientes con CCRm:<br><br>$62.469/ QALY<br><br>$15.617/ AVG<br><br>Para los pacientes menores de 70 años que habían recibido doble quimioterapia:<br><br>$43.058/ QALY<br><br>$10.746/AVG | Probabilístico | Dos autores han recibido financiamiento de Roche, Sanofi Aventis y Pfizer. | $100.000 por QALY | La introducción de BEV se asoció con un aumento en los costos, pero las estimaciones de rentabilidad estuvieron similares a otros reportes de terapias contra el cáncer. |

AVG: años de vida ganados; BEV: Bevacizumab; bFOL = bolus FU/LV/oxaliplatin; C + IR = cetuximab + irinotecan; CAPOX: capecitabina + oxaliplatino; CCRm: Cáncer colorectal metastásico; CET: Cetuximab; FOLFIRI: 5-flourouracilo, irinotecán; FOLFOX: ácido folínico, 5-flourouracilo, oxaliplatino; FU/LV = 5-fluorouracil/leucovorin; IFL = irinotecan/5-fluorouracil/leucovorin; NR: No reportado; PAN: Panitumumab; RAS: Oncogen viral.

**Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria**

NICE en la guía para el CCR, publicada el año 2007 (83) no recomienda bevacizumab en combinación con 5-fluorouracilo más ácido folínico con o sin irinotecán para el tratamiento de primera línea del CCRm, así como tampoco lo hace para la combinación con oxaliplatino (basado en fluoropirimidinas) para pacientes que han progresado después de la quimioterapia. Esta última recomendación fue publicada el año 2012 (84) .

En relación a cetuximab y panitumumab, NICE tampoco los recomienda en monoterapia o con quimioterapia en pacientes que han progresado después de la quimioterapia de primera línea. Sin embargo, sí recomienda Cetuximab y Panitumumab como una opción, para su autorización de comercialización, para el CCRm (RAS) de tipo salvaje, sin tratamiento previo en adultos, en combinación con FOLFOX o FOLFIRI. Además, la recomendación es explícita en que esta decisión es sólo cuando las empresas proporcionen descuentos a los pacientes que deben ser acordados en sus planes de acceso (85).

El Instituto de Evaluación Tecnológica en salud (IETS) refiere que bevacizumab sería costo-efectivo para Colombia como tratamiento de primera línea en CCRm, si el umbral de disponibilidad a pagar por año de vida ganado fuera mayor a 390 millones de pesos colombianos (86).

*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) publica la evaluación del comité de expertos pan-canadienses de Oncología, el cual no recomienda financiar cetuximab como tratamiento de primera línea de pacientes con CCRm no resecable con RAS no mutado (87).

**Acuerdos de riesgo compartido**

Buscando en las mismas agencias internacionales mencionadas en la sección anterior, se encontró que en Inglaterra el descuento comercial que realiza la industria con el Departamento de Salud (Merck Serono para cetuximab y Amgen para Panitumumab) es confidencial (27).

En el caso de las ofertas recibidas por el Ministerio de Salud, las oferta recibidas por los laboratorios proveedores de panitumumab y cetuximab incorporan el costo de exámenes para determinar el gen RAS (biomarcadores KRAS, NRAS y BRAF) y biopsia líquida dentro de la cotización.

**Precio Máximo Industrial**

Bevacizumab

El precio de referencia internacional para bevacizumab (solución inyectable de 25mg/4ml) se calculó promediando los precios máximos de venta de Brasil y Colombia, los cuales, a diciembre del año 2016, fueron 1.398 reales y $767.478,12 colombianos respectivamente, lo que en pesos chilenos equivale a $285.637 y $170.180 respectivamente. El promedio de ambos precios es $227.909, lo que se considera el precio de referencia internacional por 4 ml de Avastin®.

Por otro lado, se encontró que el precio mínimo de compra, obtenido de Mercado Público fue de $303.060 por 4 ml de solución de Avastin® 100 mg para el año 2017.

Se recibió oferta del proveedor, por un monto $218.205 neto por 100 mg/4Ml.

En consecuencia, el Precio Máximo Industrial para Bevacizumab es de $ 218.205 por frasco

Cetuximab

El precio de referencia internacional para cetuximab se calculó promediando los precios máximos de venta de Brasil y Colombia, los cuales a diciembre del año 2016 fueron: 721 reales (5mg/ml en 20mL de solución) y 3.605,93 reales (5 mg/ml en 100 ml de solución), lo que en pesos chilenos equivale a $147.356 y $736.756 respectivamente. Asumiendo que la presentación de 100 mL mantendrá su precio por ml para un volumen menor, se obtiene que el precio por 20 mL de solución en Colombia sería de $147.351. De esta forma, el precio de referencia internacional sería el promedio de ambos valores: $147.353 por 20 mL de solución de Erbitux® 5mg/mL.

Por otro lado, se encontró que el precio mínimo de compra, obtenido de Mercado Público fue de $154.350 por 20 mL de Erbitux® 5mg/mL para el año 2015.

Se recibió oferta del proveedor por un monto de $132.300 neto por ampolla de 20 ml de Erbitux® 5mg/Ml.

El Precio Máximo Industrial es de $$132.300 neto por ampolla de 20 ml.

Panitumumab

El precio de referencia internacional para panitumumab se calculó promediando los precios máximos de venta de Brasil y Colombia, los cuales a diciembre del año 2016 fueron: 1.169,94 reales (20 mg/ml en 5 ml de solución) y de 4.679,79 reales (20 mg/ml en 20 ml de solución), lo que en pesos chilenos equivale a $239.040 y $956.165 respectivamente. Asumiendo nuevamente que el precio por ml se mantendrá en una presentación de menor volumen, se

obtiene un precio de $239.041 por 5 ml de solución. De esta forma, el precio de referencia internacional sería el promedio de ambos valores: $239.041 por 5 ml de Vectibix® 20 mg/mL.

Por otro lado, se encontró el precio mínimo de compra obtenido de Mercado Público fue en el año 2017 por $387.000 por 5 ml de Vectibix® 20 mg/mL.

La oferta recibida por el proveedor $324.000 neto por vial de 5mL de Vectibix® 20mg/Ml.

El Precio Máximo Industrial para este medicamento es de $281.521 para Panitumumab por 5 ml (20 mg/ml).

**Impacto Presupuestario**

Para realizar el impacto presupuestario, se consideró el precio que los proveedores de cada tratamiento enviaron. Luego, se estimaron los pacientes que serían elegibles para cada terapia, calculando la prevalencia de personas con CCRm con gen RAS no mutado en cetuximab y panitumumab. En los casos donde se estimó una 2ª línea de tratamiento, se asumió que un 10% de los pacientes no responderían a la 1ª línea. De esta forma, se calcularon 848 pacientes anuales para ser tratados con terapia de primera línea, mientras que 118 pacientes anuales serían elegibles para la terapia de 2ª línea. La tabla 16 muestra el resultado del análisis de impacto presupuestario para cada tratamiento entre 2017 y 2021.

Los precios utilizados en cada tratamiento fueron obtenidos de cotizaciones entregadas por los proveedores de estas tecnologías: bevacizumab ($218.205 neto por 100 mg/4mL), cetuximab ($132.300 neto por ampolla de 20 mL de Erbitux® 5mg/mL), y panitumumab ($324.000 neto por vial de 5mL de Vectibix® 20mg/mL).

De esta forma, se estimó un costo anual de bevacizumab de $MM5.365 para el año 2018, lo que ascendería a $MM6.038 para el año 2022.

El tratamiento de cetuximab para pacientes en primera línea es de $MM32.244 calculado al año 2018, el cual aumentaría alrededor $MM36.290 para el año 2022.

Por otra parte, el costo anual de cetuximab para pacientes en segunda línea sería de $MM4.478 para el año 2018, el cual aumentaría a $MM5.040 para el año 2022.

En el caso de panitumumab, el costo anual estimado sería de $MM5.047 para el año 2018, el cual aumentaría a $MM5.681 para el año 2022.

Por último, se debe mencionar que dos de los proveedores que envió una cotización de cetuximab y panitumumab incorporó dentro de su oferta el costo del test RAS, con los marcadores KRAS, NRAS y BRAF, para identificar los subgrupos de pacientes con CCRm.

**Tabla 16. Impacto presupuestario para cada tratamiento (MM$)**

| Alternativa terapéutica | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 |
|---|---|---|---|---|---|
| Bevacizumab 2ª línea | 5.365 | 5.525 | 5.691 | 5.862 | 6.038 |
| Cetuximab 1ª línea | 32.244 | 33.211 | 34.208 | 35.234 | 36.290 |
| Cetuximab 2ª línea | 4.478 | 4.613 | 4.751 | 4.894 | 5.040 |
| Panitumumab 2ª línea | 5.048 | 2.600 | 5.355 | 5.516 | 5.681 |

## 11 IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES

**Garantía**

Tratamiento biológico para pacientes con cáncer colorectal metastásico portadores de GEN RAS no mutado.

**Población Bajo Control**

Según cifras SIGGES, 2800 pacientes se encuentran el año 2016 en tratamiento con Cáncer de Colon.

**Especialidades requeridas**

Cirugía coloproctológica, Oncólogo.

**Equipo Profesional de Apoyo**

Enfermera.

**Exámenes Asociados**

Marcadores Tumorales.

**Otros Requerimientos**

Administración ev por infusión, con monitorización.

**Red de atención Potencial**

Red de Atención GES, expresada en Libro de REDES 2017.

**Brechas**

- Marcadores tumorales, para receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y **mutación del oncogen RAS, no se realiza en el sistema público.**
- Bioquímico en biología molecular.
- Técnica PCR e tiempo real.

**Conclusión: Se recomienda.** Existe Red de atención para dar respuesta a este problema de Salud, pero con limitaciones en apoyo diagnóstico, se requiere apoyo financiero para compra de exámenes o instalación de la Técnica en el sistema público.

## 12 REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES

### Repercusiones Éticas

Respecto de la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en el análisis de la eficacia de las intervenciones contenidas en este informe, respecto a Cetuximab 1era línea los estudios fueron financiados respectivamente por Merck (35), Merck-Serono (Alemania), Sanofi-aventis (Noruega), Norwegian cancer society, Swedish cancer society [28], No reportado (37), Merck (38), Proyectos del ministerio de salud de China (39), y el Cancer research UK (40). Respecto de Cetuzimab 2da línea, un estudio (44) fue financiado por el Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la cura dei Tumor / Italian Medicines Agency (AIFA). En relación a Panitumumab 1ra línea, el ensayo fue subvencionado por Royal Marsden Hospital y el Institute of Cancer Research, National Institute for Health Research, Biomedical Research Centre (53, 54). Sobre Panitumumab 2da línea, el único estudio (59-61) fue financiado por Amgen. Finalmente, en relación a Bevacizumab 2da línea el único ensayo incluido (74), fue financiado por Genetech.

