

# Bevacizumab para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Instituto Nacional  
de Salud



# INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

---

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA - RÁPIDA

## **Bevacizumab para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico**

Ciudad de Lima / Perú / junio de 2020

---

*Bevacizumab para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal  
metastásico*  
*Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 05-2020*

**Dr. César Cabezas Sánchez**  
Jefe  
**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

**Dra. Lely Del Rosario Solari Zerpa**  
Directora General  
**CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA**

**Dra. Patricia Caballero Ñopo**  
Responsable  
**UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA**

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública  
Centro Nacional de Salud Pública  
Instituto Nacional de Salud  
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María  
Lima 11, Perú  
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado en respuesta a un requerimiento del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

*El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.*

## Autor

Adolfo Aramburu<sup>1</sup>

## Revisores

Ericson Gutiérrez<sup>1</sup>

Patricia Caballero<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

### Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/evaluaciones-de-tecnolog%C3%ADas-sanitarias>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

### Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Bevacizumab para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Elaborado por Adolfo Aramburu. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, junio de 2020. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 05-2020.

---

*Bevacizumab para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico*  
*Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 05-2020*

## TABLA DE CONTENIDO

MENSAJES CLAVE .....	7
RESUMEN EJECUTIVO .....	7
I. INTRODUCCIÓN .....	11
II. OBJETIVO .....	14
III. MÉTODO.....	14
IV. RESULTADOS .....	16
V. CONCLUSIONES .....	22
VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES.....	23
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS .....	23
VIII. FINANCIAMIENTO .....	23
IX. REFERENCIAS.....	24
X. ANEXOS.....	27

## MENSAJES CLAVE

- Este documento técnico se realiza a solicitud del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
- El cáncer colorrectal en el Perú constituye el quinto tipo de cáncer más frecuente y el sexto con mayor mortalidad. En el diagnóstico inicial, un 25% de pacientes presentan enfermedad metastásica distante.
- Bevacizumab inhibe la proliferación de células endoteliales y la formación de nuevos vasos sanguíneos, causando reducción del crecimiento microvascular e inhibición de la progresión de la enfermedad metastásica. Cuenta con aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico desde el año 2004. En Perú, cuenta con dos registros sanitarios vigentes y cuatro registros con vigencia prorrogada provisional.
- El objetivo de la ETS rápida fue describir la evidencia científica disponible sobre el uso de bevacizumab para el tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico.
- La pregunta PICO formulada fue la siguiente, **P:** adultos con cáncer colorrectal metastásico; **I:** bevacizumab + quimioterapia (B+Qt); **C:** Quimioterapia sola (Qt) o cetuximab + quimioterapia (C+Qt); **O:** Sobrevida global, libre de progresión, tasa de respuesta y eventos adversos.
- B+Qt mejoró la sobrevida global, sobrevida libre de progresión y tasa de respuesta objetiva, en comparación con solo quimioterapia. Sin embargo, el incremento en la sobrevida global solo se observó con la adición de bevacizumab a la quimioterapia basada en fluoropirimidinas, pero no cuando se adicionó a 5-FU más irinotecan u oxalipaltino. La sobrevida libre de progresión aumentó significativamente para ambos esquemas de quimioterapia.
- La sobrevida global fue mayor en tumores de lado derecho tratados con B+Qt, en comparación con tumores de lado izquierdo, sin diferencias en la sobrevida libre de progresión.
- En tumores RAS/KRAS de tipo salvaje, B+Qt produjo similar sobrevida global y mayor tiempo de sobrevida libre de progresión, en comparación con Qt. C+Qt incrementó la sobrevida libre de progresión en comparación con B+Qt, sin diferencias en la sobrevida libre de progresión.
- B+Qt produjo mayores eventos adversos de grado 3-4 en comparación con solo quimioterapia. En tumores RAS/KRAS de tipo salvaje no se observó diferencia entre B+Qt y C+Qt.
- Las tres ETS incluidas coinciden en no recomendar B+Qt para el tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal.
- Cuatro GPC incluidas recomiendan el uso de B+Qt, mientras otras dos no lo recomiendan por no considerarla una tecnología costo-efectiva.
- Cuatro RS fueron consideradas como nivel de confianza bajo, mientras la restante fue considerada como críticamente bajo. Las GPC incluidas obtuvieron un puntaje en la valoración global de calidad que varió entre 60,1% y 84,6%.

## RESUMEN EJECUTIVO

### INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas; la pregunta PICO fue la siguiente: **P:** adultos con cáncer colorrectal metastásico; **I:** bevacizumab + quimioterapia; **C:** quimioterapia sola o cetuximab + quimioterapia; **O:** Sobrevida global, sobrevida libre de progresión, tasa de respuesta y eventos adversos.

#### a. Cuadro clínico

En Perú, el cáncer colorrectal constituye el quinto tipo de cáncer más frecuente y el sexto con mayor mortalidad. En el diagnóstico inicial, un 25% de pacientes presenta enfermedad metastásica distante. En los últimos veinte años, la sobrevida global de pacientes con cáncer colorrectal metastásico se ha extendido, gracias a la aprobación de nuevas terapias administradas en combinación con agentes citotóxicos, y la identificación de mutaciones genéticas que pueden predecir la respuesta al tratamiento.

#### b. Tecnología sanitaria

Bevacizumab es un inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular indicado para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico. Actúa mediante inhibición de la proliferación de células endoteliales y la formación de nuevos vasos sanguíneos. La dosis recomendada es 5 mg/kg cada 2 semanas con IFL en bolo, o 10 mg/kg cada 2 semanas con FOLFOX4. Cuenta con aprobación de la FDA desde el año 2004. En Perú, cuenta con dos registros sanitarios vigentes.

### OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de bevacizumab para el tratamiento en primera línea del cáncer colorrectal metastásico.

### METODOLOGÍA

Búsqueda sistemática en Medline, The Cochrane Library y LILACS, complementada con la búsqueda en páginas de agencias gubernamentales y buscadores genéricos. La calidad se valoró usando AMSTAR 2 para RS, la herramienta de la colaboración Cochrane para ensayos clínicos y AGREE II para las GPC.

### RESULTADOS

#### Sobrevida global

Comparado con solo quimioterapia, bevacizumab incrementó la sobrevida global cuando se empleó con quimioterapia basada en fluoropirimidinas (hazard ratio [HR]: 0,83; IC 95%: 0,70 a 0,98). No se observó

diferencias cuando se empleó con quimioterapia basada en 5-FU más irinotecan u oxalipaltino. No se observó diferencias cuando se empleó en pacientes con tumores RAS/KRAS de tipo salvaje. En este tipo de pacientes, cetuximab más quimioterapia produjo mayor beneficio que bevacizumab más quimioterapia (HR: 0,68 en RAS de tipo salvaje, HR: 0,75 en KRAS de tipo salvaje).

### **Sobrevida libre de progresión**

Comparado con solo quimioterapia, bevacizumab incrementó la supervivencia libre de progresión cuando se empleó con quimioterapia basada en fluoropirimidinas (HR: 0,57; IC 95%: 0,48 a 0,66) o con quimioterapia basada en 5-FU más irinotecan u oxalipaltino (HR: 0,79; IC 95%: 0,71 a 0,88). Similar beneficio se observó en tumores RAS de tipo salvaje (HR: 0,58; IC 95%: 0,41 a 0,81), pero no en tumores KRAS de tipo salvaje. No se observó diferencias entre cetuximab más quimioterapia y bevacizumab más quimioterapia en tumores RAS/KRAS de tipo salvaje.

### **Tasa de respuesta objetiva**

Comparado con solo quimioterapia, bevacizumab más quimioterapia incrementó la probabilidad de alcanzar una tasa de respuesta objetiva (RR: 1,40; IC 95%: 1,10 a 1,78). Este efecto significativo solo se observó en pacientes con tumores RAS de tipo salvaje (HR: 1,70; IC 95%: 1,21 a 2,39), pero no en tumores KRAS de tipo salvaje. Cetuximab + quimioterapia fue superior a bevacizumab + quimioterapia tanto en tumores RAS de tipo salvaje (HR: 1,62; IC 95%: 1,26 a 2,09), como en tumores KRAS de tipo salvaje (HR: 1,34; IC 95%: 1,13 a 1,59).

### **Eventos adversos grado 3-4**

Comparado con solo quimioterapia, bevacizumab más quimioterapia incrementó el riesgo de eventos adversos grado 3 o 4 entre un 15% y 89%, según el tipo de quimioterapia empleada. No se observó diferencias entre cetuximab más quimioterapia y bevacizumab más quimioterapia en tumores RAS/KRAS de tipo salvaje.

