REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS COMPARADAS ENTRE ELLAS Y CONTRA QUIMIOTERAPIA SOLA.

Claudia Lilian Cifuentes.

Carlos Eduardo Bonilla.

Oscar Andrés Gamboa.

Scandra Antoinette Isa.

Henry Alexander Vargas.

UNIVERSIDAD EL BOSQUE

FACULTAD DE MEDICINA

BOGOTA MARZO 2017

REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS COMPARADAS ENTRE ELLAS Y CONTRA QUIMIOTERAPIA SOLA.

Claudia Lilian Cifuentes (Especialista en formación)

Henry Alexander Vargas (Especialista en formación)

Asesor temático:

Carlos Eduardo Bonilla (Oncólogo Clínico)

Asesores metodológicos:

Oscar Andrés Gamboa (Epidemiólogo Clínico)

Scandra Antoinette Isa. (Epidemiólogo Clínico)

Universidad del Bosque

VICERRECTORÍA ACADÉMICA

División Posgrados y Formación Avanzada Facultad de Medicina

Oncología clínica

Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá D.C. Colombia

Bogotá, Marzo 2013

Responsabilidad institucional

La universidad El Bosque**,** no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores de este trabajo, solo velara por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

Agradecimientos

A los pacientes oncológicos luchadores incansables, ejemplo de fortaleza en su diario vivir, motor para todos quienes trabajamos en esta linda especialidad, inspiración en el trabajo investigativo mundial en pro de mejorar todos los aspecto relacionados a estas enfermedades.

Tabla de contenido

Introducción 11

Objetivos 13

Objetivo general 13

Objetivos especificos 13

Metodología 14

Criterios de elegibilidad 14

Estrategia de búsqueda y selección de estudios 15

Actualización de revisiones sistemáticas 16

Tamización de referencias y selección de estudios 16

Evaluación de la calidad de la evidencia 17

Extracción de datos y síntesis de la evidencia 17

Análisis estadístico 18

Resultados 20

Búsqueda de evidencia 20

Tamización de referencias y selección de estudios 20

Calidad de la evidencia 20

Actualización de la evidencia 21

Síntesis de la evidencia 22

Descripción de los estudios 23

Efectividad 25

Seguridad 34

Discusión. 35

Conclusiones 38

tabla de ilustraciones

Figura 1 riesgo De Sesgo De Los Estudios Obtenidos A Partir De La Actualización De La Evidencia. 22

Figura 2 Riesgo de sesgo de los estudios incluidos en Kumachev 2015. 24

Figura 3 Supervivencia libre de progresión de cetuximab + quimioterapia comparada con quimioterapia sola en población KRAS WT. 25

Figura 4 Supervivencia global de cetuximab en combinación con quimioterapia versus quimioterapia sola en población KRAS WT. 26

Figura 5 Forestplotde SLP de la comparaciónBevacizumab + Quimioterapia versus Quimioterapiasola. 27

Figura 6 Forestplot de SG de la comparación Bevacizumab + Quimioterapia versus Quimiote rapiasola. 28

Figura 7 Forestplot de SG de cetuximab + quimioterapia versus Bevacizumab + quimioterapia. 29

Figura 8 Forestplot de SG entre ANTI-EGFR + quimioterapia versus Bevacizumab + quimioterapia en población KRAS WT y RAS WT. 30

Figura 10 Forestplot de SG entre ANTI-EGFR + quimioterapia versus Bevacizumab + quimioterapia en población RAS WT 31

Figura 11 Forestplot de SLP entre ANTI-EGFR + quimioterapia versus Bevacizumab + quimioterapia en población RAS WT 31

Figura 9 Forestplot de SLP entre ANTI-EGFR + quimioterapia versus Bevacizumab + quimioterapia en poblaciónKRAS WT y RAS WT. 31

Figura 12 Forestplot de SG entre ANTI-EGFR + quimioterapia versus Bevacizumab + quimioterapia en población KRAS WT 32

Figura 13 Forestplot de evidencia directa, indirecta y combinada obtenida por Kumachev 2015. 33

Figura 14 Eventos adversos grado 3 y 4 asociados al uso de Anti-EGFR 34

COSTO-EFECTIVIDAD DE LAS TERAPIAS BIOLOGICAS COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO PARA COLOMBIA.

REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS COMPARADAS ENTRE ELLAS Y CONTRA QUIMIOTERAPIA SOLA.

Fundamento;Terapias con cetuximab, bevacizumab y panitumuab son tratamientos utilizados en Colombia en primera línea de cáncer colorectal metastásico, sin embargo, Actualmente el impacto económico de estas terapias en Colombia es desconocido.

.Metodos: Se realizó una evaluación de eficacia y seguridad de estas terapias biológicas combinadas con esquemas de quimioterapia, mediante la actualización de evidencia de una revisión sistemática de la literatura, con el fin de incluir los resultados obtenidos durante este análisis en la evaluación de costo efectividad de las terapias biológicas en mención partiendo de la búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura (RSL) en las bases de datos Medline, Embase y Cochrane Library, Se empleó la metodología sugerida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) para la elaboración de evaluaciones de efectiviad y seguridad en el marco de evaluaciones económicas en Colombia.

Resultados: Se seleccionaron dos estudios (Kumachev 2015 y Zhou 2016) de alta calidad, se realizó una actualización de la evidencia seleccionada donde se identificaron cuatro actualizaciones de estudios que no habían sido incluidas en los dos metaanalisis iniciales, Se realizó un metaanalisis de novó donde cetuximab mas quimioterapia

versus quimioterapia sola, mostro diferencia significativa en SLP, favoreciendo la combinación HR= 0.78 (IC95% 0.62-0.98, P=0.03;I2=72%, P=0.006). Bevacizumab + quimioterapia vs. Quimioterapia se observaron diferencias significativas en SLP y SG favoreciendo al grupo de combinación (SLP: HR= 0.62, IC95% 0.51-0.75, p<.00001; I2=72%, P=0.007) (SG: HR= 0.83, IC95% 0.72-0.95, p=0.009; I2=51%, P=0.06). cetuximab en combinación con quimioterapia comparado con bevacizumab mas quimioterapia, no se observaron diferencias significativas en SG entre ambas intervenciones (HR= 0.82, IC95% 0.63-1.07, p=0.14; I2=67%, P=0.08). Bevacizumab + quimioterapia versus panitumumab + quimioterapia, se observó SLP similar en ambos brazos (HR= 0.87; IC95% 0.65-1.17; P=.353); sin embargo, respecto a la SG se observó beneficio significativo en el grupo de panitumumab (HR= 0.62; IC95% 0.44-0.89; P=.009). Los resultados obtenidos sugieren que cetuximab, panitumumab y bevacizumab en combinación con quimioterapia favorecen los desenlaces de supervivencia. Cetuximab versus quimioterapia mejora significativamente la SLP en comparación con quimioterapia sola; panitumumab en combinación con quimioterapia favorece la SLP y SG, Respecto a la eficacia de Bevacizumab mas quimioterapia, mejoría la SLP y SG en comparación con quimioterapia. Los anti-EGFR + quimioterapia versus bevacizumab + quimioterapia no evidencian diferencias significativas, por lo cual es importante recurrir a evidencia indirecta que permita confirmar dicha estimación.

Terminsos Mesh Colorectal,Neoplasms FOLFOX, XELOX, CAPEOX, FOLFIRI, XELIRI, CAPIRI, CAPOX, OXALIPLATIN, Capecitabina

BACKGROUND: Therapies with cetuximab, bevacizumab and panitumuab are treatments used in Colombia in the first line of metastatic colorectal cancer, however, Currently the economic impact of these therapies in Colombia is unknown.

Methods: An efficacy and safety evaluation of these biological therapies combined with chemotherapy regimens was performed by updating evidence from a systematic review of the literature in order to include the results obtained during this analysis in the cost effectiveness evaluation (RSL) in the Medline, Embase and Cochrane Library databases. The methodology suggested by the Institute of Health Technology Assessment (IETS) was used for the elaboration Of evaluations of effectiveness and security in the framework of economic evaluations in Colombia.