Respecto a la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en la evaluación económica de las intervenciones contenidas en este informe, tres estudios (75,78, 81) no reportaron si recibieron financiamiento o no, en un estudio los autores reportan no haber recibido financiamiento (76), un estudio fue financiado por Merck (77), y en dos estudios los autores reportaron haber recibido financiamiento de Roche, Sanofi Aventis y Pfizer (82) y de la consultora Rti Health Solutions (79). Finalmente, en un estudio (80), la institución que patrocinó el estudio declaró haber recibido financiamiento de Roche, Celgene y Astra-Zeneca.

### Repercusiones Sociales

Se debe considerar que el cáncer colorrectal se presenta principalmente en personas mayores de 60 años, correspondiendo al 6% de las muertes por cáncer. La sobrevida a 5 años en pacientes con metástasis es cercana al 11%. El uso de cetuximab en segunda línea podría disminuir la mortalidad. En el caso de panitumumab y bevacizumab el efecto neto del uso de estas terapias en personas con cáncer de colon en segunda línea es relativamente incierto. Sobre la base de la evidencia presentada no es posible cuantificar la magnitud del impacto que podrían tener las terapias de este informe para cáncer de colon en la calidad de la vida de las personas, en su capacidad laboral o escolar, en el requerimiento de asistencia en actividades de la vida diaria, redes de apoyo u otros.

### Repercusiones Jurídicas

Conforme a la información recibida por este Ministerio de Salud recibida (excluye a ISAPRE ex Mas Vida, que no entregó información), es posible indicar que para el medicamento Bevacizumab, desde el año 2012 a abril de 2017, existe un acuerdo extracontractual que otorga cobertura en sistema ISAPRE; un recurso rechazado para otorgar cobertura en el sistema FONASA; y, finalmente un recurso acogido para otorgar cobertura en el sistema ISAPRE.

De la misma información obtenida, es posible deprender que para el medicamento Cetuximab, una demanda rechazada en el sistema ISAPRE, mientras que para el medicamento Panitumumab, no existen litigios, ni acuerdos extrajudiciales.

Respecto a las ofertas económicas, de acuerdo a lo señalado en el acápite 10 "Análisis Económico" de esta evaluación, éstas se ajustan a los términos señalados en el inciso tercero del artículo 17, del decreto supremo N°13, de 2017, del Ministerio de Salud, que aprueba Reglamento que Establece el Proceso destinado a determinar los Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° Y 8° de la ley N° 20.850, norma que al efecto establece que "La condiciones y precios deberán estar expresados en pesos chilenos y su vigencia deberá exceder a lo menos en 60 días a la fecha de entrada en vigencia del siguiente decreto que corresponda dictar para determinar los diagnósticos y tratamientos que ingresan al sistema de protección financiera creado por la ley y no podrá estar sujeta a la adquisición de determinado volumen por parte de la Central de Abastecimiento del Sistema Nacional de Servicios de Salud, la que para su proceso de adquisición se sujetará a lo dispuesto en la ley Nº 19.886 y el Título VIII de la ley."

Por otra parte, cabe indicar que no se obtuvo información respecto de patentes.

Asimismo, cabe señalar que, considerando que existe solo un medicamento registrado en el Instituto de Salud Pública con distintas presentaciones, no se visualizan, por ahora, consideraciones especiales en la licitación que deba efectuar la CENABAST para la adquisición de los productos evaluados, en caso que éstos sean incorporados al sistema de protección financiera de la ley N°20.850. Sin perjuicio de lo anterior, se hace presente que, para el medicamento Panitumumab, dado que el precio máximo industrial fijado en esta instancia es inferior a la oferta presentada conforme al artículo 17 del Reglamento citado, es posible prever que pueden existir dificultades en la adquisición, la que no puede realizarse por un precio superior al máximo industrial. Por lo anterior, se sugiere que la CENABAST adopte los resguardos pertinentes, en conformidad a las facultades especiales otorgadas por la ley N°20.850.

Por último y sin perjuicio de lo antes señalado, es dable agregar que, conforme al análisis efectuado al presente informe, éste se ajusta a derecho.

## 13. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN

La presente evaluación será actualizada en un plazo máximo de hasta 5 años o al presentarse alguna de las condiciones establecidas en el subtítulo II.ii Alcance y plazo de revisión de la evaluación, de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850.

## 14. CONCLUSIÓN

Para dar cumplimiento al artículo 28° del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7°y 8° de la ley N°20.850, aprobado por el decreto N°13 del Ministerio de Salud, se concluye que el presente informe de evaluación se considera favorable, de acuerdo a lo establecido en el Título III. de las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 de este mismo ministerio.

## REFERENCIAS


1. Goldstein DA, Zeichner SB, Bartnik CM, Neustadter E, Flowers CR. Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review of the Value of Current Therapies. Clin Colorectal Cancer. 2016;15(1):1–6.
2. Ministerio de Salud. Guía Clínica Cáncer Colorrectal en Personas de 15 años y más. Guía Clínica AUGE. 2012.
3. Zhang L, Ma L, Zhou Q. Overall and KRAS-specific results of combined cetuximab treatment and chemotherapy for metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. Int J Colorectal Dis. 2011;26(8):1025–33.
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J cancer. 2015 Mar;136(5):E359-86.
5. Ministerio de Salud. Informe Final: Estudio De Verificación Del Costo Esperado Individual Promedio Por Beneficiario Del Conjunto Priorizado De Problemas De Salud Con Garantías Explícitas - 2015. 2016.
6. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Putting NICE guidance into practice Resource impact report : Cetuximab and panitumumab for previously untreated metastatic colorectal. 2017;(March).
7. Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F, Normanno N. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. Crit Rev Oncol Hematol. 1995 Jul;19(3):183–232.
8. Robertson DJ, Stukel TA, Gottlieb DJ, Sutherland JM, Fisher ES. Survival after hepatic resection of colorectal cancer metastases: a national experience. Cancer. 2009 Feb;115(4):752–9.
9. European Medicines Agency (EMA). Anexo I Ficha Técnica O Resumen De Las Características Del Producto. Myozyme. 2013;196.
10. Bekaii-Saab T, Wu C. Seeing the forest through the trees: A systematic review of the safety and efficacy of combination chemotherapies used in the treatment of metastatic colorectal cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 2014 Jul;91(1):9–34.
11. Chan DLH, Segelov E, Wong RS, Smith A, Herbertson RA, Li BT, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors for metastatic colorectal cancer. In: Pavlakis N, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2017. p. CD007047.
12. Cui C-H, Huang S-X, Qi J, Zhu H-J, Huang Z-H, Yu J-L. Neoadjuvant chemotherapy (NCT) plus targeted agents versus NCT alone in colorectal liver metastases patients: A systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2015 Dec;6(41):44005–18.
13. Esin E, Yalcin S. Maintenance strategy in metastatic colorectal cancer: A systematic review. Cancer Treat Rev. 2016 Jan;42:82–90.

14. Gao G.-H., Zhou X.-L., Huang R.-F., Jiang J.-W., Chu Z.-H. LX-H. Cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. Tumor; 2009. p. 253–8.

15. Golfinopoulos V, Salanti G, Pavlidis N, Ioannidis JP. Survival and disease-progression benefits with treatment regimens for advanced colorectal cancer: a meta-analysis. Lancet Oncol. 2007 Oct;8(10):898–911.

16. Huxley N, Crathorne L, Varley-Campbell J, Tikhonova I, Snowsill T, Briscoe S, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cetuximab (review of technology appraisal no. 176) and panitumumab (partial review of technology appraisal no. 240) for previously untreated metastatic colorectal cancer: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess (Rockv). 2017 Jun;21(38):1–294.

17. Kirstein MM, Lange A, Prenzler A, Manns MP, Kubicka S, Vogel A. Targeted Therapies in Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Assessment of Currently Available Data. Oncologist. 2014 Nov;19(11):1156–68.

18. Ku GY, Haaland BA, de Lima Lopes G. Cetuximab in the first-line treatment of K-ras wild-type metastatic colorectal cancer: the choice and schedule of fluoropyrimidine matters. Cancer Chemother Pharmacol. 2012 Aug;70(2):231–8.

19. Li X-X, Liang L, Huang L-Y, Cai S-J. Standard chemotherapy with cetuximab for treatment of colorectal cancer. World J Gastroenterol. 2015 Jun;21(22):7022–35.

20. LIN L, CHEN L-L, WANG Y, MENG X-Y, LIANG C, ZHOU F-X. 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):1017–24.

21. Liu L, Cao Y, Tan A, Liao C, Gao F. Cetuximab-based therapy versus non-cetuximab therapy for advanced cancer: a meta-analysis of 17 randomized controlled trials. Cancer Chemother Pharmacol. 2010 Apr;65(5):849–61.

22. Liu L, Cao Y, Tan A, Liao C, Mo Z, Gao F. Cetuximab-based therapy *vs* noncetuximab therapy in advanced or metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. Color Dis. 2010 May;12(5):399–406.

23. Loupakis F, Cremolini C, Salvatore L, Schirripa M, Lonardi S, Vaccaro V, et al. Clinical impact of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in first-line treatment of metastatic colorectal cancer. Cancer. 2012 Mar;118(6):1523–32.

24. Lv W, Zhang GQ, Jiao A, Zhao BC, Shi Y, Chen BM, et al. Chemotherapy Plus Cetuximab versus Chemotherapy Alone for Patients with KRAS Wild Type Unresectable Liver-Confined Metastases Colorectal Cancer: An Updated Meta-Analysis of RCTs. Gastroenterol Res Pract. 2017;2017:8464905.

25. Lv Z, Ning J, Chen H. 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 Dec;35(12):11741–50.

26. Pietrantonio F, Cremolini C, Petrelli F, Di Bartolomeo M, Loupakis F, Maggi C, et al. 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.

27. Qi W-X, Shen Z, Tang L-N, Yao Y. Does the addition of targeted biological agents to first-line chemotherapy for advanced colorectal cancer increase complete response? A systematic review and meta-analysis. Color Dis. 2014 Sep;16(9):O300–7.