### **Recomendaciones en GPC:**

Las recomendaciones fueron variables. Cuatro GPC recomiendan el uso de bevacizumab + quimioterapia, entre ellas NCCN, Ministerio de Salud de Chile, Ministerio de Salud de Colombia y ESMO. Dos GPC desarrolladas por NICE y SIGN no recomiendan bevacizumab + quimioterapia por no considerarla una tecnología costo-efectiva.

### **Evaluaciones de Tecnología Sanitaria:**

La ETS del IETSI no aprueba bevacizumab más quimioterapia a base de fluoropirimidinas, pues el beneficio en términos de supervivencia libre de progresión no se traduce en términos de supervivencia global y

tasa de respuesta objetiva. La ETS de DIGEMID no aprueba bevacizumab para pacientes con cáncer colorrectal metastásico por no presentar un impacto importante sobre la supervivencia global. Dos ETS de NICE no recomiendan el uso de bevacizumab.

### **Evaluación de la calidad metodológica:**

Cuatro RS fueron consideradas como nivel de confianza bajo, mientras la restante fue considerada como nivel de confianza críticamente bajo. Las GPC de Colombia, SIGN, NICE y Chile obtuvieron los puntajes más altos en la valoración global de calidad (84,6%, 79,2%, 78,6% y 76,8%), mientras que las GPC de NCCN y ESMO obtuvieron los puntajes más bajos (60,1% y 64,7%).

## **CONCLUSIONES**

- Bevacizumab + quimioterapia mejoró la supervivencia global, supervivencia libre de progresión y tasa de respuesta objetiva, en comparación con solo quimioterapia. La supervivencia global se incrementó solo cuando se adicionó bevacizumab a la quimioterapia basada en fluoropirimidinas, pero no cuando se adicionó a 5-FU más irinotecan u oxalipaltino. La supervivencia libre de progresión aumentó significativamente para ambos esquemas de quimioterapia.
- La supervivencia global fue mayor en tumores de lado derecho tratados con bevacizumab, en comparación con tumores de lado izquierdo, sin diferencias en la supervivencia libre de progresión.
- En tumores RAS/KRAS de tipo salvaje, bevacizumab más quimioterapia produjo similar supervivencia global y mayor tiempo de supervivencia libre de progresión, en comparación con solo quimioterapia. Cetuximab más quimioterapia incrementó la supervivencia libre de progresión en comparación con bevacizumab más quimioterapia, sin diferencias en la supervivencia libre de progresión.
- Bevacizumab más quimioterapia produjo mayores eventos adversos de grado 3-4 en comparación con solo quimioterapia. En tumores RAS/KRAS de tipo salvaje no se observó diferencia entre bevacizumab más quimioterapia y cetuximab más quimioterapia.
- Las tres ETS incluidas coinciden en no recomendar bevacizumab + quimioterapia para el tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal.
- Cuatro GPC incluidas recomiendan el uso de bevacizumab, mientras otras dos no lo recomiendan por no considerarla una tecnología costo-efectiva.
- Cuatro RS fueron consideradas como nivel de confianza bajo, mientras la restante fue considerada como críticamente bajo. Las GPC incluidas obtuvieron un puntaje en la valoración global de calidad que varió grandemente entre 60,1% y 84,6%.

**PALABRAS CLAVES:** Bevacizumab, Neoplasias Colorrectales, evaluación de la tecnología biomédica.

## I. INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. La Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) del Instituto Nacional de Salud, en el marco de sus competencias, analizó el pedido y tras la coordinación con los responsables asignados de las instituciones solicitantes se establecieron y consensuaron los alcances de la evaluación, tales como la población de estudio, intervención, comparadores y desenlaces.

### a. Cuadro clínico

El cáncer colorrectal es un tipo de neoplasia maligna gastrointestinal originada en el colon o el recto. Aunque ambas formas pueden definirse simplemente como cáncer de colon o recto dependiendo de su origen, a menudo se combinan debido a muchas características biológicas y clínicas comunes (1).

A nivel mundial, el cáncer colorrectal es la tercera neoplasia más frecuente y la segunda causa de muerte por cáncer. En América del Sur, la tasa de incidencia estandarizada por edad es 18,6 por cien mil habitantes, y la tasa de mortalidad estandarizada por edad es 8,9 por cien mil habitantes (2). En Perú, se estima una tasa de incidencia estandarizada por edad de 13,3 por cien mil habitantes, y una tasa de mortalidad estandarizada por edad de 6,5 por cien mil habitantes, siendo el quinto tipo de cáncer con mayor frecuencia y el sexto con mayor mortalidad (3).

Aproximadamente, 60-65% de casos de cáncer colorrectal surgen esporádicamente, es decir, ocurren en individuos sin antecedentes familiares o mutaciones genéticas heredadas que aumenten el riesgo, siendo en gran parte atribuible a factores de riesgo ambiental modificables, como la obesidad, inactividad física, consumo de carnes rojas y procesadas, consumo de alcohol y tabaquismo (4).

La historia natural del cáncer colorrectal se puede dividir en cuatro etapas principales: iniciación, promoción, progresión y metástasis. La duración de cada etapa es difícil de estimar con precisión; sin embargo, generalmente se requieren décadas para completar todas las etapas (4). Cuando el cáncer colorrectal se diagnostica en una etapa temprana, la tasa de supervivencia a los 5 años se aproxima al 90%, en comparación con 13% cuando la enfermedad se diagnostica en etapas avanzadas (1). Lamentablemente, al momento del diagnóstico inicial aproximadamente un 25% de pacientes habrá desarrollado una enfermedad metastásica distante, siendo los sitios más comunes de metástasis el hígado, pulmones y peritoneo (5,6).

En los últimos veinte años, la supervivencia global de pacientes con cáncer colorrectal metastásico se ha extendido significativamente, desde 10 meses hasta más de 20 meses. Gran parte de esta mejora se debe a la aprobación de nuevas terapias moleculares administradas en combinación con diferentes agentes citotóxicos clásicos o modernos, y la identificación de mutaciones genéticas que predicen la respuesta al tratamiento y pueden discriminar entre los diferentes tipos de pronóstico en dichos pacientes (7).

Así, la mutación en los genes RAS (que incluye KRAS y NRAS) y BRAF se considera una característica predictiva para la resistencia a la terapia biológica anti-EGFR. Los tumores con mutación NRAS o BRAF V600E se asocian con una menor supervivencia (7). Asimismo, se reconoce que los cánceres de colon del lado derecho (proximal) tienen características moleculares, embriológicas, biológicas y anatómicas diferentes a los cánceres de colon del lado izquierdo (distal), por lo cual la lateralidad también juega un papel clave, particularmente en el entorno metastásico y cada vez se reconoce más como un marcador predictivo de respuesta a los fármacos anti-EGFR (8).

En pacientes con cáncer colorrectal metastásico, la elección de la quimioterapia y la terapia biológica debe basarse en los objetivos del tratamiento, teniendo en cuenta la eficacia y la tolerabilidad de cada régimen, y uniéndolos a las características y deseos clínicos del paciente (9). En la **Tabla 1** se resumen las terapias biológicas aprobadas para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico.

**Tabla 1.** Terapias dirigidas aprobadas por FDA para el cáncer colorrectal metastásico

Nombre genérico	Nombre comercial	Año de aprobación	Registro sanitario en Perú
<b>Anti-EGFR</b>			
Cetuximab	Erbitux®	2004	Si
Panitumumab	Vectibix®	2006	Si
<b>Anti VEGF/VEGFR</b>			
Bevacizumab	Avastin®	2004	Si
Ziv-aflibercept	Zaltrap®	2012	No
Regorafenib	Stivarga®	2012	Si
Ramucirumab	Cyramza®	2015	Si
<b>Inhibidores de puntos de control</b>			
Pembrolizumab	Keytruda®	2017	Si
Nivolumab	Opdivo®	2017	Si
Ipilimumab	Yervoy®	2018	Si

**Fuente:** Adaptado de Xie Y-H, Chen Y-X, Fang J-Y. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. Signal Transduct Target Ther. 2020;5(1):22.

## **b. Tecnología sanitaria**

Bevacizumab (Avastin®) es un inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) indicado para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico, en combinación con quimioterapia a base de fluorouracilo para tratamiento de primera o segunda línea, o en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina-irinotecán o fluoropirimidina-oxaliplatino para el tratamiento de segunda línea en pacientes que han progresado en un régimen de primera línea conteniendo bevacizumab (10).