Results: Two studies (Kumachev 2015 and Zhou 2016) of high quality were selected, an update of the selected evidence was carried out where four updates of studies that were not included in the two initial meta-analysis were identified. A new meta-analysis of was carried out where Cetuximab plus chemotherapy vs. chemotherapy alone, showed a significant difference in SLP, favoring the combination HR = 0.78 (95% CI 0.62-0.98, P = 0.03, I2 = 72%, P = 0.006). Bevacizumab + chemotherapy vs. (SG: HR = 0.62, 95% CI 0.51-0.75, p <.00001; I2 = 72%, P = 0.007) 0.72-0.95, p = 0.009, I2 = 51%, P = 0.06). Cetuximab in combination with chemotherapy compared to bevacizumab plus chemotherapy, there were no significant differences in SG between the two interventions (HR = 0.82, 95% CI 0.63-1.07, p = 0.14, I2 = 67%, P = 0.08). Bevacizumab + chemotherapy vs. panitumumab + chemotherapy, similar PFS was observed in both arms (HR = 0.87,

95% CI 0.65-1.17, P = .353); However, significant benefit was observed in the panitumumab group (HR = 0.62, 95% CI 0.44-0.89, P = .009).

Cetuximab +chemotherapy improves PFS compared to chemotherapy alone; Panitumumab in combination with chemotherapy favors SLP and SG, Regarding the efficacy of Bevacizumab plus chemo, it improves SLP and SG compared to chemotherapy. Anti-EGFR + chemotherapy vs bevacizumab + chemotherapy do not show significant differences, so it is important to resort to indirect evidence to establish such an estimate

Terminsos Mesh Colorectal,Neoplasms FOLFOX, XELOX, CAPEOX, FOLFIRI, XELIRI, CAPIRI, CAPOX, OXALIPLATIN, Capecitab

Introducción

De acuerdo a estimaciones realizadas por GLOBOCAN, a nivel mundial el cáncer colorrectal es el tercer cáncer más frecuente en hombres (746.000 casos, 10 % del total de casos) y el segundo en mujeres (614.000 casos, 9,2 % del total). En Colombia ocupa el tercer lugar de incidencia para ambos sexos y el cuarto lugar en mortalidad por cáncer (1). La supervivencia de los pacientes con cáncer colorrectal, ha aumentado en los últimos 20 años, debido en parte a la realización del diagnóstico en etapas más tempranas y también al advenimiento de nuevos tratamientos, esto último asociado al descubrimiento de marcadores biomoleculares pronósticos que permiten personalizar los tratamientos con diferentes terapias blanco como bevacizumab, cetuximab y panitumumab, entre otros.

En los últimos años, la era de la biología molecular ha cambiado las expectativas de vida de los pacientes con cáncer (2). El gran inconveniente de estos avances es el alto costo de las nuevas terapias, que genera un gran impacto económico en los sistemas de salud de cada país.

Desde el punto de vista ético y legal, la ley 1384 del 19 abril de 2000 “Ley Sandra Ceballos”, establece las acciones para la atención integral del cáncer en Colombia. Esta leycontempla que se deben establecer las acciones para el control integral del cáncer en la población colombiana, de manera que se reduzca la mortalidad y la morbilidad por cáncer en adultos; así como mejorar la calidad de vida de los pacientes oncológicos, a través de la garantía por parte del Estado y de los actores que intervienen en el Sistema General de Seguridad Social en Salud vigente, de la prestación de todos los servicios que se requieran para su prevención, detección temprana, tratamiento integral, rehabilitación y cuidado

paliativo; esto sugiere que se debe ofrecer el tratamiento con la mejor evidencia científica en términos de eficacia y toxicidad (3).

Los factores predictores de respuesta a un tratamiento específico permiten optimizar el manejo. La evidencia científica ha demostrado que en pacientes con carcinoma colorrectal avanzado hay beneficio con el uso de bevacizumab independientemente del estado de mutaciones RAS y con los anticuerpos anti-EGFR (anti- EpidermalGrowth Factor Receptor) en pacientes con genes RAS no mutados (4).