28. Rosa B, de Jesus JP, de Mello EL, Cesar D, Correia MM. Effectiveness and safety of monoclonal antibodies for metastatic colorectal cancer treatment: systematic review and meta-analysis. Ecancermedicalscience. 2015;9:582.

29. Sabanathan D, Eslick GD, Shannon J. Use of Neoadjuvant Chemotherapy Plus Molecular Targeted Therapy in Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Colorectal Cancer. 2016;15(4):e141–7.

30. Vale CL, Tierney JF, Fisher D, Adams RA, Kaplan R, Maughan TS, et al. Does anti-EGFR therapy improve outcome in advanced colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev. 2012 Oct;38(6):618–25.

31. Wen F, Tang R, Sang Y, Li M, Hu Q, Du Z, et al. Which is false: Oxaliplatin or fluoropyrimidine? An analysis of patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with first-line epidermal growth factor receptor monoclonal antibody. Cancer Sci. 2013 Oct;104(10):1330–8.

32. YAN P, TIAN J, QIAN J, ZHANG Y, WANG Z. Efficacy and safety of cetuximab combined with chemotherapy versus chemotherapy alone in the treatment of metastatic colorectal cancer: a systemic review with meta-analysis. Pharm Care Res. 2015 Aug;15(4):281–6.

33. Zhou S, Huang Y, Wei Y, Jiang Z, Zhang Y, Yang Q, et al. No survival benefit from adding cetuximab or panitumumab to oxaliplatin-based chemotherapy in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer in KRAS wild type patients: a meta-analysis. PLoS One. 2012;7(11):e50925.

34. Lv S, Zhu Y, Lou J, Guo J, Huang Z. A meta analysis of cetuximab plus oxaliplatin based chemotherapy regimen for metastatic colorectal cancer. Indian J Cancer. 2014 Mar;51(7):113.

35. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, de Braud F, Schuch G, Zubel A, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. Ann Oncol. 2011 Jul;22(7):1535–46.

36. Tveit KM, Guren T, Glimelius B, Pfeiffer P, Sorbye H, Pyrhonen S, et al. Phase III Trial of Cetuximab With Continuous or Intermittent Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (Nordic FLOX) Versus FLOX Alone in First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: The NORDIC-VII Study. J Clin Oncol. 2012 May;30(15):1755–62.

37. Venook,A., Niedzwiecki, D., Hollis, D., Sutherland, S., Goldberg, R., Alberts, S., Benson, A., Wade, J., Schilsky, R., Mayer R. Phase III study of irinotecan/5FU/LV (FOLFIRI) or oxaliplatin/5FU/LV (FOLFOX) ± cetuximab for patients (pts) with untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC): CALGB 80203 preliminary results. Journal of Clinical Oncology . 2006. p. 3509–3509.

38. Van Cutsem E, Köhne C-H, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. Cetuximab Plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin As First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: Updated Analysis of Overall Survival According to Tumor *KRAS* and *BRAF* Mutation

Status. J Clin Oncol. 2011 May;29(15):2011–9.

39. Ye L-C, Liu T-S, Ren L, Wei Y, Zhu D-X, Zai S-Y, et al. Randomized Controlled Trial of Cetuximab Plus Chemotherapy for Patients With *KRAS* Wild-Type Unresectable Colorectal Liver-Limited Metastases. J Clin Oncol. 2013 Jun;31(16):1931–8.

40. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. Lancet. 2011 Jun;377(9783):2103–14.

41. Borner M, Koeberle D, Von Moos R, Saletti P, Rauch D, Hess V, et al. Adding cetuximab to capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research SAKK. Ann Oncol. 2008 Mar;19(7):1288–92.

42. Xu XH, Ma R, Li LL LB. Clinical observation on cetuximab (C225) with FOLFOX4 in the treatment of metastatic colorectal cancer. Cancer Research and Clinic. 2009. p. 695–6.

43. Chen K, Gong Y, Zhang Q, Shen Y, Zhou T. Efficacy and safety of addition of bevacizumab to FOLFIRI or irinotecan/bolus 5-FU/LV (IFL) in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2016 Nov;95(46):e5221.

44. Passardi A, Scarpi E, Gelsomino F, Palladino MA, Casadei Gardini A, Turci D, et al. Impact of second-line cetuximab-containing therapy in patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: results from the ITACa randomized clinical trial. Sci Rep. 2017 Sep;7(1):10426.

45. Polikoff J, Mitchell EP, Badarinath S, Graham CD, Jennis A, Chen T-T, et al. Cetuximab plus FOLFOX for colorectal cancer (EXPLORE): Preliminary efficacy analysis of a randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2005 Jun;23(16_suppl):3574–3574.

46. Chan DL, Pavlakis N, Shapiro J, Price TJ, Karapetis CS, Tebbutt NC, et al. Does the Chemotherapy Backbone Impact on the Efficacy of Targeted Agents in Metastatic Colorectal Cancer? A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. Rosell R, editor. PLoS One. 2015 Aug;10(8):e0135599.

47. Ibrahim EM, Abouelkhair KM. Clinical outcome of panitumumab for metastatic colorectal cancer with wild-type KRAS status: a meta-analysis of randomized clinical trials. Med Oncol. 2011 Dec;28 Suppl 1:S310-7.

48. Zheng L, Liang R. The efficacy and safety of panitumumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis from five randomized controlled trials. Drug Des Devel Ther. 2015 Aug;9:4471.

49. Petrelli F, Barni S, Anti-EGFR agents for liver metastases. Resectability and outcome with anti-EGFR agents in patients with KRAS wild-type colorectal liver-limited metastases: a meta-analysis. Int J Colorectal Dis. 2012 Aug;27(8):997–1004.

50. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Barni S. Cetuximab and panitumumab in KRAS wild-type colorectal cancer: a meta-analysis. Int J Colorectal Dis. 2011 Jul;26(7):823–33.

51. Shan L, Li M, Ma J, Zhang H. PCR-Based Assays versus Direct Sequencing for Evaluating the Effect of KRAS Status on Anti-EGFR Treatment Response in Colorectal Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Coppola D, editor. PLoS One. 2014 Sep;9(9):e107926.

52. Tang N-P, Li H, Qiu Y-L, Zhou G-M, Wang Y, Ma J, et al. Risk/benefit profile of panitumumab-based therapy in patients with metastatic colorectal cancer: evidence from five randomized controlled trials. Tumor Biol. 2014 Oct;35(10):10409–18.

53. Douillard J-Y, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab–FOLFOX4 Treatment and *RAS* Mutations in Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2013 Sep;369(11):1023–34.

54. Douillard J-Y, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Randomized, Phase III Trial of Panitumumab With Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (FOLFOX4) Versus FOLFOX4 Alone As First-Line Treatment in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer: The PRIME Study. J Clin Oncol. 2010 Nov;28(31):4697–705.

55. Chen Q, Cheng M, Wang Z, Zhao S. The efficacy and safety of panitumumab plus irrinotecan-based chemotherapy in the treatment of metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2016 Dec;95(50):e5284.

56. Hoyle M, Crathorne L, Peters J, Jones-Hughes T, Cooper C, Napier M, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cetuximab (mono- or combination chemotherapy), bevacizumab (combination with non-oxaliplatin chemotherapy) and panitumumab (monotherapy) for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy (review of technology appraisal No.150 and part review of technology appraisal No. 118): a systematic review and economic model. Heal Technol Assess. 2013 Apr;17(14):1–237.

57. Mocellin S, Baretta Z, Roqué i Figuls M, Solà I, Martin-Richard M, Hallum S, et al. Second-line systemic therapy for metastatic colorectal cancer. In: Mocellin S, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2017. p. CD006875.

58. Murdoch D, Sager J. Will targeted therapy hold its promise? An evidence-based review. Curr Opin Oncol. 2008 Jan;20(1):104–11.

59. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, et al. Wild-Type *KRAS* Is Required for Panitumumab Efficacy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 2008 Apr;26(10):1626–34.

60. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, et al. Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI ± panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2014 Jan;25(1):107–16.

61. Peeters M, Oliner KS, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, et al. Analysis of KRAS/NRAS Mutations in a Phase III Study of Panitumumab with FOLFIRI Compared with FOLFIRI Alone as Second-line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. Clin Cancer Res. 2015 Dec;21(24):5469–79.

62. Ahmadizar F, Onland-Moret NC, De Boer A, Liu G, Maitland-Van Der Zee AH. Efficacy and safety assessment of the addition of bevacizumab to adjuvant therapy agents in cancer patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One. 2015;10(9):1–27.

63. Wagner ADA, Arnold D, Grothey AA, Haerting J, Unverzagt S. Anti-angiogenic therapies for metastatic colorectal cancer. In: Wagner ADA, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2009. p. CD005392.

64. Cao Y, Tan A, Gao F, Liu L, Liao C, Mo Z. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing chemotherapy plus bevacizumab with chemotherapy alone in metastatic colorectal cancer. Int J Colorectal Dis. 2009 Jun;24(6):677–85.

65. Galfrascoli E, Piva S, Cinquini M, Rossi A, La Verde N, Bramati A, et al. Risk/benefit profile of bevacizumab in metastatic colon cancer: A systematic review and meta-analysis. Dig Liver Dis. 2011 Apr;43(4):286–94.

66. Ilic I, Jankovic S, Ilic M. Bevacizumab Combined with Chemotherapy Improves Survival for Patients with Metastatic Colorectal Cancer: Evidence from Meta Analysis. Chang Y-J, editor. PLoS One. 2016 Aug;11(8):e0161912.

67. Lv C, Wu S, Zheng D, Wu Y, Yao D, Yu X. The efficacy of additional bevacizumab to cytotoxic chemotherapy regimens for the treatment of colorectal cancer: an updated meta-analysis for randomized trials. Cancer Biother Radiopharm. 2013 Sep;28(7):501–9.

68. Ma W-H, An Y-H, Zhang Y-Q, Guo Y, Li N. Bevacizumab maintenance treatment for colorectal cancer: A meta-analysis. World Chinese J Dig. 2017;25(4):340.

69. Qu C-Y, Zheng Y, Zhou M, Zhang Y, Shen F, Cao J, et al. Value of bevacizumab in treatment of colorectal cancer: A meta-analysis. World J Gastroenterol. 2015 Apr;21(16):5072.

70. Tol J, Punt CJA. Monoclonal antibodies in the treatment of metastatic colorectal cancer: A review. Clin Ther. 2010 Mar;32(3):437–53.