Bevacizumab se une al VEGF, evitando la interacción con sus receptores Flt-1 y KDR en la superficie de las células endoteliales. De esta manera, inhibe la proliferación de células endoteliales y la formación de nuevos vasos sanguíneos en modelos *in vitro* de angiogénesis. La administración de bevacizumab a modelos xenotrasplantados de cáncer de colon en ratones atímicos causa reducción del crecimiento microvascular e inhibición de la progresión de la enfermedad metastásica (10).

La dosis recomendada para el manejo del cáncer colorrectal metastásico en primera línea es 5 mg/kg cada 2 semanas con IFL (irinotecan, fluorouracilo y leucovorina) en bolo, o 10 mg/kg cada 2 semanas con FOLFOX4 (fluorouracilo, oxaliplatino y leucovorina) (10).

La incidencia de reacciones adversas más comunes (> 10%) son epistaxis, dolor de cabeza, hipertensión, rinitis, proteinuria, alteración del gusto, piel seca, hemorragia rectal, trastorno de lagrimeo, dolor de espalda y dermatitis exfoliativa. Asimismo, se ha observado un mayor riesgo de eventos adversos serios como perforación gastrointestinal y fístula, complicaciones quirúrgicas y de cicatrización de heridas, hemorragias, eventos tromboembólicos arteriales y venosos, daño renal y proteinuria, falla cardíaca congestiva y falla ovárica (10).

Bevacizumab cuenta con aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico desde el año 2004, bajo la denominación comercial de Avastin® (10). En Perú, cuenta con dos registros sanitarios vigentes y cuatro registros con vigencia prorrogada provisional, en dosis de 400 mg/16 ml y 100 mg/4ml, y en presentaciones de liberación prolongada y sostenida (11).

Según información del Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) (12), el costo mensual de tratamiento con bevacizumab en un paciente adulto de 60 Kg sin considerar gastos de hospitalización, insumos ni fármacos coadyuvantes varía entre S/. 8 945.62 y S/. 17 891.04, dependiendo del tipo de quimioterapia empleada (Tabla 2).

**Tabla 2.** Costos del medicamento por un mes de tratamiento en un paciente adulto de 60 Kg\*.

Nombre del medicamento	Costo unitario (S/.)	Dosis recomendada	N° de viales al mes	Costo total (S/.)
Avastin® 100 mg/4ml (en esquema combinado con IFL**)	1490.92	5 mg/kg (300 mg) cada 2 semanas → 600 mg/mes	6	<b>8 945.62</b>
Avastin® 100 mg/4ml (en esquema combinado con FOLFOX4**)	1490.92	10 mg/kg (600 mg) cada 2 semanas → 1200 mg/mes	12	<b>17 891.04</b>

\* Los precios corresponden al más bajo en el sector público o privado.

\*\* No incluye el costo de la quimioterapia

**Fuente:** Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)

## II. OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de bevacizumab para el tratamiento en primera línea del cáncer colorrectal metastásico.

## III. MÉTODO

### a. Formulación de pregunta PICO

¿Cuál es el nivel de eficacia y seguridad del uso de bevacizumab para el tratamiento en primera línea del cáncer colorrectal metastásico? (**Tabla 3**).

**Tabla 3.** Pregunta PICO.

<b>P</b>	Pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico
<b>I</b>	Bevacizumab + quimioterapia, en terapia de primera línea
<b>C</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Quimioterapia</li><li>• Cetuximab + quimioterapia</li></ul>
<b>O</b>	<b>Eficacia:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sobrevida global, sobrevida libre de progresión, tasa de respuesta objetiva</li></ul> <b>Seguridad:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Eventos adversos.</li></ul>

## **b. Estrategia de búsqueda**

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de bevacizumab para el tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico, se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: Medline (Pubmed), The Cochrane Library y LILACS. La fecha de búsqueda fue el 27 de marzo de 2020. Asimismo, se verificó las listas de referencias de los estudios identificados, con la finalidad de incluir cualquier referencia adicional relevante.

Para la identificación de guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) se desarrolló una búsqueda directa en repositorios digitales de agencias elaboradoras de estos documentos. Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes tipos de documentos pueden ser consultadas en los **Anexos 01, 02 y 03**.

## **c. Selección de evidencia y extracción de datos**

La selección de estudios en las diferentes bases de datos fue desarrollada por un solo revisor, y consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas. La selección de estudios fue limitada a ensayos clínicos aleatorizados controlados y revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados controlados, con o sin meta-análisis, publicados en idioma español o inglés, sin restricción por fecha de publicación.

## **d. Evaluación de calidad**

La valoración de la calidad de las fuentes de información incluidas en el presente documento técnico fue realizada por un solo revisor, empleando las siguientes herramientas metodológicas:

**Revisiones sistemáticas:** se utilizó la herramienta AMSTAR 2 (13). Esta herramienta consta de dieciséis ítems distintos, de los cuales siete ítems son considerados críticos y nueve ítems no críticos. En base a ello, la confianza en una revisión sistemática puede ser considerada alta (ninguna debilidad crítica y hasta una no crítica), media (ninguna debilidad crítica y más de una debilidad no crítica), baja (hasta una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas) o críticamente baja (más de una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas).

**Ensayos clínicos aleatorizados:** se valoró el riesgo de sesgo de los estudios utilizando la herramienta propuesta por la colaboración Cochrane (14), la cual incluye la evaluación de los

siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes de sesgo.

**Guías de práctica clínica:** se evaluó la calidad metodológica utilizando el instrumento AGREE II (15), compuesto por 23 ítems organizados en seis dominios: alcance y objetivo; participación de los implicados; rigor en la elaboración; claridad de la presentación; aplicabilidad; e independencia editorial.

## IV. RESULTADOS

### a. Selección de estudios

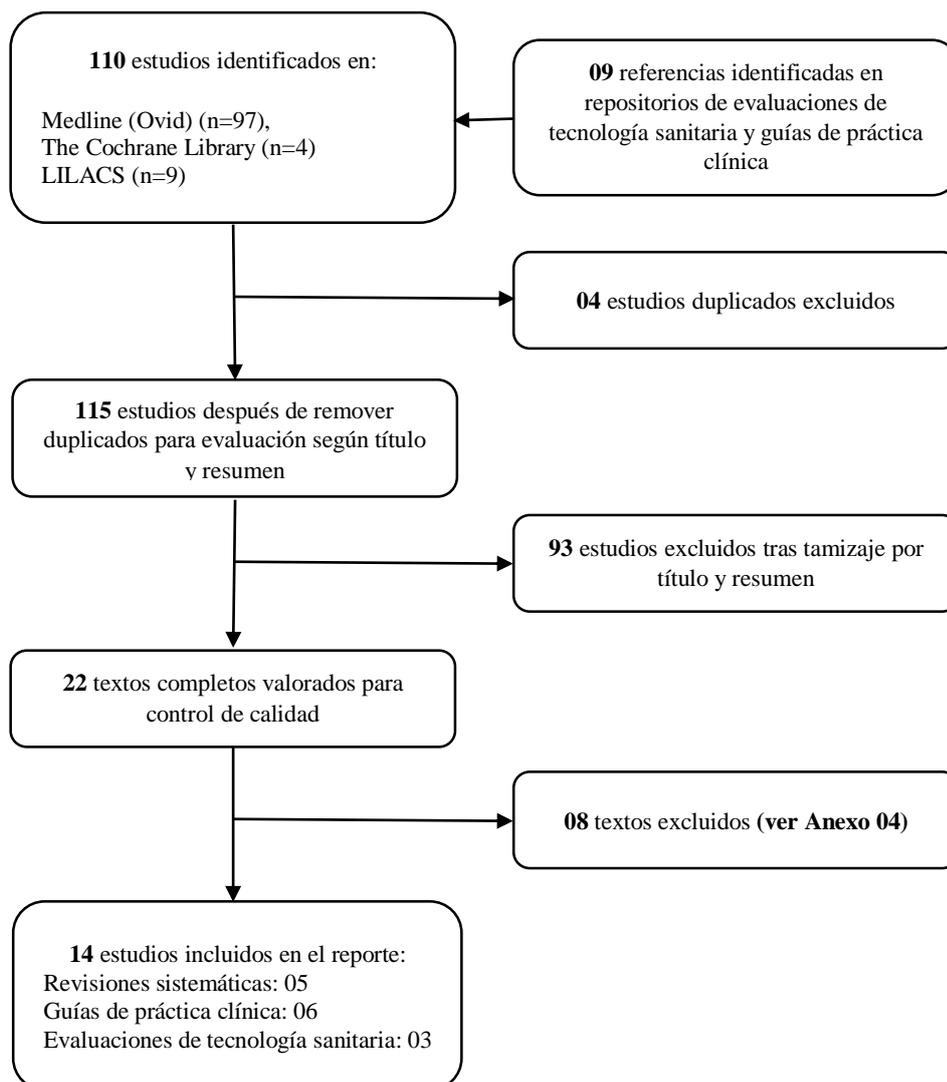
Se identificó cinco revisiones sistemáticas (16–20), seis guías de práctica clínica (21–26) y tres evaluaciones de tecnología sanitaria (27–29) que respondieron a la pregunta PICO de interés. No se identificaron evaluaciones económicas realizadas en Perú u otros países de América Latina (**Figura 1**).