En Colombia se utilizan en primera línea de tratamiento esquemas con terapias biológicas; sin embargo el alto costo de este tratamiento genera impacto en el sistema de salud. Actualmente se desconoce el impacto económico de estas terapias por lo que se requiere realizar un análisis de costo efectividad de estas intervenciones terapéuticas en el contexto colombiano, teniendo en cuenta los beneficios en supervivencia global y supervivencia libre de progresión, en busca del uso racional de las nuevas terapias generando conciencia en el impacto económico al sistema de salud.

Esta revisión sistemática de la literatura (RSL) se realizó en el marco del análisis de costo efectividad sobre las terapias biológicas combinadas con quimioterapia como primera línea de tratamiento para cáncer colorrectalmetastásico (CCRm) en el contexto colombiano.

Objetivos

Objetivo general

Evaluar lacosto-efectividad de las terapias biológicas (bevacizumab, cetuximab y panitumumab) en combinación con quimioterapia como primera línea de tratamiento para cáncer colorrectalmetastásico, comparado con los esquemas de quimioterapia sola en Colombia.

Objetivos especificos

1.Realizar una revisión sistemática de la eficacia y seguridad de las terapias biológicas comparadas entre ellas y contra quimioterapia sola,con el fin de incluir esta información en el análisis de costo efectividad realizadopara el contexto colombiano.

2. Diseñar un modelo de decisión para evaluar lacosto-efectividad de las terapias biológicas.

3. Estimar los costos de las tecnologías en evaluación y los eventos asociados a su uso (recaída y eventos adversos).

Metodología

Se realizó una evaluación de eficacia y seguridad de las terapias biológicas Bevacizumab, Cetuximab y Panitumumab combinadas con esquemas de quimioterapia, mediante la actualización de evidencia de RSL, con el fin de incluir los resultados obtenidos durante este análisis en la evaluación de costo efectividad de las terapias biológicas en mención, para el contexto colombiano. Se empleó la metodología sugerida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) para la elaboración de evaluaciones de efectividad y seguridad en el marc o de evaluaciones económicas en Colombia (5).

Criterios de elegibilidad

Los criterios de elegibilidad se definieron a partir de la pregunta de investigación creada para la presente evaluación. Se seleccionaron estudios que incluyeran población adulta (>18 años) con diagnóstico de CCRm con RAS nativo o no mutado en los que se evaluara la eficacia y seguridad del tratamiento de primera línea con Bevacizumab, Cetuximab o Panitumumab combinado con un régimen de quimioterapia (FOLFOX, XELOX, CAPEOX, FOLFIRI, XELIRI, CAPIRI, CAPOX, OXALIPLATIN, Capecitabina) y se reportarán desenlaces de Supervivencia Global (SG) y Supervivencia Libre de Progresión (SLP).

Se identificaron inicialmente RSLde ensayos controlados aleatorizados (ECAs), publicadas durante los últimos 5 años, disponibles en idioma inglés y en texto completo. Se verificó que las RSL reportaran una metodología explícita y reproducible, que evaluaran la validez

de los resultados obtenidos, presentaran una síntesis de las características y resultados de los estudios incluidos, incluyeran comparaciones directas (cabeza a cabeza) o indirectas de los tratamientos de interés, reportaran datos cuantitativos para al menos una comparación y desenlaces de interés (meta análisis) y que incluyeran estudios con un tiempo de seguimiento suficiente para medir los desenlaces de efectividad y seguridad.

Se excluyeron estudios que incluyeran tegafur por ser un esquema no utilizado en Colombia, estudios que incluyeran terapia de mantenimiento o terapias blancos no disponibles en Colombia.

Estrategia de búsqueda y selección de estudios

Inicialmente se diseñó una estrategia de búsqueda en las bases de datos MEDLINE (a través de Pubmed), EMBASE y Cochrane Library (plataforma Wiley) para identificar revisiones sistemáticas de la literatura (RSL)de ensayos controlados aleatorizados en las que se compararan los siguientes tratamientos: 1) Bevacizumab + Quimioterapia vs. Quimioterapia. 2) Cetuximab + Quimioterapia vs. Quimioterapia. 3) Panitumumab + Quimioterapia vs. Quimioterapia. 4) Bevacizumab + Quimioterapia vs. Cetuximab + Quimioterapia. 5) Bevacizumab + Quimioterapia vs. Panitumumab + Quimioterapia. 6) Cetuximab + Quimioterapia vs. Panitumumab + Quimioterapia.