71. Welch S, Spithoff K, Rumble RB, Maroun J, Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. Bevacizumab combined with chemotherapy for patients with advanced colorectal cancer: a systematic review. Ann Oncol. 2010 Jun;21(6):1152–62.

72. Cao R, Zhang S, Ma D, Hu L. 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. Med Oncol. 2015 Jan;32(1):325.

73. Cohen MH, Gootenberg J, Keegan P, Pazdur R. FDA Drug Approval Summary: Bevacizumab Plus FOLFOX4 as Second-Line Treatment of Colorectal Cancer. Oncologist. 2007 Mar;12(3):356–61.

74. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin (FOLFOX4) for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Results From the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol. 2007 Apr;25(12):1539–44.

75. Hoyle M, Peters J, Crathorne L, Jones-Hughes T, Cooper C, Napier M, et al. Cost-

effectiveness of cetuximab, cetuximab plus irinotecan, and panitumumab for third and further lines of treatment for KRAS wild-type patients with metastatic colorectal cancer. Value Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res. 2013;16(2):288–96.

76. Mittmann N, Au H-J, Tu D, O'Callaghan CJ, Isogai PK, Karapetis CS, et al. Prospective cost-effectiveness analysis of cetuximab in metastatic colorectal cancer: evaluation of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group CO.17 trial. J Natl Cancer Inst. 2009 Sep;101(17):1182–92.

77. Starling N, Tilden D, White J, Cunningham D. Cost-effectiveness analysis of cetuximab/irinotecan vs active/best supportive care for the treatment of metastatic colorectal cancer patients who have failed previous chemotherapy treatment. Br J Cancer. 2007 Jan;96(2):206–12.

78. Annemans L, Van Cutsem E, Humblet Y, Van Laethem JL, Bleiberg H. Cost-effectiveness of cetuximab in combination with irinotecan compared with current care in metastatic colorectal cancer after failure on irinotecan--a Belgian analysis. Acta Clin Belg. 2007;62(6):419–25.

79. Graham CN, Maglinte GA, Schwartzberg LS, Price TJ, Knox HN, Hechmati G, et al. Economic Analysis of Panitumumab Compared With Cetuximab in Patients With Wild-type KRAS Metastatic Colorectal Cancer That Progressed After Standard Chemotherapy. Clin Ther. 2016 Jun;38(6):1376–91.

80. Franken MD, van Rooijen EM, May AM, Koffijberg H, van Tinteren H, Mol L, et al. Cost-effectiveness of capecitabine and bevacizumab maintenance treatment after first-line induction treatment in metastatic colorectal cancer. Eur J Cancer. 2017 Apr;75:204–12.

81. Goldstein DA, Chen Q, Ayer T, Howard DH, Lipscomb J, El-Rayes BF, et al. First- and second-line bevacizumab in addition to chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a United States-based cost-effectiveness analysis. J Clin Oncol. 2015 Apr;33(10):1112–8.

82. Hedden L, Kennecke H, Villa D, Johnston K, Speers C, Kovacic L, et al. Incremental cost-effectiveness of the pre- and post-bevacizumab eras of metastatic colorectal cancer therapy in British Columbia, Canada. Eur J Cancer. 2012 Sep;48(13):1969–76.

83. National Institute for Clinical Excellence (NICE). NICE Guidelines. 2007.

84. National Institute of Clinical Excellence (NICE). NICE Guidelines. 2012.

85. National Institute of Clinical Excellence (NICE). Cetuximab and panitumumab for previously untreated metastatic colorectal cancer. 2017.

86. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS). Efectividad del uso de bevacizumab en combinación con quimioterapia para el tratamiento de primera y segunda línea de cáncer colorectal metastásico.

87. pan-Canadian Oncology Drug review (pCODR). Final recommendation for Cetuximab (Erbitux) for Metastasic Colorectal Cancer. 2013.

## ANEXO 1. Seguridad de bevacizumab

### Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de Avastin está basado en los datos de más de 5.700 pacientes con varios tipos de cáncer, tratados en su mayoría con Avastin en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos.

Las reacciones adversas más graves fueron:

- Perforaciones gastrointestinales.
- Hemorragia, incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis, más frecuente en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico.
- Tromboembolismo arterial.

En los ensayos clínicos, las reacciones adversas observadas globalmente con mayor frecuencia en pacientes tratados con Avastin fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

Los análisis de los datos de seguridad clínica sugieren que la incidencia de hipertensión y proteinuria durante la terapia con Avastin probablemente sea dosis-dependiente.

### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas enumeradas en esta sección se clasifican por frecuencia en las siguientes categorías. Muy comunes (≥ 1/10); comunes (≥ 1/100 y < 1/10); poco comunes (≥ 1/1,000 y < 1/100); raras (≥ 1/10,000 y < 1/1,000); muy raras (< 1/10,000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las tablas a continuación enumeran las reacciones adversas asociadas con el uso de Avastin en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones.

La siguiente tabla muestra reacciones adversas clasificadas por frecuencia. Se determinó que éstas tenían una relación causal con Avastin a través de:

- incidencias relativas observadas entre los brazos de tratamiento del ensayo clínico (al menos con una diferencia del 10% de reacciones NCI-CTCAE de Grado 1-5 ó al menos con una diferencia del 2% de reacciones NCI-CTCAE de Grado 3-5).
- estudios de seguridad post-autorización,
- la notificación espontánea,
- los estudios epidemiológicos/no intervencionales o los estudios observacionales,
- o a través de la evaluación de notificaciones de casos individuales.

La segunda tabla de este anexo muestra la frecuencia de reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como acontecimientos adversos con al menos una diferencia del 2%

en comparación con el brazo de control en los estudios clínicos para reacciones NCI-CTCAE de Grado 3-5. Además, esta tabla también incluye las reacciones adversas que son consideradas por el TAC como clínicamente significativas o graves.

En las siguientes tablas se incluyen las reacciones adversas poscomercialización, según corresponda. En la tercera tabla de este anexo se muestra la información detallada sobre estas reacciones posteriores a la comercialización.

Las reacciones adversas se incluyen en la categoría de frecuencia apropiada en las tablas que están a continuación según la incidencia más alta observada en cualquier indicación.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Algunas de las reacciones adversas son reacciones observadas frecuentemente con la quimioterapia; no obstante, Avastin puede exacerbar estas reacciones cuando se combina con agentes quimioterápicos. Los ejemplos incluyen el síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar con doxorrubicina liposomal pegilada o capecitabina, neuropatía sensorial periférica con paclitaxel u oxaliplatino, alteraciones de las uñas o alopecia con paclitaxel y paroniquia con erlotinib.

**Tabla de reacciones adversas clasificadas por frecuencia**

| Sistema de clasificación de órganos | Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras | Muy raras | Frecuencia no conocida |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Infecciones e infestaciones | | Sepsis, Absceso[b,d], Celulitis, Infección, Infección en el tracto urinario | | Fascitis necrosante[a] | | |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Neutropenia febril Leucopenia Neutropenia[b] Trombocitopenia | Anemia, Linfopenia | | | | |
| Trastornos del sistema inmunológico | | Hipersensibilidad, reacciones a la perfusión [a,b,d] | | | | |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Anorexia Hipomagnesemia Hiponatremia | Deshidratación | | | | |
| Trastornos del sistema nervioso | Neuropatía sensorial periférica[b] Disartria, Cefalea, Disgeusia | Accidente cerebrovascular, síncope, somnolencia | | Síndrome de encefalopatía posterior reversible[a,b,d] | Encefalopatía hipertensiva[a] | |
| Trastornos oculares | Trastorno ocular, Lagrimeo aumentado | | | | | |
| Trastornos cardíacos | | Insuficiencia cardíaca congestiva[b,d] Taquicardia supraventricular | | | | |
| Trastornos vasculares | Hipertensión[b,d], Trombo-embolismo (venoso)[b,d] | Tromboembolismo (arterial)[b,d] Hemorragia[b,d,] Trombosis venosa profunda | | | | Micro-angiopatía renal trombótica[a,b] |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Disnea, Rinitis Epistaxis, Tos | Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis[b,d], Embolia pulmonar Hipoxia, disfonía[a] | | | | Hipertensión pulmonar[a], Perforación del tabique nasal[a] |
| Trastornos gastrointestinales | Hemorragia rectal, Estomatitis, Estreñimiento, Diarrea, Náuseas, Vómitos, Dolor abdominal | Perforación gastrointestinal[b,d] Perforación intestinal Íleo Obstrucción intestinal, Fístulas recto- vaginales[d,e], Trastorno gastrointestinal, Proctalgia | | | | Úlcera gastro-intestinal[a] |
| Trastornos hepatobiliares | | | | | | Perforación de la vesícula biliar[a,b] |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Complicaciones en la cicatrización de heridas[b,d], Dermatitis exfoliativa, Piel seca, Decoloración de la piel | Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar | | | | |
| Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo | Artralgia Mialgia | Fístula[b,d] Debilidad, muscular, Dolor de espalda | | | | Osteonecrosis de la mandíbula[a,b] Osteonecrosis no mandibular[a,f] |
| Trastornos renales y urinarios | Proteinuria[b,d] | | | | | |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | Insuficiencia ovárica[b,c,d] | Dolor pélvico | | | | |
| Trastornos congénitos, familiares y genéticos | | | | | | Anomalías fetales[a,b] |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Astenia, Fatiga, Fiebre, Dolor, Inflamación de la mucosa | Letargia | | | | |
| Exploraciones complementarias | Pérdida de peso | | | | | |

Cuando en los ensayos clínicos se observaron reacciones adversas en todos los grados y de grado 3-5, se ha notificado la frecuencia más alta observada en los pacientes.
Los datos no están ajustados para los diferentes tiempos de tratamiento.

[a] Para más información, consulte la tercera tabla de este anexo "Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización".

[b] Los términos representan un grupo de acontecimientos adversos que describen un concepto médico en lugar de una sola afección o términos de referencia de MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este conjunto de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (ej., agrupación de reacciones tromboembólicas arteriales incluyendo accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otras reacciones tromboembólicas arteriales).

[c] Basado en un subestudio del NSABP C-08 con 295 pacientes.

[d] Para obtener información adicional, consulte más adelante en la sección "Información adicional sobre reacciones adversas graves seleccionadas".

[e] Las Fístulas recto-vaginales son las fístulas más frecuentes en la categoría de fístula GI-vaginal.