Las revisiones sistemáticas incluidas fueron publicadas entre los años 2018 y 2020, y desarrollaron meta-análisis en red (17) o meta-análisis tradicional (16,18–20) para evaluar la eficacia y seguridad de bevacizumab en combinación con quimioterapia como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Dos revisiones fueron financiadas mediante fondos gubernamentales (16,17), dos declararon no haber recibido ningún financiamiento (19,20), y una no reportó el financiamiento recibido (18). Las características detalladas de las revisiones sistemáticas incluidas se presentan en el **Anexo 05**.

Las Guías de Práctica Clínica seleccionadas fueron desarrolladas por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (21), por el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (22), por el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) (23), por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia (MSPS) (24), por la European Society for Medical Oncology (ESMO) (25) y por el Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (26). El periodo de publicación abarcó entre los años 2016 y 2020.

Las evaluaciones de tecnología sanitaria fueron desarrolladas por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación en el año 2016 (27), por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) en el año 2013 (28) y por el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) en el año 2012 (29).

**Figura 1.** Flujograma de selección de artículos.



## **b. Principales resultados**

### **Resultados relacionados con la eficacia**

#### **Sobrevida global**

##### *Análisis general*

Bevacizumab + quimioterapia mejoró significativamente la sobrevida global de pacientes con cáncer colorrectal metastásico, comparado con solo quimioterapia (HR: 0,85; IC 95%: 0,78 a 0,94; p= 0,0008) (18).

##### *Sub-análisis según tipo de quimioterapia recibida*

La adición de bevacizumab a la quimioterapia con fluoropirimidinas en monoterapia (5-FU en bolo o infusión, o capecitabina) mejoró significativamente la sobrevida global en comparación con solo quimioterapia (HR: 0,83; IC 95%: 0,70 a 0,98; p= 0,03). Sin embargo, cuando se analizó la adición de bevacizumab a la quimioterapia basada en infusión de 5-FU en combinación con irinotecan u oxaliplatino, no se observaron diferencias significativas (HR: 0,92; IC 95%: 0,81 a 1,04; p= 0,18) (18).

##### *Sub-análisis según localización del tumor*

En tumores de lado derecho, bevacizumab + quimioterapia mejoró la sobrevida global, en comparación con solo quimioterapia (tasa mediana de sobrevida [MSR]: 1,21; IC 95%: 1,11 a 1,31). Asimismo, bevacizumab + quimioterapia fue más eficaz para mejorar la sobrevida global en tumores del lado derecho, en comparación con tumores de lado izquierdo (MSR: 1,23; IC 95%: 1,08 a 1,39) (16).

##### *Sub-análisis según estado de mutación RAS/BRAF*

En pacientes con cáncer colorrectal metastásico RAS de tipo salvaje, bevacizumab + quimioterapia no produjo una mejora significativa en la sobrevida global, en comparación con solo quimioterapia (HR: 0,88; IC 95%: 0,63 a 1,23). Similares hallazgos se reportaron en tumores KRAS de tipo salvaje (HR: 1,17; IC 95%: 0,93 a 1,48). Cetuximab + quimioterapia fue superior

a bevacizumab más quimioterapia en la mejoría de la sobrevida global, tanto en tumores RAS de tipo salvaje (HR: 0,68; IC 95%: 0,53 a 0,87), como en tumores KRAS de tipo salvaje (HR: 0,75; IC 95%: 0,62 a 0,90) (17).

### **Sobrevida libre de progresión**

#### ***Análisis general***

Bevacizumab + quimioterapia mejoró significativamente la sobrevida libre de progresión de pacientes con cáncer colorrectal metastásico, comparado con solo quimioterapia (HR: 0,71; IC 95%: 0,65 a 0,77;  $p < 0,00001$ ) (18).

#### ***Sub-análisis según tipo de quimioterapia recibida***

Se observó un incremento significativo en la sobrevida libre de progresión de pacientes tratados con bevacizumab asociado a quimioterapia con fluoropirimidinas en monoterapia (HR: 0,57; IC 95%: 0,48 a 0,66;  $p < 0,00001$ ) o asociado a quimioterapia con infusión de 5-FU en combinación con irinotecan u oxaliplatino (HR: 0,79; IC 95%: 0,71 a 0,88;  $p < 0,0001$ ), en comparación con solo quimioterapia (18).

#### ***Sub-análisis según localización del tumor***

En pacientes con cáncer colorrectal metastásico de lado derecho, el tratamiento con bevacizumab + quimioterapia mejoró la sobrevida libre de progresión, en comparación con solo quimioterapia (MSR: 1,40; IC 95%: 1,15 a 1,71). No se observaron diferencias en la eficacia de bevacizumab + quimioterapia entre tumores del lado derecho o izquierdo (MSR: 1,03; IC 95%: 0,92 a 1,16) (16).

#### ***Sub-análisis según estado de mutación RAS/BRAF***

En pacientes con cáncer colorrectal metastásico RAS de tipo salvaje, bevacizumab + quimioterapia produjo una mejora significativa en la sobrevida global, en comparación con solo quimioterapia (HR: 0,58; IC 95%: 0,41 a 0,81). En tumores KRAS de tipo salvaje bevacizumab + quimioterapia produjo una mejora en la sobrevida global (HR: 0,81; IC 95%: 0,66 a 1,00). No se observaron diferencias significativas entre cetuximab + quimioterapia y bevacizumab + quimioterapia, tanto en tumores RAS de tipo salvaje (HR: 0,93; IC 95%: 0,73 a 1,19), como en tumores KRAS de tipo salvaje (HR: 0,97; IC 95%: 0,82 a 1,15) (17).

## **Tasa de respuesta objetiva**

### *Análisis general*

Bevacizumab + quimioterapia incrementó significativamente la probabilidad de alcanzar una tasa de respuesta objetiva (riesgo relativo [RR]: 1,40; IC 95%: 1,10 a 1,78), en comparación con solo quimioterapia (20).

### *Sub-análisis según estado de mutación RAS/BRAF*

En tumores RAS de tipo salvaje, bevacizumab + quimioterapia produjo una mejora significativa en la tasa de respuesta objetiva, en comparación con solo quimioterapia (HR: 1,70; IC 95%: 1,21 a 2,39). En tumores KRAS de tipo salvaje no se observaron diferencias significativas (HR: 1,24; IC 95%: 0,99 a 1,55). Adicionalmente, cetuximab + quimioterapia fue superior a bevacizumab + quimioterapia tanto en tumores RAS de tipo salvaje (HR: 1,62; IC 95%: 1,26 a 2,09), como en tumores KRAS de tipo salvaje (HR: 1,34; IC 95%: 1,13 a 1,59) (17).

## **Resultados relacionados con la seguridad**

### **Eventos adversos (grado 3 o 4)**

### *Análisis general*

Bevacizumab + quimioterapia incrementó el riesgo de eventos adversos de grado 3-4, comparado con solo quimioterapia (RR: 1,27; IC 95%: 1,15 a 1,41; p=0,033) (20).

### *Sub-análisis según tipo de quimioterapia recibida*

Bevacizumab + quimioterapia incrementó el riesgo de eventos adversos de grado 3-4, comparado con solo quimioterapia, independientemente del tipo de quimioterapia empleada: bevacizumab + FOLFOX (fluorouracilo, oxaliplatino y leucovorina) (RR: 1,23; IC 95%: 1,10 a 1,38); bevacizumab + FU/LV (fluorouracilo/leucovorina) (RR: 1,25; IC 95%: 1,09 a 1,43); bevacizumab + IFL (irinotecan, fluorouracilo, and leucovorina) (RR: 1,15; IC 95%: 1,07 a 1,23), bevacizumab + capecitabina (RR: 1,89; IC 95%: 1,31 a 2,73) (20).