La estrategia de búsqueda diseñada incluyó términos claves en vocabulario controlado explotado (MeSH y Emtree) y en lenguaje libre (incluyendo sinónimos, abreviaturas, variaciones ortográficas y plurales). Se emplearon identificadores de campo, operadores booleanos y un filtro de búsqueda según diseño del estudio. En el anexo1 se presentan las estrategias de búsqueda empleadas.

Actualización de revisiones sistemáticas

Con el fin de incluir la nueva evidencia disponible, se actualizaron las revisiones sistemáticas seleccionadas para la síntesis de evidencia. Se realizó una búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados publicados entre la fecha de búsqueda más reciente reportada en las revisiones sistemáticas seleccionadas y la fecha actual. Se consultaron las bases de datos previamente mencionadas, incluyendo CENTRAL y abstracts publicados en repositorios de congresos (ASCO y ESMO) durante el año 2014 a la fecha. Se diseñó una estrategia de búsqueda a partir de los términos empleados en las estrategias de búsqueda originales reportadas en las revisiones sistemáticas seleccionadas.

En el anexo 2 se presenta la estrategia de búsqueda empleada para la actualización.

Tamización de referencias y selección de estudios

La tamización de los artículos fue realizada por dos revisores de forma independiente revisando los títulos y resúmenes frente a los criterios de inclusión/exclusión definidos previamente. Al presentarse dudas respecto a la inclusión de algún estudio, se definió por

consenso entre los revisores. Los estudios no fueron enmascarados en relación a los autores, revista y sitio donde se realizó el estudio.

Las referencias preseleccionadas se revisaron en texto completo para verificar el cumplimiento de los criterios de elegibilidad específicos para la pregunta de investigación (población, intervenciones, comparadores y desenlaces).

Evaluación de la calidad de la evidencia

La calidad metodológica de los estudios se evaluó mediante la herramienta AMSTAR en caso de revisiones sistemáticas(6) y con la herramienta de riesgo de sesgo de la colaboración Cochrane para los ensayos controlados aleatorizados (7).

Extracción de datos y síntesis de la evidencia

La evidencia de eficacia y seguridad se extrajo y se resumió a partir de las RSL valoradas con más alta calidad metodológica. Los resultados fueron extraídos tal y como fueron provistos por los autores en los estudios seleccionados y no se realizaron modificaciones o cálculos adicionales.

Las características de las revisiones sistemáticas seleccionadas se resumieron mediante un formato estandarizado. Los hallazgos de cada comparación se presentan en tablas de resumen de evidencia.

Análisis estadístico

Se realizaron meta análisis por subgrupos según el tipo terapia biológica con el fin de obtener una medida combinada del efecto de cada una de las intervenciones de interés, siempre y cuando se dispusiera de dos o más artículos que realizaran la misma comparación en el mismo tipo de población (CCRm KRAS WT) y en los mismos desenlaces (SLP y SG).En general, se identificaron los estudios correspondientes a cada comparación de interés reportados en las RS seleccionadas y se complementaron con los estudios obtenidos durante la actualización

Posteriormente se valoró la posibilidad de incluir los datos de estos nuevos estudios primarios en la estimación combinada del efecto, independientemente de la magnitud, dirección y precisión de los nuevos datos (5). Para esto se evaluó si los nuevos estudios no generaban importante heterogeneidad (clínica, metodológica o estadística).

La heterogeneidad se evaluó utilizando el estadístico Q (Prueba Chi- cuadrada con n-1 grado de libertad, donde n es el número de estudios incluidos) con un nivel de significancia < 0.1 y con el estadístico $I2 = [(Q-df)/Q] \times 100\%$, donde Q es el estadístico Chi- cuadrado y df son los grados de libertad. Este estadístico describe el porcentaje de variabilidad en la estimación del efecto que es debida a la heterogeneidad más que al azar. Valores por encima del 50% fueron indicadores de la presencia de heterogeneidad.Cuando no se identificó heterogeneidad entre los estudios, se realizó un meta análisis de efectos fijos, de lo contrario se empleó un modelo de efectos aleatorios (DerSimonian and Laird).