[f] Observado sólo en población pediátrica

**Tabla de reacciones adversas graves clasificadas por frecuencia**

| Sistema de clasificación de órganos | Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras | Muy raras | Frecuencia no conocida |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Infecciones e infestaciones | | Sepsis, Celulitis Absceso[a,b] , Infección en el tracto urinario | | | | Fascitis necrosante |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia[a], Trombocitopenia | Anemia, Linfopenia | | | | |
| Trastornos del sistema inmunológico | | | | | | Hipersensibilidad, reacciones a la perfusión |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | Deshidratación Hiponatremia | | | | |
| Trastornos del sistema nervioso | Neuropatía sensorial periférica[a] | Accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia, Cefalea | | | | Síndrome de encefalopatía posterior reversible[a,b,c], Encefalopatía hipertensiva |
| Trastornos cardíacos | | Insuficiencia cardíaca congestiva [a,b], Taquicardia supraventricular | | | | |
| Trastornos vasculares | Hipertensión[a,b] | Tromboembolismo (arterial)[a,b], Hemorragia[a,b], Tromboembolismo (venoso)[a,b], Trombosis venosa Profunda | | | | Microangiopatía trombótica renal [b,c] |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis[a,b], Embolia pulmonar, Epistaxis, Disnea, Hipoxia, | | | | Hipertensión pulmonar[c,] Perforación del tabique nasal |
| Trastornos gastrointestinales | Diarrea, Náuseas, Vómitos, Dolor abdominal | Perforación intestinal, Íleo, Obstrucción intestinal, Fístulas recto-vaginales[c,d], Trastorno gastrointestinal, Estomatitis, Proctalgia | | | | Perforación gastrointestinal[a,b], Úlcera gastrointestinal[c,] Hemorragia rectal |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Trastornos hepatobiliares | | | | | | Perforación de la vesicular biliar[b,c] |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Complicaciones en la cicatrización de heridas[a,b,], Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar | | | | |
| Trastornos musculoesque-léticos y del tejido conjuntivo | | Fístula[a,b] Mialgia, Artralgia, Debilidad muscular, Dolor de espalda | | | | Osteonecrosis mandibular[b,c] |
| Trastornos renales y urinarios | | Proteinuria[a,b] | | | | |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | | Dolor pélvico | | | | Insuficiencia ovárica[a,b] |
| Trastornos congénitos, familiares y genéticos | | | | | | Anomalías fetales[a,b] |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Astenia, Fatiga | Dolor, Letargia, Inflamación de la mucosa | | | | |

Esta tabla muestra la frecuencia de reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como acontecimientos adversos con una diferencia del 2% en comparación con el brazo de control en los estudios clínicos para reacciones NCI-CTCAE de Grado 3-5. También incluye las reacciones adversas que son consideradas por el TAC como clínicamente significativas o graves. Estas reacciones adversas clínicamente significativas se notificaron en los ensayos clínicos, pero las reacciones de grado 3-5 no cumplieron el umbral de al menos un 2% de diferencia en comparación con el brazo de control. Además, también incluye las reacciones adversas clínicamente significativas que se observaron sólo posteriormente a la comercialización, por lo tanto, se desconoce la frecuencia y el grado de NCI-CTCAE. Estas reacciones clínicamente significativas, por tanto, han sido incluidas en esta tabla en la columna titulada "Frecuencia no conocida".

[a] Los términos representan un grupo de acontecimientos adversos que describen un concepto médico en lugar de una sola afección o términos de referencia de MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias).
Este conjunto de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (ej., las reacciones tromboembólicas arteriales incluyen accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otras reacciones tromboembólicas arteriales).

[b] Para obtener información adicional, consulte más adelante en la sección "Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas".

[c] Para obtener información adicional, consulte la siguiente tabla de este anexo " Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización".

[d] Las fístulas recto-vaginales son las fístulas más frecuentes dentro de la categoría de fístula GI-vaginal.

**Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas**

Perforaciones gastrointestinales (GI) y Fístulas

Se ha asociado el uso de Avastin con casos graves de perforación gastrointestinal.

En los ensayos clínicos se han notificado casos de perforaciones gastrointestinales con una incidencia de menos del 1% en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, hasta un 1,3% en pacientes con cáncer de mama metastásico, hasta un 2% en pacientes con cáncer de células renales metastásico o en pacientes con cáncer de ovario, y hasta un 2,7% en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (incluyendo fistula gastrointestinal y absceso). Del ensayo clínico (GOG-0240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se notificaron perforaciones GI (todos los grados) en el 3,2% de los pacientes, todos tenían antecedentes de radiación pélvica previa.

Hubo diferencia en el tipo y gravedad de aparición de estos acontecimientos, comprendiendo desde la presencia de aire libre detectada en radiografía simple de abdomen, que se resolvió sin necesidad de tratamiento, hasta la perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace mortal. Algunos casos ya presentaban inflamación intrabdominal subyacente como consecuencia de úlcera gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o de colitis asociada a la quimioterapia.

Se notificó un desenlace mortal en aproximadamente un tercio de los casos graves de perforaciones gastrointestinales, los cuales representan entre el 0,2%-1% de todos los pacientes tratados con Avastin.

En ensayos clínicos con Avastin se han notificado fístulas gastrointestinales (todos los grados) con una incidencia de hasta el 2% en pacientes con cáncer colorrectal metastásico y cáncer de ovario, aunque también se notificaron con menos frecuencia en pacientes con otros tipos de cáncer.

*Fístulas GI-vaginales en el estudio GOG-0240*

En un ensayo con pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, la incidencia de fístulas GI-vaginales fue del 8,3% en pacientes tratados con Avastin y del 0,9% en pacientes control, todos ellos tenían antecedentes de radiación pélvica previa. La frecuencia de fístulas GI-vaginales en el grupo tratado con Avastin + quimioterapia fue mayor en pacientes con recurrencia de la enfermedad dentro del campo previamente radiado (16,7%) comparado con pacientes sin radiación previa y/o sin recurrencia dentro del campo previamente radiado (3,6%). Las frecuencias correspondientes en el grupo control que recibió únicamente quimioterapia fueron del 1,1% frente al 0,8% respectivamente. Los pacientes que desarrollen fístulas GI-vaginales pueden tener también obstrucciones intestinales y requerir intervención quirúrgica así como ostomía derivativa.

*Fístulas no-GI*

El uso de Avastin se ha asociado con casos graves de fístulas incluyendo reacciones con desenlace mortal.

Del ensayo clínico (GOG-240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se notificó que el 1,8% de los pacientes tratados con Avastin y el 1,4% de los pacientes del grupo control habían tenido fístulas no gastrointestinales vaginales, vesicales o del tracto genital femenino.

En varias indicaciones se observaron casos poco frecuentes (>= 0,1% y < 1%) de fístulas que implican a otras partes del organismo diferentes del tracto gastrointestinal (p. ej. fístulas broncopleurales y biliares). También se han notificado fístulas durante la experiencia poscomercialización.

Las reacciones se notificaron en distintos momentos del tratamiento, desde la primera semana hasta pasado el primer año desde el inicio del tratamiento con Avastin, produciéndose la mayoría de las reacciones dentro de los 6 primeros meses de tratamiento.

Cicatrización de heridas (

Debido a que Avastin puede tener un impacto negativo en la cicatrización de heridas, se excluyeron de los ensayos clínicos fase III aquellos pacientes que se habían sometido a cirugía mayor en los últimos 28 días.

En los ensayos clínicos de carcinoma metastásico de colon o recto, los pacientes que habían sido sometidos a cirugía mayor entre los 28 y los 60 días antes de iniciar la terapia con Avastin no presentaron un aumento del riesgo de hemorragia postoperatoria ni se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas. Se observó que si los pacientes estaban siendo tratados con Avastin en el momento de la cirugía, presentaban un aumento del riesgo de hemorragia postoperatoria o complicaciones en la cicatrización de heridas en los 60 días siguientes a la cirugía mayor. La incidencia osciló entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).

Se han notificado complicaciones graves en la cicatrización de heridas, incluyendo complicación de una anastomosis, algunas de las cuales con resultado de muerte.

En los ensayos de cáncer de mama localmente recidivante y metastásico se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas de Grado 3-5 hasta en un 1,1% de los pacientes tratados con Avastin comparado con hasta un 0,9% de los pacientes en los brazos control (NCI-CTCAE v.3).

En ensayos clínicos de cáncer de ovario, se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas de Grado 3-5 hasta en un 1,8% de los pacientes del brazo de bevacizumab frente al 0,1% del brazo control (NCI-CTCAE v.3).

Hipertensión

En los ensayos clínicos, a excepción del estudio JO25567, la incidencia global de hipertensión (todos los grados) fue de hasta un 42,1% en los brazos que incluyeron Avastin comparado con hasta el 14% en los brazos control. La incidencia global NCI-CTC de la hipertensión de Grado 3 y 4 se produjo en 0,4% al 17,9% de los pacientes tratados con Avastin. La hipertensión de Grado 4 (crisis hipertensiva) se produjo en hasta un 1,0% de los pacientes tratados con Avastin y quimioterapia, comparado con hasta el 0,2% de los pacientes tratados con la misma quimioterapia sola.

En el estudio JO25567, se observaron todos los grados de hipertensión en el 77,3% de los pacientes que recibieron Avastin en combinación con erlotinib como primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso con mutaciones activadoras en EGFR, en comparación con el 14,3% de los pacientes tratados con erlotinib solo. La hipertensión de Grado 3 se produjo en el 60,0% de los pacientes tratados con Avastin en combinación con erlotinib en comparación con el 11,7% de los pacientes tratados con erlotinib solo. No hubo acontecimientos de hipertensión de grado 4 ó 5.

En general, la hipertensión se controló adecuadamente con antihipertensivos orales tales como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos y bloqueadores de los canales de calcio. Rara vez fue necesaria la interrupción del tratamiento con Avastin o la hospitalización.

Se han notificado casos muy raros de encefalopatía hipertensiva, algunos de los cuales fueron mortales.

No existe una correlación entre el riesgo de hipertensión asociada al tratamiento con Avastin y las características basales de los pacientes, la enfermedad subyacente o la terapia concomitante.

*Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior*

Se han notificado casos raros de pacientes tratados con Avastin que desarrollan signos y síntomas consistentes con el Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (SERP), un caso raro de trastorno neurológico. Su manifestación puede incluir convulsiones, dolor de cabeza, estado mental alterado, alteraciones visuales, o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. Las características clínicas del SERP son, a menudo, inespecíficas, y, por lo tanto, el

diagnóstico de SERP requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente resonancia magnética (RM).