### ***Sub-análisis según estado de mutación RAS/BRAF***

En pacientes con cáncer colorrectal metastásico RAS y BRAF no mutado, no se observaron diferencias significativas entre bevacizumab + quimioterapia y cetuximab + quimioterapia en el riesgo de eventos adversos grado 3-4, tanto hematológicos (RR: 1,05; IC 95%: 0,88 a 1,26; p=0,58) como no hematológicos (RR: 1,17; IC 95%: 0,79 a 1,72; p=0,43) (19).

### **Evaluaciones de tecnología sanitaria**

La ETS del IETSI (27) no aprueba bevacizumab en combinación con quimioterapia a base de fluoropirimidinas (FOLFOX o XELOX) como alternativa de tratamiento de primera línea para el manejo de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Su decisión se basa en que a pesar de su beneficio moderado en términos de supervivencia libre de progresión, este no se traduce en un mayor beneficio en términos de supervivencia global y tasa de respuesta objetiva.

La ETS de DIGEMID (28) no aprueba bevacizumab para el tratamiento de primera línea o segunda línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico debido a que no presenta un impacto importante sobre la supervivencia global.

Las ETS del NICE coinciden en no recomendar el uso de bevacizumab en combinación con 5-fluorouracilo y ácido folínico, con o sin irinotecán (29), ni en combinación con oxaliplatino y fluorouracilo más ácido folínico o capecitabina (30).

### **Recomendaciones de uso en guías de práctica clínica**

Las recomendaciones sobre el uso de bevacizumab en el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico fueron variables. Cuatro de las seis GPC incluidas recomiendan el uso de bevacizumab + quimioterapia, entre ellas NCCN (21), Ministerio de Salud de Chile (23), Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia (24) y ESMO (25). Dos GPC incluidas, desarrolladas por NICE (22) y SIGN (26), no recomiendan el uso de bevacizumab + quimioterapia por no considerarla una tecnología costo-efectiva. El detalle de las recomendaciones se describe en el **Anexo 07**.

### **Evaluaciones económicas**

No se encontraron evaluaciones económicas desarrolladas en Perú u otro país de América Latina.

### c. Evaluación de calidad

Cuatro revisiones sistemáticas fueron consideradas como nivel de confianza bajo, mientras que la restante fue considerada como nivel de confianza críticamente bajo (**Anexo 08a**). Las GPC de MSPS (Colombia), SIGN, NICE y MINSAL (Chile) obtuvieron los puntajes más altos en la valoración global de calidad (84,6%, 79,2%, 78,6%, 76,8%, respectivamente), mientras que las GPC de NCCN y ESMO obtuvieron los puntajes más bajos (60,1% y 64,7%, respectivamente), principalmente por no contar con documentos metodológicos de acceso público. (**Anexo 08b**).

## V. CONCLUSIONES

- Bevacizumab + quimioterapia mejoró la sobrevida global, sobrevida libre de progresión y tasa de respuesta objetiva, en comparación con solo quimioterapia. La sobrevida global se incrementó solo cuando se adicionó bevacizumab a la quimioterapia basada en fluoropirimidinas, pero no cuando se adicionó a 5-FU más irinotecan u oxalipaltino. La sobrevida libre de progresión aumentó significativamente para ambos esquemas de quimioterapia.
- La sobrevida global fue mayor en tumores de lado derecho tratados con bevacizumab, en comparación con tumores de lado izquierdo, sin diferencias en la sobrevida libre de progresión.
- En tumores RAS/KRAS de tipo salvaje, bevacizumab más quimioterapia produjo similar sobrevida global y mayor tiempo de sobrevida libre de progresión, en comparación con solo quimioterapia. Cetuximab más quimioterapia incrementó la sobrevida libre de progresión en comparación con bevacizumab más quimioterapia, sin diferencias en la sobrevida libre de progresión.
- Bevacizumab más quimioterapia produjo mayores eventos adversos de grado 3-4 en comparación con solo quimioterapia. En tumores RAS/KRAS de tipo salvaje no se observó diferencia entre bevacizumab más quimioterapia y cetuximab más quimioterapia.
- Las tres ETS incluidas coinciden en no recomendar bevacizumab + quimioterapia para el tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal.
- Cuatro GPC incluidas recomiendan el uso de bevacizumab, mientras otras dos no lo recomiendan por no considerarla una tecnología costo-efectiva.
- Cuatro RS fueron consideradas como nivel de confianza bajo, mientras la restante fue considerada como críticamente bajo. Las GPC incluidas obtuvieron un puntaje en la valoración global de calidad que varió grandemente entre 60,1% y 84,6%.

## **VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES**

AA formuló las estrategias de búsqueda para las diferentes fuentes de información, desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactó la versión preliminar del documento. EG supervisó las diferentes etapas de elaboración y revisó la versión preliminar del documento. PC revisó la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

## **VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS**

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento técnico.

## **VIII. FINANCIAMIENTO**

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

## IX. REFERENCIAS

1. Mattiuzzi C, Sanchis-Gomar F, Lippi G. Concise update on colorectal cancer epidemiology. *Ann Transl Med.* 2019;7(21):609.
2. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Przeegląd Gastroenterol.* 2019;14(2):89-103.
3. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory [Internet]. [citado 17 de abril de 2020]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-fact-sheets.pdf>
4. Keum N, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(12):713-32.
5. Bonnot PE, Passot G. RAS mutation: site of disease and recurrence pattern in colorectal cancer. *Chin Clin Oncol.* 2019;8(5):55.
6. Vatandoust S, Price TJ, Karapetis CS. Colorectal cancer: Metastases to a single organ. *World J Gastroenterol.* 2015;21(41):11767-76.
7. Afrăsânie V-A, Marinca MV, Alexa-Stratulat T, Gafton B, Păduraru M, Adavidoaiei AM, et al. KRAS, NRAS, BRAF, HER2 and microsatellite instability in metastatic colorectal cancer - practical implications for the clinician. *Radiol Oncol.* 2019;53(3):265-74.
8. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet Lond Engl.* 2019;394(10207):1467-80.
9. Cartwright TH. Treatment decisions after diagnosis of metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2012;11(3):155-66.
10. Genentech. Avastin®. US Prescribing Information [Internet]. [citado 18 de abril de 2020]. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/125085s3311bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125085s3311bl.pdf)
11. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos [Internet]. [citado 18 de abril de 2020]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/indexperudis.ASP>
12. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Observatorio de productos farmacéuticos [Internet]. [citado 18 de abril de 2020]. Disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>
13. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008.
14. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343:d5928.
15. AGREE Next Steps Consortium. El Instrumento AGREE II Versión electrónica. [Internet]. [citado 4 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://www.guiasalud.es>

16. You X-H, Jiang Y-H, Fang Z, Sun F, Li Y, Wang W, et al. Chemotherapy plus bevacizumab as an optimal first-line therapeutic treatment for patients with right-sided metastatic colon cancer: a meta-analysis of first-line clinical trials. *ESMO Open*. 2020;4(Suppl 2).
17. Wu C-C, Wang J-H, Lin P-C, Liang C-A, Huang C-Y, Lien H-C, et al. Tumor sidedness and efficacy of first-line therapy in patients with RAS/BRAF wild-type metastatic colorectal cancer: A network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;145(ago, 8916049):102823.
18. Baraniskin A, Buchberger B, Pox C, Graeven U, Holch JW, Schmiegel W, et al. Efficacy of bevacizumab in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2019;106(arv, 9005373):37-44.
19. Zheng B, Wang X, Wei M, Wang Q, Li J, Bi L, et al. First-line cetuximab versus bevacizumab for RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2019;19(1):280.
20. Xu R, Xu C, Liu C, Cui C, Zhu J. Efficacy and safety of bevacizumab-based combination therapy for treatment of patients with metastatic colorectal cancer. *OncoTargets Ther*. 2018;11:8605-21.
21. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Colon Cancer v. 2.2020*. Pennsylvania, EEUU: NCCN; 2020.
22. National Institute for Clinical Excellence. *NICE guideline: Colorectal cancer (NG151)*. Londres, Reino Unido: NICE; 2020.
23. Chile. Ministerio de Salud. *Guía de Práctica Clínica Cáncer Colorectal en Personas de 15 años y más 2018*. Santiago, Chile: MINSAL; 2019.
24. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. *Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de colon y recto*. Bogotá, Colombia: MSPS; 2017.
25. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2016;27(8):1386-422.
26. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *SIGN 126: Diagnosis and management of colorectal cancer. A national clinical guideline*. Edimburgo, Escocia: SIGN; 2016.
27. Perú. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. *Dictamen preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 038-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016. Seguridad y eficacia de bevacizumab en combinación quimioterapia basada en fluoropirimidinas en el tratamiento de primera línea para pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico*. Lima, Perú: IETSI; 2016.
28. Perú. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. *Bevacizumab 400mg/16ml inyectable para el tratamiento de cáncer de colon metastásico*. Lima, Perú: DIGEMID; 2013.
29. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer (TA118)*. Londres, Inglaterra: NICE; 2012.
30. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Bevacizumab in combination with oxaliplatin and either fluorouracil plus folinic acid or capecitabine for the treatment of metastatic colorectal cancer (TA212)*. Londres, Inglaterra: NICE; 2010.