Para la realización del meta análisis por subgrupos se empleó el método de inverso de la varianza, con el cual se obtuvo la medida ponderada para los hazard ratios (HR) de SLP y SG.

Los meta análisis se realizaron mediante el programa Review Manager 5.3 de la Colaboración Cochrane.

Resultados

Búsqueda de evidencia

Los resultados de las búsquedas de revisión sistematica se presentan en el anexo 1 y en el diagrama de flujo PRISMA disponible en el anexo 2.

Tamización de referencias y selección de estudios

Los resultados obtenidos durante la tamización de referencias y selección de estudios de revisión sistematica se presentan en el anexo 2. Posterior a la revisión de los estudios en texto completo se seleccionaron 6 RS que cumplieron los criterios de elegibilidad. El listado de los estudios incluidos y excluidos se presenta en los anexos 3 y 4.

Calidad de la evidencia

La calidad metodológica de las 6 revisiones sistemáticas seleccionadas fue evaluada mediante la herramienta AMSTAR (anexo 5). De acuerdo a los resultados obtenidos, se eligieron únicamente las RS de alta calidad para iniciar el proceso de actualización de evidencia (Kumachev 2015, Zhou 2016)(8,9). Se decidió incluir ambas revisiones para la síntesis de evidencia ya que la información provista en cada una es complementaria respecto a las intervenciones comparadas.

Actualización de la evidencia

La RS de Kumachev 2015incluyó todas las intervenciones y comparadores de interés, a diferencia de la RS de Zhou 2016que a pesar de incluir algunas actualizaciones de los ensayos clínicos incluidos en Kumachev 2015, no incluía estudios enlos que se evaluara la eficacia de Bevacizumab combinado con quimioterapia versus quimioterapia. Dada esta razón se decidió actualizar la estrategia de búsqueda reportada por Kumachev 2015 con el fin de identificar nuevos estudios primarios (ensayos clínicos aleatorizados) no incluidos en ninguna de las RS. Se empleó un filtro por año de publicación a partir de la última fecha de búsqueda reportada (septiembre2014) a la fecha (diciembre 2016).

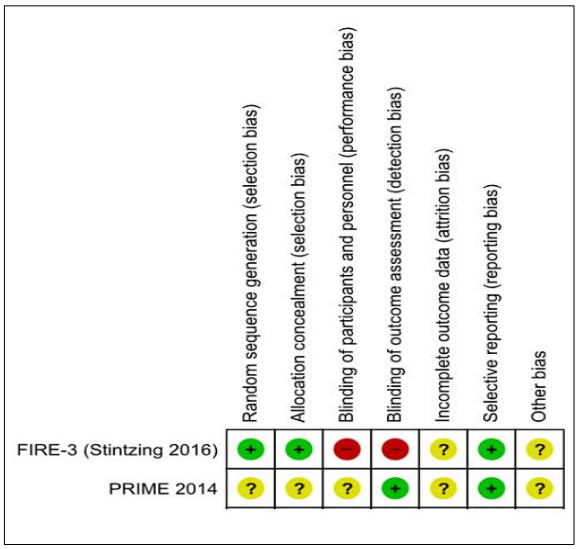
Los resultados obtenidos a partir de la estrategia de búsqueda original se presentan en el anexo 6.

Al realizar la tamización y selección de las referencias se identificaron 4actualizaciones deestudios que no habían sido incluidas en Kumachev 2015(10–13), de las cuales 2 ya habían sido incluidos en la RS de Zhou 2016 (CRYSTAL 2015 y PEAK 2014)(10,11). Los resultados obtenidos se presentan en el anexo 7 y en el anexo 4 se listan las actualizaciones seleccionadas para agregar a la síntesis de evidencia.