En pacientes que desarrollan SERP, se recomienda un reconocimiento temprano de los síntomas, con un tratamiento oportuno de los síntomas específicos, incluyendo control de la hipertensión (si está asociado con hipertensión grave no controlada), además de interrumpir el tratamiento con bevacizumab. Los síntomas normalmente se resuelven o mejoran en los días posteriores a la interrupción del tratamiento, aunque algunos pacientes han experimentado algunas secuelas neurológicas. No se conoce la seguridad de la reiniciación del tratamiento con Avastin en pacientes que hayan experimentado previamente SERP.

A través de los ensayos clínicos, se han notificado 8 casos de SERP. Dos de los ocho casos no tuvieron confirmación radiológica por RM.

Proteinuria

En los ensayos clínicos, se han notificado casos de proteinuria en un intervalo desde el 0,7% hasta el 54,7% de los pacientes tratados con Avastin.

La gravedad de la proteinuria varió desde clínicamente asintomática, transitoria, indicios de proteinuria hasta síndrome nefrótico, siendo la gran mayoría de los casos proteinuria de Grado 1 (NCI- CTCAE v.3). Se registró proteinuria de Grado 3 hasta en un 10,9% de los pacientes tratados. La proteinuria de Grado 4 (síndrome nefrótico) se observó en hasta el 1,4% de los pacientes tratados. La proteinuria observada en los ensayos clínicos no se asoció a insuficiencia renal y rara vez requirió la interrupción permanente del tratamiento. Se recomienda hacer pruebas de proteinuria antes de comenzar el tratamiento con Avastin. En la mayoría de los ensayos clínicos donde los niveles de proteínas en la orina fueron ≥ 2 g/24 h, el tratamiento con Avastin fue suspendido hasta la recuperación de niveles < 2 g/24 h.

Hemorragia

En los ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de reacciones hemorrágicas de Grado 3-5 según la escala NCI-CTCAE v.3, osciló desde 0,4% hasta 6,9% en los pacientes tratados con Avastin, comparado con hasta un 4,5% de los pacientes en el grupo de quimioterapia control.

Del ensayo clínico (GOG-0240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se han notificado reacciones hemorrágicas de Grado 3-5 en hasta el 8,3% de los pacientes tratados con Avastin en combinación con paclitaxel y topotecán comparado con hasta el 4,6% de pacientes tratados con paclitaxel y topotecán.

Las reacciones hemorrágicas observadas en los ensayos clínicos fueron en su mayoría

hemorragias asociadas al tumor (ver más adelante) y hemorragias mucocutáneas menores (p.ej, epistaxis).

*Hemorragias asociadas al tumor*

La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva se ha observado principalmente en ensayos con pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). Los posibles factores de riesgo incluyen histología de células escamosas, tratamiento con fármacos antirreumáticos/antiinflamatorios, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con Avastin, historial médico previo de aterosclerosis, localización del tumor central y cavitación de tumores antes o durante el tratamiento. Las únicas variables que mostraron una correlación estadísticamente significativa con la hemorragia fueron el tratamiento con Avastin y la histología de células escamosas. Los pacientes con CPNM con un tipo histológico diagnosticado de células escamosas o con histología de tipo celular mixto con predominio de células escamosas se excluyeron de los ensayos fase III posteriores, mientras que los pacientes con histología tumoral desconocida sí se incluyeron.

En pacientes con CPNM excluyendo los que tenían una histología con predominio de células escamosas, se observaron reacciones de todos los Grados con una frecuencia de hasta el 9,3% en los pacientes tratados con Avastin + quimioterapia comparado con hasta el 5% en los pacientes tratados con quimioterapia sola. Las reacciones de Grado 3-5 se han observado en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con Avastin + quimioterapia comparado con < 1% con quimioterapia sola (NCI- CTCAE v.3). La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva puede presentarse de forma repentina y hasta dos tercios de las hemorragias pulmonares graves tuvieron un desenlace mortal.

En pacientes con cáncer colorrectal se han notificado hemorragias gastrointestinales, incluyendo hemorragia rectal y melena, y se evaluaron como hemorragias asociadas al tumor.

También se observaron casos raros de hemorragias asociadas al tumor en otros tipos y localizaciones tumorales, incluyendo casos de hemorragia en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC.

No se evaluó de manera prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados la incidencia de hemorragia en el SNC en pacientes con metástasis no tratadas localizadas en el SNC que recibieron bevacizumab. En un análisis exploratorio retrospectivo de los datos de 13 ensayos aleatorizados finalizados en pacientes con distintos tipos de tumores; 3 pacientes de 91 (3,3%) con metástasis cerebral experimentaron hemorragia del SNC (todas de Grado 4) cuando fueron tratados con bevacizumab, en comparación con 1 caso

(Grado 5) de 96 pacientes (1%) cuando no fueron tratados con bevacizumab.

En dos ensayos posteriores en pacientes con metástasis cerebrales tratadas (que incluyeron alrededor de 800 pacientes), cuando se realizó el análisis de seguridad provisional se notificó un caso de Grado 2 de hemorragia en el SNC (1,2%) en los 83 pacientes tratados con bevacizumab (NCI-CTCAE v.3).

Durante todos los ensayos clínicos, se observó hemorragia mucocutánea hasta en un 50% de los pacientes tratados con Avastin. Lo más frecuente fueron casos de epistaxis de Grado 1 según la escala NCI-CTCAE v.3 que duraron menos de 5 minutos, se resolvieron sin necesidad de tratamiento médico y no requirieron ningún cambio en el régimen de tratamiento con Avastin. Los datos clínicos de seguridad sugieren que la incidencia de hemorragias mucocutáneas menores (p.ej. epistaxis) puede ser dependiente de la dosis.

Asimismo, con menor frecuencia se produjeron reacciones hemorrágicas mucocutáneas menores en otras localizaciones, tales como hemorragia gingival o hemorragia vaginal.

*Tromboembolismo*

*Tromboembolismo arterial.*

En los pacientes tratados con Avastin en todas las indicaciones, se observó un aumento en la incidencia de reacciones tromboembólicas arteriales, incluyendo accidentes cerebrovasculares, infartos de miocardio, ataques isquémicos transitorios y otras reacciones tromboembólicas arteriales.

En los ensayos clínicos, la incidencia global de las reacciones tromboembólicas arteriales fue de hasta un 3,8% en los brazos que incluyeron Avastin comparado con hasta el 2,1% en los brazos de quimioterapia control. Se notificó desenlace mortal en el 0,8% de los pacientes tratados con Avastin comparado con el 0,5% de los pacientes tratados con quimioterapia sola. Se notificaron accidentes cerebrovasculares (incluyendo ataques isquémicos transitorios) en hasta el 2,7% de los pacientes tratados con Avastin en combinación con quimioterapia comparado con hasta el 0,5% de los pacientes tratados con quimioterapia sola. Se notificó infarto de miocardio en hasta el 1,4% de los pacientes tratados con Avastin en combinación con quimioterapia comparado con hasta el 0,7% de los pacientes tratados con quimioterapia sola.

En un ensayo clínico para evaluar Avastin en combinación con 5-fluorouracilo/ácido folínico, AVF2192g, se incluyeron pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no eran candidatos para el tratamiento con irinotecán. En este ensayo se observaron reacciones tromboembólicas arteriales

en el 11% (11/100) de los pacientes comparado con el 5,8% (6/104) en el grupo de quimioterapia control.

*Tromboembolismo venoso.*
La incidencia de reacciones tromboembólicas venosas en los ensayos clínicos fue similar en los pacientes tratados con Avastin en combinación con quimioterapia comparado con aquellos que recibieron sólo la quimioterapia control. Las reacciones tromboembólicas venosas incluyen trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y tromboflebitis.

En los ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de acontecimientos tromboembólicos venosos osciló desde 2,8% hasta 17,3% de los pacientes tratados con Avastin en comparación con el 3,2% hasta 15,6% en los brazos control.

Se han notificado reacciones tromboembólicas venosas de Grado 3-5 (NCI-CTCAE v.3) en hasta un 7,8% de los pacientes tratados con quimioterapia + bevacizumab en comparación con hasta un 4,9% en pacientes tratados con quimioterapia sola (en todas las indicaciones, excluyendo cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico).

Del ensayo clínico (GOG-0240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se han notificado acontecimientos tromboembólicos venosos de Grado 3-5 en hasta el 15,6% de los pacientes tratados con Avastin en combinación con paclitaxel y cisplatino comparado con hasta el 7,0% de los pacientes tratados con paclitaxel y cisplatino.

Los pacientes que han sufrido una reacción tromboembólica venosa pueden tener un riesgo mayor de recurrencia con Avastin en combinación con quimioterapia que con quimioterapia sola.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)
En los ensayos clínicos con Avastin, se observó insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones de cáncer estudiadas hasta la fecha, aunque tuvo lugar predominantemente en pacientes con cáncer de mama metastásico. En cuatro ensayos fase III en pacientes con cáncer de mama metastásico (AVF2119g, E2100, BO17708 y AVF3694g) se notificó hasta en un 3,5% de los pacientes tratados con Avastin en combinación con quimioterapia ICC de Grado 3 ó superior (NCI-CTCAE v.3) en comparación con hasta un 0,9% en los brazos control. En los pacientes del ensayo AVF3694g que recibieron antraciclinas de forma concomitante con bevacizumab, las incidencias de ICC de Grado 3 ó superior en los

brazos control y con bevacizumab fueron similares a las de otros ensayos en cáncer de mama metastásico: 2,9% en el brazo de antraciclina + bevacizumab y 0% en el brazo de antraciclina + placebo. Además, en el ensayo AVF3694g las incidencias de ICC de cualquier Grado fueron similares entre el brazo de antraciclina + Avastin (6,2%) y el de antraciclina + placebo (6,0%).

Tras la terapia clínica apropiada, se observó una mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda en la mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC durante los ensayos en CMm.

En la mayoría de los ensayos clínicos con Avastin, se excluyeron los pacientes con ICC preexistente de grado II-IV de la NYHA (New York Heart Association), por lo tanto, no se dispone de información relacionada con el riesgo de agravamiento de la ICC en esta población.

La exposición previa a antraciclinas y/o la radiación previa sobre la pared torácica puede ser un posible factor de riesgo para el desarrollo de ICC.