31. Serrano PE, Carter DN, Li C, Valencia M, Ruo L, Parpia S, et al. Adjuvant Chemotherapy With or Without Biologics Including Antiangiogenics and Monoclonal Antibodies Targeting EGFR and EpCAM in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Surg Res.* 2019;239(k7b, 0376340):14-21.
32. Ruan W-C, Che Y-P, Ding L, Li H-F. Efficacy and Toxicity of Addition of Bevacizumab to Chemotherapy in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Comb Chem High Throughput Screen.* 2018;21(10):718-24.
33. Ba-Sang D-Z, Long Z-W, Teng H, Zhao X-P, Qiu J, Li M-S. A network meta-analysis on the efficacy of sixteen targeted drugs in combination with chemotherapy for treatment of advanced/metastatic colorectal cancer. *Oncotarget.* 2016;7(51):84468-79.
34. Cao D, Zheng Y, Xu H, Ge W, Xu X. Bevacizumab improves survival in metastatic colorectal cancer patients with primary tumor resection: A meta-analysis. *Sci Rep.* 2019;9(1):20326.
35. Zhang G, Zhou X, Lin C. Efficacy of chemotherapy plus bevacizumab as first-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis and up-date. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(1):1434-45.
36. Kumachev A, Yan M, Berry S, Ko Y-J, Martinez MCR, Shah K, et al. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Biologic Agents in the First Line Setting for Advanced Colorectal Cancer. *PloS One.* 2015;10(10):e0140187.
37. Hu W, Xu WS, Liao XF, He HJ. Bevacizumab in combination with first-line chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *Minerva Chir.* 2015;70(6):451-8.
38. da Silva WC, de Araujo VE, Lima EMEA, Dos Santos JBR, Silva MRR da, Almeida PHRF, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Monoclonal Antibodies (Bevacizumab, Cetuximab, and Panitumumab) in Combination with Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther.* 2018;32(6):585-606.

## **X. ANEXOS**

**ANEXO 01**  
**DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA SISTEMÁTICA**

**Tabla 1. Estrategia de búsqueda en Medline (Ovid)**

N°	Términos de búsqueda	Resultado
1	exp Bevacizumab/	11318
2	Bevacizumab.ti,ab.	15456
3	Avastin.ti,ab.	1443
4	1 or 2 or 3	17707
5	exp Colorectal Neoplasms/	197759
6	(Colorectal Cancer and (metasta* or advanced)).ti,ab.	33611
7	5 or 6	206011
8	Chemotherapy.ti,ab.	352710
9	4 and 7 and 8	2125
10	(Case Reports or Comment or Validation Study or Observational Study).pt.	3083597
11	9 not 10	1668
12	(spa or spanish or eng or english).lg.	26479018
13	11 and 12	1529
14	(systematic review or meta-analysis).ti. or (systematic review or meta-analysis).pt.	234270
15	13 and 14	97

Fecha de búsqueda: 27 de marzo de 2020

**Tabla 2. Estrategia de búsqueda en The Cochrane Library**

N°	Términos de búsqueda	Resultado
#1	MeSH descriptor: [Beverizumab] explode all trees	1828
#2	(Beverizumab):ti,ab,kw	5823
#3	(Avastin):ti,ab,kw	836
#4	#1 or #2 or #3	5883
#5	MeSH descriptor: [Colorectal Neoplasms] explode all trees	7862
#6	(Colorectal Cancer and (metasta* or advanced)):ti,ab,kw	6625
#7	#5 or #6	12297
#8	(Chemotherapy):ti,ab,kw	71736
#9	#4 and #7 and #8	1074
#10	#9 in Cochrane Reviews	4

Fecha de búsqueda: 27 de marzo de 2020

**Tabla 3. Estrategia de búsqueda en LILACS**

N°	Términos de búsqueda	Resultado
1	bevacizumab [Palabras] and colorectal cancer [Palabras]	9

Fecha de búsqueda: 27 de marzo de 2020

## ANEXO 02

### ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Repositorio	Término de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
World Health Organization	Colorectal cancer	0	0	
The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	“Colorectal cancer” Nice Guidelines	2	1	GPC sobre prevención (1)
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Escocia	Colorectal cáncer	1	1	No metastásico (1)
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	Colorectal cancer Filter by product line, methods and guideline	1	0	Distinto tipo de publicación (1)
Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud, España (Guiasalud.es)	Cáncer colorrectal	0	0	
Biblioteca del Ministerio de Salud - Guías Clínicas UAGE, Chile	Cáncer colorrectal	1	1	
Ministerio de Salud Pública, Ecuador	Cáncer colorrectal	0	0	
Ministerio de Salud y Protección Social, Colombia	Cáncer de colon y recto	1	1	
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	Cáncer colorrectal	0	0	
Ministerio de Salud, Perú	Cáncer colorrectal	0	0	
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Colorectal cancer	1	1	
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	Gastrointestinal Cancer, colorectal cancer	0	0	
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Colorectal cancer	1	1	

**ANEXO 03**  
**ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA**  
**SANITARIA**

<b>Repositorio</b>	<b>Término de búsqueda</b>	<b>Resultado</b>	<b>Incluido</b>	<b>Motivo de exclusión</b>
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, España	Bevacizumab	0	0	
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Colombia	Bevacizumab	7	0	Diferente patología (6), diferente tipo de publicación (1)
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	Bevacizumab Filter by product line, Health Technology Assessment	2	0	Diferente patología (2)
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	Bevacizumab	6	1	Diferente patología (4), segunda línea de tratamiento (1)
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Perú	Bevacizumab	3	1	Diferente patología (2)
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	Bevacizumab AND colorectal cancer Filter: Technology appraisal guidance, published	3	1	ETS desactualizada (2)

#### ANEXO 04

### MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

Nº	Artículo excluido	Motivo
1	Serrano <i>et al.</i> (31)	Análisis combinado de terapias biológicas, no distingue bevacizumab
2	Ruan <i>et al.</i> (32)	No disponible a texto completo
3	Ba-Sang <i>et al.</i> (33)	Desactualizado
4	Cao <i>et al.</i> (34)	No incluye comparaciones de interés
5	Zhang <i>et al.</i> (35)	Desactualizado
6	Kumachev <i>et al.</i> (36)	Desactualizado
7	Hu <i>et al.</i> (37)	Desactualizado
8	Da Silva <i>et al.</i> (38)	RS de estudios observacionales