En un ensayo clínico de pacientes con linfoma difuso de células B grandes, se observó un incremento de la incidencia de ICC cuando recibieron bevacizumab con una dosis acumulada de doxorrubicina superior a 300 mg/m². Este ensayo clínico fase III comparó rituximab/ ciclofosfamida/ doxorrubicina/ vincristina/ prednisona (R-CHOP) más bevacizumab con R-CHOP sin bevacizumab. Mientras que la incidencia de ICC fue, en ambos brazos, superior a la observada previamente para la terapia de doxorrubicina, la tasa fue mayor en el grupo de R-CHOP con bevacizumab. Estos resultados sugieren que se debería considerar una observación clínica estrecha con evaluaciones cardiológicas apropiadas en aquellos pacientes expuestos a dosis de doxorrubicina acumuladas mayores de 300 mg/m² cuando se combine con bevacizumab.

<u>Reacciones de hipersensibilidad / reacciones a la perfusión</u>
En algunos ensayos clínicos, se notificaron reacciones anafilácticas y de tipo anafilactoide con mayor frecuencia en los pacientes que habían recibido Avastin en combinación con quimioterapia que en los que habían recibido quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones en algunos ensayos clínicos con Avastin es frecuente (hasta un 5% en los pacientes tratados con bevacizumab).

<u>Infecciones</u>
Del ensayo clínico (GOG-0240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se han notificado infecciones de grado 3-5 en hasta el 24% de los pacientes tratados con Avastin en combinación con paclitaxel y topotecán comparados con hasta el 13% de los pacientes tratados con paclitaxel y topotecán.

Insuficiencia ovárica/fertilidad

En el ensayo NSABP C-08, fase III de Avastin en el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon, se evaluó en 295 mujeres pre menopáusicas la incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea de 3 ó más meses, nivel de FSH ≥ 30 mUI/mL y un valor negativo de β-HCG para test de embarazo. Se notificaron nuevos casos de insuficiencia ovárica en un 2,6% de los pacientes del grupo mFOLFOX-6 en comparación con un 39% del grupo mFOLFOX-6 + bevacizumab. En un 86,2% de estas mujeres evaluadas se recuperó la función ovárica tras la interrupción del tratamiento con bevacizumab. Se desconoce el efecto a largo plazo del tratamiento con bevacizumab en la fertilidad.

Anomalías de laboratorio

La disminución del recuento de neutrófilos, la disminución del recuento de glóbulos blancos y la presencia de proteínas en la orina pueden estar asociadas con el tratamiento con Avastin.

A través de los ensayos clínicos, en pacientes tratados con Avastin, aparecieron anomalías de laboratorio de Grado 3 y 4 (NCI-CTCAE v.3) con al menos un 2% de diferencia, en comparación con los grupos control correspondientes: hiperglucemia, disminución de la hemoglobina, hipopotasemia, hiponatremia, disminución del recuento de glóbulos blancos, aumento de la razón normalizada internacional (INR).

**Otras poblaciones especiales**

Pacientes de edad avanzada

En los ensayos clínicos aleatorizados, la edad > 65 años estaba asociada con un aumento del riesgo de reacciones tromboembólicas arteriales incluyendo accidentes cerebrovasculares, ataques isquémicos transitorios e infartos de miocardio. Otras reacciones durante el tratamiento con Avastin que se observaron con una mayor frecuencia en pacientes mayores de 65 años fueron leucopenia y trombocitopenia de Grado 3-4 (NCI-CTCAE v.3); y neutropenia, diarrea, náuseas, cefalea y fatiga de todos los grados en comparación con los de edad ≤ 65 años. En un ensayo clínico, la incidencia de hipertensión de grado ≥ 3 fue dos veces más alta en pacientes > 65 años que en el grupo más joven (< 65 años). En un ensayo de pacientes con cáncer de ovario recurrente resistente a platino, fueron también notificadas alopecia, inflamación de las mucosas, neuropatía sensorial periférica, proteinuria e hipertensión y aparecieron con una tasa de al menos un 5% superior en el brazo QT+BV para pacientes tratados con bevacizumab ≥ 65 años en comparación con pacientes tratados con bevacizumab < 65 años.

No se observó un aumento en la incidencia de otras reacciones, incluyendo perforación gastrointestinal, complicaciones en la cicatrización, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia, en los pacientes de edad avanzada (> 65 años) tratados con Avastin en comparación con los pacientes ≤ 65 años tratados con Avastin.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Avastin en niños menores de 18 años.

En el estudio BO25041 de Avastin añadido a radioterapia (RT) posoperatoria con temozolomida concomitante y adyuvante en pacientes pediátricos con glioma supratentorial, infratentorial, cerebeloso o peduncular de alto grado recién diagnosticado, el perfil de seguridad fue comparable con el observado en otros tipos de tumores en adultos tratados con Avastin.

En el estudio BO20924 de Avastin con el tratamiento estándar para sarcoma metastásico de tejidos blandos, rabdomiosarcoma y no-rabdomiosarcoma, el perfil de seguridad de los niños tratados con Avastin fue comparable con el observado en los adultos tratados con Avastin.

Avastin no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años. Existen publicaciones, en las que se han observado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes menores de 18 años tratados con Avastin.

## Experiencia poscomercialización

**Tabla de reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización**

| Sistema de clasificación de órganos | Reacciones (frecuencia*) |
|---|---|
| Infecciones e Infestaciones | Fascitis necrosante, generalmente secundaria a complicaciones de la cicatrización, perforación gastrointestinal o formación de fístula (raro) |
| Trastornos del sistema inmunológico | Reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la perfusión (frecuencia no conocida) con las siguientes co-manifestaciones posibles: disnea/dificultad respiratoria, rubefacción/enrojecimiento/erupción, hipotensión o hipertensión, desaturación de oxígeno, dolor torácico, escalofríos y náuseas/vómitos |
| Trastornos del sistema nervioso | Encefalopatía hipertensiva (muy rara)<br>Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (SERP), (rara) |
| Trastornos vasculares | Microangiopatía trombótica renal, que podría manifestarse clínicamente como proteinuria (frecuencia no conocida) con y sin uso concomitante de sunitinib. |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Perforación del septum nasal (no conocida) Hipertensión pulmonar (no conocida) Disfonía (frecuente) |
| Trastornos gastrointestinales | Úlcera gastrointestinal (no conocida) |
| Trastornos hepatobiliares | Perforación de la vesicular biliar (no conocida) |
| Trastornos musculo esqueléticos y de tejido conjuntivo | Se han notificado casos de Osteonecrosis del maxilar (ONM) en pacientes tratados con Avastin, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que tenían factores de riesgo identificados de ONM, en concreto la exposición a bisfosfonatos por vía intravenosa y/o antecedentes de enfermedad dental que requirió de procesos dentales invasivos |
| | Se han observado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes pediátricos tratados con Avastin |
| Trastornos congénitos, familiares y genéticos | Se han observado casos de anomalías fetales en mujeres tratadas con bevacizumab solo o en combinación con quimioterápicos embriotóxicos conocidos |

**si se especifica, la frecuencia se ha obtenido de los datos de los ensayos clínicos.*

## ANEXO 2. Seguridad de cetuximab

Las principales reacciones adversas del cetuximab son las reacciones cutáneas, que se producen en más del 80% de los pacientes; hipomagnesemia, que se produce en más del 10% de los pacientes y reacciones relacionadas con la perfusión, que se producen con síntomas leves a moderados en más del 10% de los pacientes y con síntomas graves en más del 1% de los pacientes.

La definición de las frecuencias utilizadas se muestra a continuación:

- Muy frecuentes (≥ 1/10)
- Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)
- Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < /100) Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
- Muy raras (< 1/10.000)
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

El asterisco (*) indica que debajo de la lista se incluye información adicional sobre la reacción adversa correspondiente.

<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>

| | |
|---|---|
| Muy frecuentes: | Hipomagnesemia |
| Frecuentes: | Deshidratación, especialmente secundaria a diarrea o mucositis; hipocalcemia; anorexia que puede llevar a disminución del peso. |

<u>Trastornos del sistema nervioso</u>

| | |
|---|---|
| Frecuentes: | Cefalea. |
| Frecuencia no conocida: | Meningitis séptica. |

<u>Trastornos oculares</u>

| | |
|---|---|
| Frecuentes: | Conjuntivitis. |
| Poco frecuentes: | Blefaritis, queratitis. |

<u>Trastornos vasculares</u>

| | |
|---|---|
| Poco frecuentes: | Trombosis venosa profunda. |

<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>

| | |
|---|---|
| Poco frecuentes: | Embolia pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial. |

<u>Trastornos gastrointestinales</u>

| | |
|---|---|
| Frecuentes: | Diarrea, náuseas, vómitos. |

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes: Aumento en los niveles de enzimas hepáticas (ASAT, ALAT, fosfatasa alcalina).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Reacciones cutáneas*.

Muy raros: Síndrome Stevens-Johnson / necrólisis epidérmica tóxica. Frecuencia no conocida: Sobreinfección de lesiones cutáneas*.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Reacciones leves o moderadas relacionadas con la perfusión; mucositis, en algunos casos grave. La mucositis puede provocar epistaxis.

Frecuentes: Reacciones graves relacionadas con la perfusión, en algunos casos con resultado de muerte; cansancio.

**Información adicional**

En términos generales, no se observaron diferencias clínicamente relevantes entre sexos.

**Reacciones cutáneas**

Pueden aparecer reacciones cutáneas en más del 80% de los pacientes; se manifiestan principalmente como erupción acneiforme y/o, con menor frecuencia, prurito, sequedad cutánea, descamación, hipertricosis o trastornos ungueales (ej. paroniquia). Aproximadamente el 15% de estas reacciones cutáneas son graves, incluidos casos aislados de necrosis cutánea. La mayor parte de las reacciones cutáneas aparecen durante las primeras tres semanas de tratamiento. Generalmente suelen resolverse sin secuelas con el tiempo tras la interrupción del tratamiento, si se respetan los ajustes de la posología recomendados.

Las lesiones cutáneas inducidas por el cetuximab pueden predisponer a los pacientes a sufrir sobreinfecciones (p. ej. con *S. aureus*), lo que puede dar lugar a complicaciones posteriores, como por ejemplo celulitis, erisipela o síndrome de la piel escaldada por estafilococos, fascitis necrotizante o sepsis, que pueden producir la muerte.

**Tratamiento combinado**

Cuando cetuximab se use en combinación con agentes quimioterápicos, se deben consultar también sus fichas técnicas correspondientes.

La frecuencia de la leucopenia grave o de la neutropenia grave puede ser mayor y, por tanto, puede llevar a una tasa más alta de complicaciones infecciosas como neutropenia febril,

neumonía y sepsis con la combinación con quimioterapia basada en platino, en comparación con la quimioterapia basada en platino sola.

La frecuencia de isquemia cardiaca, incluidos infarto de miocardio e insuficiencia cardiaca congestiva, y la frecuencia del síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmoplantar) fueron más altas con la combinación con fluoropirimidinas que con fluoropirimidinas solas.

En combinación con radioterapia local en la zona de la cabeza y el cuello, las reacciones adversas adicionales fueron las habituales de la radioterapia (tales como mucositis, dermatitis por radiación, disfagia o leucopenia, presentada principalmente como linfocitopenia). En un ensayo clínico controlado aleatorizado con 424 pacientes, las tasas de notificación de casos de dermatitis y mucositis aguda por radiación, así como acontecimientos tardíos relacionados con la radioterapia, fueron ligeramente superiores en los pacientes que recibían radioterapia combinada con cetuximab que en quienes recibían únicamente radioterapia.

## ANEXO 3. Seguridad de panitumumab

### Resumen del perfil de seguridad

El análisis de los datos obtenidos en todos los pacientes con CCRm tratados con Vectibix en monoterapia y en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos (n = 2.588), muestra que las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son reacciones cutáneas que se presentan en aproximadamente el 93% de los pacientes. Estas reacciones están relacionadas con los efectos farmacológicos de Vectibix, y la mayoría son de naturaleza leve o moderada, con un 25% de casos graves (grado 3 NCI-CTC) y < 1% que ponen en peligro la vida (grado 4 NCI-CTC). Para el manejo clínico de las reacciones cutáneas, incluyendo las recomendaciones del ajuste de la dosis.

Las reacciones adversas muy frecuentes notificadas que ocurrieron en ≥ 20% de los pacientes fueron trastornos gastrointestinales [diarrea (50%), náuseas (41%), vómitos (27%), estreñimiento (23%) y dolor abdominal (23%)]; trastornos generales [fatiga (37%), pirexia (20%)]; trastornos del metabolismo y de la nutrición [anorexia (27%)]; infecciones e infestaciones [paroniquia (20%)] y trastornos de la piel y del tejido subcutáneo [erupción (45%), dermatitis acneiforme (39%), prurito (35%), eritema (30%) y sequedad en la piel (22%)].

### Tabla resumen de reacciones adversas

Los datos incluidos en la tabla de abajo se refieren a reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos en pacientes con CCRm que recibieron panitumumab en monoterapia o en combinación con quimioterapia (n = 2.588) y de notificación espontánea. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

| Clasificación de órganos del sistema MedDRA | Reacciones adversas | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Muy frecuentes (≥ 1/10) | Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10) | Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100) | Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000) | Frecuencia no conocida* |
| Infecciones e infestaciones | Paroniquia[1] | Erupción pustulosa<br>Celulitis[1]<br>Infección del tracto urinario<br>Foliculitis<br>Infección localizada | Infección de los ojos Infección del párpado | | |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Anemia | Leucopenia | | | |
| Trastornos del sistema inmunológico | | Hipersensibilidad[1] | | Reacción anafiláctica[1] | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Hipopotasemia<br>Anorexia<br>Hipomagnesemia | Hipocalcemia<br>Deshidratación<br>Hiperglucemia<br>Hipofosfatemia | | | |
| Trastornos psiquiátricos | Insomnio | Ansiedad | | | |
| Trastornos del sistema nervioso | | Cefalea<br>Mareo | | | |
| Trastornos oculares | Conjuntivitis | Blefaritis<br>Crecimiento de las pestañas<br>Lagrimeo aumentado<br>Hiperemia ocular<br>Xeroftalmía<br>Prurito ocular<br>Irritación del ojo | Irritación del párpado<br>Queratitis[1] | Queratitis ulcerosa[1] | |
| Trastornos cardíacos | | Taquicardia | Cianosis | | |
| Trastornos vasculares | | Trombosis venosa profunda Hipotensión<br>Hipertensión Rubor | | | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Disnea<br>Tos | Embolia pulmonar<br>Epistaxis | Broncoespasmo<br>Sequedad nasal | | Enfermedad pulmonar e intersticial |
| Trastornos gastrointestinales | Diarrea[1]<br>Náuseas Vómitos<br><br>Dolor abdominal<br>Estomatitis<br>Estreñimiento | Hemorragia rectal<br>Boca seca Dispepsia<br><br>Estomatitis aftosa<br>Queilitis Enfermedad por reflujo gastroesofágico | Labios agrietados<br>Labios secos | | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Dermatitis acneiforme<br>Erupción[1,2]<br>Eritema<br>Prurito<br>Piel seca<br>Fisuras de la piel<br>Acné<br>Alopecia | Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar<br>Úlcera cutánea<br>Costra<br>Hipertricosis<br>Onicoclasia<br>Alteraciones de las uñas<br>Hiperhidrosis<br>Dermatitis | Angioedema[1]<br>Hirsutismo Uñas encarnadas<br>Onicolisis | Necrosis cutánea[1]<br>Síndrome de Stevens-Johnson[1]<br>Necrólisis epidérmica tóxica[1] | |
| Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo | Dolor de espalda | Dolor en las extremidades | | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Fatiga<br>Pirexia Astenia<br>Inflamación de la mucosa<br>Edema periférico | Molestias en el pecho Dolor Escalofríos | Reacciones relacionadas con la perfusión[1] | | |
| Exploraciones complementarias | Disminución de peso | Disminución de magnesio en sangre | | | |

[1] *Ver abajo, sección "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas"*

[2] *Erupción incluye los términos comunes de toxicidad cutánea, exfoliación de la piel, erupción exfoliativa, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculo-papular, lesión de la piel*

** La frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles*

El perfil de seguridad de Vectibix en combinación con quimioterapia consistió en las reacciones adversas notificadas de Vectibix (como monoterapia) y en las toxicidades del régimen quimioterápico de soporte. No se observaron efectos tóxicos nuevos o empeoramiento de la toxicidad previamente conocida más allá de los efectos adicionales esperados. Las reacciones cutáneas fueron las reacciones adversas que se observaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con panitumumab en combinación con quimioterapia. Otras toxicidades que se observaron con mayor frecuencia relacionadas con la monoterapia incluyeron hipomagnesemia, diarrea y estomatitis. Estas toxicidades provocaron ocasionalmente que se suspendiera Vectibix o la quimioterapia.

**Descripción de las reacciones adversas seleccionadas**

Trastornos gastrointestinales

En los casos en los que se notificó diarrea, ésta fue principalmente leve o moderada. Se notificó diarrea grave (NCI-CTC grado 3 y 4) en un 2% de pacientes tratados con Vectibix en monoterapia y en un 17% de pacientes tratados con Vectibix en combinación con quimioterapia.

Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda en pacientes que desarrollan diarrea y deshidratación.

Reacciones relacionadas con la perfusión

En ensayos clínicos en monoterapia y en combinación en CCRm (n = 2.588), las reacciones relacionadas con la perfusión (que ocurrieron dentro de las 24 horas de cualquier perfusión), que pueden incluir síntomas/signos como escalofríos, fiebre o disnea, se notificaron en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con Vectibix, de las cuales < 1% fueron graves (NCI-CTC grado 3 y grado 4).

En un ensayo clínico se produjo un caso de angioedema mortal en un paciente con carcinoma metastático de células escamosas de cabeza y cuello tratado con Vectibix. La muerte ocurrió después de la re-exposición tras un episodio previo de angioedema; ambos

episodios aparecieron más tarde de las 24 horas tras la administración. También se han notificado durante la fase postcomercialización reacciones de hipersensibilidad que ocurrieron tras más de 24 horas desde la perfusión.

Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo

La erupción cutánea se presentó con mayor frecuencia en la cara, tórax superior y espalda, pero puede extenderse a las extremidades. Tras la aparición de alteraciones cutáneas y subcutáneas graves, se notificaron casos de complicaciones infecciosas que incluyeron sepsis, que en raras ocasiones provocaron la muerte, celulitis y abscesos locales que requirieron incisión y drenaje. La mediana de tiempo hasta la aparición del primer síntoma de reacción dermatológica fue de 10 días, y la mediana de tiempo hasta su resolución tras la última dosis de Vectibix fue de 28 días.

La inflamación paroniquial se asoció con la inflamación de los lechos ungueales laterales de los dedos de pies y manos.

Las reacciones dermatológicas (incluyendo las alteraciones de las uñas), observadas en los pacientes tratados con Vectibix u otros inhibidores EGFR, son conocidas por estar asociadas a los efectos farmacológicos del tratamiento.

En todos los ensayos clínicos, las reacciones cutáneas se produjeron en un 93% de los pacientes tratados con Vectibix en monoterapia o en combinación con quimioterapia (n = 2.588). Estos acontecimientos consistieron mayoritariamente en erupción y dermatitis acneiforme y tenían principalmente una gravedad de leve a moderada. Se notificaron reacciones cutáneas graves (NCI- CTC grado 3) en un 34% y reacciones cutáneas que ponen en peligro la vida (NCI-CTC grado 4) en < 1% de los pacientes tratados con Vectibix en combinación con quimioterapia (n= 1.536). En pacientes tratados con Vectibix se han observado complicaciones infecciosas con desenlace mortal y que ponen en peligro la vida incluyendo fasciitis necrotizante y sepsis.

Se han notificado, en raras ocasiones, casos de necrosis cutánea, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en la experiencia postcomercialización.

Toxicidades oculares

Se han observado casos no graves de queratitis en un 0,2 a 0,7% de los pacientes de ensayos clínicos. En la etapa postcomercialización, en raras ocasiones han sido notificados casos graves de queratitis y queratitis ulcerosa.

**Otras poblaciones especiales**

No se observaron diferencias generales en cuanto a la seguridad o la eficacia en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad) tratados con Vectibix en monoterapia. Sin embargo, se notificaron un mayor número de acontecimientos adversos graves en pacientes de edad avanzada tratados con Vectibix en combinación con quimioterapia FOLFIRI (45% frente al 37%) o FOLFOX (52% frente al 37%) en comparación con quimioterapia sola. El acontecimiento adverso de mayor incremento fue la diarrea en pacientes tratados con Vectibix en combinación con FOLFOX o FOLFIRI, y deshidratación y embolismo pulmonar en pacientes tratados con Vectibix en combinación con FOLFIRI.

No se ha estudiado la seguridad de Vectibix en pacientes con insuficiencia renal o hepática.