## ANEXO 05. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

### Anexo 5a. Características de las revisiones sistemáticas incluidas

Autor y año	Fuentes de información y periodo de búsqueda	Tipos de estudio incluidos	Nº de estudios incluidos	Tipo de análisis	Intervenciones evaluadas	Desenlaces evaluados	Financiamiento
You <i>et al.</i> (2020) (16)	Pubmed, Embase, The Cochrane Library <b>Periodo de búsqueda:</b> Hasta Marzo 2019	ECAs que evalúen el efecto de la quimioterapia sola o combinada con anticuerpos monoclonales anti-EGFR o bevacizumab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico de lado derecho	16 estudios (4574 pacientes)	Meta-análisis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quimioterapia sola</li> <li>• Bevacizumab + quimioterapia</li> <li>• Anti-EGFR + quimioterapia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida global</li> <li>• Sobrevida libre de progresión</li> </ul>	Natural Science Foundation China (fondos gubernamentales)
Wu <i>et al.</i> (2020) (17)	Pubmed, Embase, The Cochrane Library <b>Periodo de búsqueda:</b> Hasta Marzo 2018	ECAs que comparen la eficacia y seguridad de terapias basadas en bevacizumab, cetuximab y panitumumab como tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer colorrectal metastásico RAS/BRAF no mutado	15 estudios	Meta-análisis en red	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quimioterapia sola</li> <li>• Bevacizumab + quimioterapia</li> <li>• Cetuximab + quimioterapia</li> <li>• Panitumumab + quimioterapia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida global</li> <li>• Sobrevida libre de progresión</li> <li>• Tasa de respuesta objetiva</li> <li>• Tasa de resección R0</li> <li>• Tiempo y duración para respuesta</li> <li>• Eventos adversos serios</li> </ul>	Kaohsiung Veterans General Hospital (fondos gubernamentales)
Baraniskin <i>et al.</i> (2019) (18)	Medline, Embase, The Cochrane Library, <b>Periodo de búsqueda:</b> Hasta Mayo 2018	ECAs que estimen el impacto relativo sobre la supervivencia de agregar bevacizumab a la quimioterapia de primera línea en pacientes con cáncer colorrectal metastásico	07 estudios (2040 pacientes)	Meta-análisis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quimioterapia sola</li> <li>• Bevacizumab + quimioterapia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida global</li> <li>• Sobrevida libre de progresión</li> </ul>	No reportado
Zheng <i>et al.</i> (2019) (19)	PubMed, EMBASE, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, Web of Knowledge <b>Periodo de búsqueda:</b> Hasta Marzo 2018	ECA, estudios de cohorte prospectivos u observacionales que evaluaron la eficacia y seguridad en primera línea de cetuximab versus bevacizumab para cáncer colorrectal metastásico de tipo RAS y BRAF salvaje.	02 estudios (1729 pacientes)	Meta-análisis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cetuximab + quimioterapia</li> <li>• Bevacizumab + quimioterapia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida global</li> <li>• Sobrevida libre de progresión</li> <li>• Tasa de respuesta objetiva</li> <li>• Eventos adversos</li> </ul>	Ninguno
Xu <i>et al.</i> (2018) (20)	Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), and Google Scholar <b>Periodo de búsqueda:</b> Hasta Abril 2018	ECAs de fase 2 o 3 que evalúen el valor clínico o eventos adversos del tratamiento con bevacizumab combinado con quimioterapia en pacientes con cáncer colorrectal metastásico	08 estudios (3424 pacientes)	Meta-análisis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quimioterapia sola</li> <li>• Bevacizumab + quimioterapia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida global</li> <li>• Sobrevida libre de progresión</li> <li>• Tasa de respuesta objetiva</li> <li>• Eventos adversos grado 3/4</li> </ul>	Ninguno

## ANEXO 06. RESUMEN DE LOS PRINCIPALES HALLAZGOS

### Anexo 6.1. Resumen de eficacia

**Sobrevida global en pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados con bevacizumab + quimioterapia, en comparación con otras terapias**

Subgrupo	Quimioterapia sola	Cetuximab + quimioterapia
<b>Según tipo de quimioterapia recibida</b> Quimioterapia basada en fluoropirimidinas Quimioterapia basada en 5-FU más irinotecan u oxalipaltino	<b>HR: 0,83 (IC 95%: 0,70 a 0,98)*</b> HR: 0,92 (IC 95%: 0,81 a 1,04)	
<b>Según lateralidad del tumor</b> Tumores de lado derecho	<b>MSR: 1,21 (IC 95%: 1,11 a 1,31)*</b>	
<b>Según estado de mutación RAS</b> Tumores RAS tipo salvaje Tumores KRAS tipo salvaje	HR: 0,88 (IC 95%: 0,63 a 1,23) HR: 1,17 (IC 95%: 0,93 a 1,48)	<b>HR: 0,68 (IC 95%: 0,53 a 0,87)**</b> <b>HR: 0,75 (IC 95%: 0,62 a 0,90)**</b>

Abreviaturas empleadas: IC: Intervalo de confianza; HR: hazard ratio; MSR: tasa mediana de sobrevida

\* Estadísticamente significativo a favor de bevacizumab + quimioterapia

\*\* Estadísticamente significativo a favor de cetuximab + quimioterapia

Anexo 6.1. Resumen de eficacia

(Continuación...)

Sobrevida libre de progresión en pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados con bevacizumab + quimioterapia, en comparación con otras terapias

Subgrupo	Quimioterapia sola	Cetuximab + quimioterapia
<b>Según tipo de quimioterapia recibida</b> Quimioterapia basada en fluoropirimidinas Quimioterapia basada en 5-FU más irinotecan u oxalipaltino	<b>HR: 0,57 (IC 95%: 0,48 a 0,66)*</b> <b>HR: 0,79 (IC 95%: 0,71 a 0,88)*</b>	
<b>Según lateralidad del tumor</b> Tumores de lado derecho	<b>MSR: 1,40 (IC 95%: 1,15 a 1,71)*</b>	
<b>Según estado de mutación RAS</b> Tumores RAS tipo salvaje Tumores KRAS tipo salvaje	<b>HR: 0,58 (IC 95%: 0,41 a 0,81)*</b> HR: 0,81 (IC 95%: 0,66 a 1,00)	HR: 0,93 (IC 95%: 0,73 a 1,19) HR: 0,97 (IC 95%: 0,82 a 1,15)

Abreviaturas empleadas: IC: Intervalo de confianza; HR: hazard ratio; MSR: tasa mediana de sobrevida

\* Estadísticamente significativo a favor de bevacizumab + quimioterapia

## Anexo 6.2. Resumen de seguridad

Probabilidad de eventos adversos grado 3-4 en pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados con bevacizumab + quimioterapia, en comparación con otras terapias

Subgrupo	Quimioterapia sola	Cetuximab + quimioterapia
<b>Según tipo de quimioterapia recibida</b>		
FOLFOX	RR: 1,23 (IC 95%: 1,10 a 1,38)*	
Fluorouracilo/leucovorina	RR: 1,25 (IC 95%: 1,09 a 1,43)*	
IFL	RR: 1,15 (IC 95%: 1,07 a 1,23)*	
Capecitabina	RR: 1,89 (IC 95%: 1,31 a 2,73)*	
<b>Bevacizumab + quimioterapia en tumores RAS/BRAF tipo salvaje</b>		
Eventos adversos hematológicos		RR: 1,05 (IC 95%: 0,88 a 1,26)
Eventos adversos hematológicos		RR: 1,17 (IC 95%: 0,79 a 1,72)

Abreviaturas empleadas: IC: Intervalo de confianza; RR: riesgo relativo;

\* Estadísticamente significativo a favor de bevacizumab + quimioterapia

## ANEXO 07

### RESUMEN DE RECOMENDACIONES SOBRE USO DE TRASTUZUMAB EN CÁNCER DE MAMA HER2+ METASTÁSICO

#### National Comprehensive Cancer Network, 2020 (NCCN) (21)

##### Paciente apropiado para terapia intensiva

- FOLFOX ± bevacizumab O
- CAPEOX ± bevacizumab O
- FOLFOX ± (cetuximab o panitumumab) (solo KRAS/NRAS/BRAF tipo salvaje y tumores de lado izquierdo) O
- FOLFOX ± bevacizumab O
- FOLFOX ± (cetuximab o panitumumab) (solo KRAS/NRAS/BRAF tipo salvaje y tumores de lado izquierdo) O
- FOLFOXIRI ± bevacizumab

##### Paciente no apropiado para terapia intensiva

- 5-FU infusional + leucovorina ± bevacizumab O
- Capecitabina ± bevacizumab O
- Cetuximab o panitumumab (solo KRAS/NRAS/BRAF tipo salvaje y tumores de lado izquierdo)
- Nivolumab o pembrolizumab (solo en tumores con células deficientes de la reparación de discrepancias [dMMR] o con células de alta inestabilidad microsatélite [MSI-H])
- Nivolumab + ipilimumab (solo dMMR/MSI-H)
- Trastuzumab + (pertuzumab o lapatinib) (HER2 amplificado y RAS/BRAF de tipo salvaje)

#### National Institute for Clinical Excellence, 2020 (NICE) (22)

- Se recomienda cetuximab en combinación con FOLFOX o FOLFIRI, dentro de su autorización de comercialización, como una opción para el cáncer colorrectal metastásico en adultos no tratado previamente, con expresión del gen EGFR y de tipo RAS salvaje.
- Se recomienda panitumumab en combinación con FOLFOX o FOLFIRI, dentro de su autorización de comercialización, como una opción para el cáncer colorrectal metastásico en adultos no tratado previamente, con expresión del gen EGFR y de tipo RAS salvaje.
- No se recomienda bevacizumab en combinación con 5-fluorouracilo y ácido folínico, con o sin irinotecán para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico en adultos.
- No se recomienda bevacizumab en combinación con oxaliplatino y fluorouracilo más ácido folínico o capecitabina para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico en adultos.

#### Ministerio de Salud de Chile, 2019 (MINSAL) (23)

- En personas con diagnóstico de cáncer colorrectal en etapa IV, sin tratamiento previo, el Ministerio de Salud SUGIERE usar bevacizumab más quimioterapia por sobre sólo quimioterapia.  
**(Recomendación condicional, calidad de evidencia baja)**
- En personas con diagnóstico de cáncer colorrectal en etapa IV, sin mutación de RAS y sin tratamiento previo, el Ministerio de Salud SUGIERE usar cetuximab más quimioterapia por sobre sólo quimioterapia.  
**(Recomendación condicional, calidad de evidencia baja)**

#### **Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, 2017 (MSPS) (24)**

- Bevacizumab en combinación con regímenes de quimioterapia basados en fluoropirimidina, oxaliplatino y/o irinotecán en primera o segunda línea de tratamiento, es recomendado como opción de tratamiento para pacientes con cáncer colorrectal avanzado en quienes los beneficios exceden los riesgos de toxicidad. **(Recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada)**
- Un anticuerpo anti-EGFR como cetuximab o panitumumab en combinación con regímenes de quimioterapia basados en fluorouracilo, oxaliplatino o irinotecán en primera o segunda línea de tratamiento, se recomienda como una opción de tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con KRAS y NRAS nativos, en quienes los beneficios exceden los riesgos de toxicidad. **(Recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada)**

#### **European Society for Medical Oncology, 2016 (ESMO) (25)**

- Los productos biológicos (agentes dirigidos) están indicados en el tratamiento de primera línea de la mayoría de pacientes, a menos que estén contraindicados.
- Bevacizumab debe usarse en combinación con:
  - Dupleta citotóxica FOLFOX / CAPOX / FOLFIRI
  - Tripleta citotóxica FOLFOXIRI en pacientes seleccionados y motivados, donde el objetivo es la citorreducción (contracción tumoral), y potencialmente también en pacientes con mutaciones tumorales BRAF [II, B]
  - Monoterapia con fluoropirimidina en pacientes incapaces de tolerar un tratamiento agresivo.
- Los anticuerpos EGFR (cetuximab/panitumumab) deben usarse en combinación con:
  - FOLFOX / FOLFIRI
  - Regímenes basados en capecitabina y 5-FU en bolo no deben combinarse con anticuerpos EGFR.

#### **Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2016 (SIGN) (26)**

- Cetuximab debe considerarse en combinación con 5-FU/leucovorina/oxaliplatino o 5FU/leucovorina/irinotecán como tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer colorrectal metastásico de tipo RAS salvaje. Actualmente, no se puede recomendar el uso de cetuximab en combinación con oxaliplatino y capecitabina.
- No se recomienda panitumumab como monoterapia para el tratamiento de pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que expresa EGFR con KRAS no mutado (tipo salvaje) después del fracaso de los regímenes de quimioterapia que contienen fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán.
- No se recomienda bevacizumab en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina para el tratamiento de pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto debido a evidencia insuficiente de su costo-efectividad.

ANEXO 08

RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA

ANEXO 8a. Evaluación de las revisiones sistemáticas identificadas, mediante AMSTAR 2 (13)

Descripción del ítem	You <i>et al.</i> (2019) (16)	Wu <i>et al.</i> (2019) (17)	Baraniskin <i>et al.</i> (2019) (18)	Zheng <i>et al.</i> (2019) (19)	Xu <i>et al.</i> (2018) (20)
¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Si	Si	Si	Si	Si
<b>¿El informe de la revisión contiene una declaración explícita que los métodos de revisión se establecieron antes de su realización y justifica el informe cualquier desviación significativa del protocolo?</b>	No	No	No	No	No
¿Los autores de la revisión describen la selección de diseños de estudio para su inclusión en la revisión?	No	No	No	Si	No
<b>¿Los autores de la revisión utilizaron una estrategia exhaustiva de búsqueda de literatura?</b>	Si	Si	Si	Si	Si
¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Si	Si	Si	Si	Si
¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Si	Si	Si	Si	Si
<b>¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?</b>	Si parcial	Si parcial	Si parcial	Si parcial	Si parcial
¿Los autores de la revisión describieron detalladamente los estudios incluidos?	Si	Si	Si	Si	Si
<b>¿Los autores de la revisión utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales que se incluyeron en la revisión?</b>	No	Si	Si	Si	Si
¿Los autores de la revisión informaron sobre las fuentes de financiamiento para los estudios incluidos en la revisión?	No	No	No	No	No
<b>Si se realizó un metanálisis ¿utilizaron los autores de la revisión los métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados?</b>	Si	Si	Si	Si	Si
Si se realizó el metanálisis, ¿evaluaron los autores el impacto potencial del riesgo de sesgo de los estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	Si	Si	Si	Si	Si
<b>¿Los autores de la revisión dieron cuenta del riesgo de sesgo en los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?</b>	Si	Si	Si	Si	Si
¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y una discusión sobre cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Si	Si	Si	Si	Si
<b>Si realizaron una síntesis cuantitativa, ¿realizaron los autores de la revisión una investigación adecuada del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su posible impacto en los resultados de la revisión?</b>	Si	Si	Si	Si	Si
¿Los autores de la revisión informaron sobre posibles fuentes de conflicto de interés, incluido el financiamiento que recibieron para realizar la revisión?	Si	Si	No	Si	Si
Debilidades críticas	2	1	1	1	1
Debilidades no críticas	2	2	3	1	2
<b>Nivel de confianza</b>	<b>Críticamente baja</b>	<b>Baja</b>	<b>Baja</b>	<b>Baja</b>	<b>Baja</b>

ANEXO 8b. Evaluación de las GPC identificadas, mediante AGREE 2 (15)

Dominio	Ítems	NCCN (21)	NICE (22)	MINSAL, Chile (23)	MSPS, Colombia (24)	ESMO (25)	SIGN (26)
<b>Dominio 1. Alcance y Objetivo</b>	El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	5	5	6	6	5	5
	El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).	6	5	6	6	4	5
	La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita	5	5	5	6	5	6
	<b>Puntaje promedio del dominio (%)</b>	<b>76,2</b>	<b>71,4</b>	<b>81,0</b>	<b>85,7</b>	<b>66,7</b>	<b>76,2</b>
<b>Dominio 2. Participación de los implicados</b>	El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes	5	6	5	6	5	6
	Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)	3	5	5	6	4	5
	Los usuarios diana de la guía están claramente definidos	4	5	5	6	5	6
	<b>Puntaje promedio del dominio (%)</b>	<b>57,1</b>	<b>76,2</b>	<b>71,4</b>	<b>85,7</b>	<b>66,7</b>	<b>81,0</b>
<b>Dominio 3. Rigor en la elaboración</b>	Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	5	6	6	6	5	5
	Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	4	6	5	6	4	5
	Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	4	6	6	6	5	6
	Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	4	5	6	6	4	6
	Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	5	6	6	6	5	6
	Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	4	6	6	6	5	6
	La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	3	5	6	6	4	5
	Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	3	4	5	5	4	5
	<b>Puntaje promedio del dominio (%)</b>	<b>57,1</b>	<b>78,6</b>	<b>82,1</b>	<b>83,9</b>	<b>64,3</b>	<b>78,6</b>

<b>Dominio</b>	<b>Ítems</b>	<b>NCCN (21)</b>	<b>NICE (22)</b>	<b>MINSAL, Chile (23)</b>	<b>MSPS, Colombia (24)</b>	<b>ESMO (25)</b>	<b>SIGN (26)</b>
<b>Dominio 4. Claridad de la presentación</b>	Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas	5	5	5	6	5	6
	Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente	5	6	5	6	5	6
	Las recomendaciones clave son fácilmente identificables	4	6	6	5	6	6
	<b>Puntaje promedio del dominio (%)</b>	<b>66,7</b>	<b>81,0</b>	<b>76,2</b>	<b>81,0</b>	<b>76,2</b>	<b>85,7</b>
<b>Dominio 5. Aplicabilidad</b>	La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación	3	5	5	6	4	5
	La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica	4	6	5	6	4	6
	Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos	3	6	5	6	4	5
	La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría	3	5	5	6	4	5
	<b>Puntaje promedio del dominio (%)</b>	<b>46,4</b>	<b>78,6</b>	<b>71,4</b>	<b>85,7</b>	<b>57,1</b>	<b>75,0</b>
<b>Dominio 6. Independencia editorial</b>	Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía	4	6	5	6	4	5
	Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía	4	6	6	6	4	6
	<b>Puntaje promedio del dominio (%)</b>	<b>57,1</b>	<b>85,7</b>	<b>78,6</b>	<b>85,7</b>	<b>57,1</b>	<b>78,6</b>
<b>Valoración global de la GPC</b>		<b>5</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
<b>Promedio global (%)</b>		<b>60,1</b>	<b>78,6</b>	<b>76,8</b>	<b>84,6</b>	<b>64,7</b>	<b>79,2</b>