La calidad metodológica de las 2 nuevas referencias seleccionadas se evaluó mediante la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane. Debido a que estos estudios correspondían a actualizaciones o análisis post hoc, no fue posible evaluar varios aspectos relacionados con la metodología empleada por lo cual obtuvieron una clasificación de sesgo no claro. En la figura 1 y el anexo 8 se presentan los resultados obtenidos respecto a la calidad metodológica de los nuevos estudios identificados.

evidencia.

Figura 1 riesgo De Sesgo De Los Estudios Obtenidos A Partir De La Actualización De La Evidencia.



Síntesis de la evidencia

El presente análisis de eficacia y seguridad se basa en 2 revisiones sistemáticas(Kumachev 2015 y Zhou 2016) (8,9) yen la actualización realizada de estudios primarios mediante la cual se obtuvieron 2estudios (PRIME 2014 y FIRE-3 2016) (12,13).

En todos los estudios incluidos para este análisis se reportaron de forma independiente los desenlaces para la población con CCRm KRAS WT. Sin embargo,sólo en un estudio se presenta información respecto a la población con CCRm NRAS WT (FIRE-3 2016), por lo cual no fue posible generar una medida combinada del efecto para este subgrupo.

En el anexo 9 se presenta un resumen de los hallazgos obtenidos a partir de las revisiones sistemáticas seleccionadas y la actualización de evidencia.

Descripción de los estudios

Las características de los estudios incluidos en la síntesis de evidencia se presentan en los anexos 10 y 11.

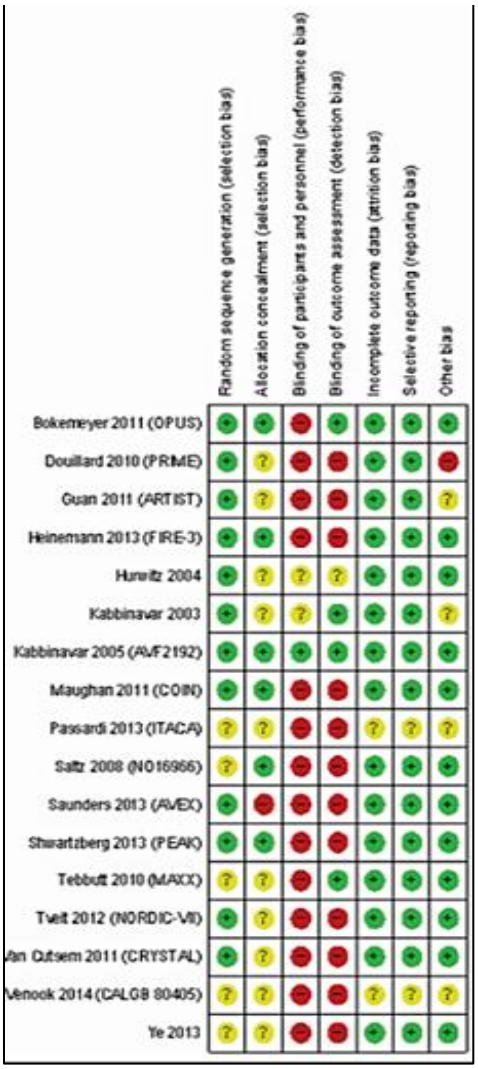
La RS de Kumachev 2015 evaluó la efectividad de regímenes de quimioterapia sistémica con o sin bevacizumab, cetuximab o panitumumab para primera línea de tratamiento de CCRm mediante un meta análisis de comparaciones directas e indirectas, con el fin de evaluar el impacto de dichos agentes en la SLP y SG (8). La calidad de los 17 estudios incluidos en esta revisión fue valorada mediante la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane. Se reporta que dos de los estudios incluidos al estar disponibles sólo en abstract(CALGB 80405, ITACA 2013)(14,15) no pudieron ser evaluados. Nueve (9) de los estudios incluidos no realizaron cegamiento a los pacientes ni a los evaluadores, lo que podría conllevar a un posible sesgo de realización (8) (Figura 2).

La RS de Zhou 2016 evaluó el efecto de los tumores RAS en el tratamiento de primera línea de CCRm con agentes anti-EGFR en combinación con quimioterapia 5-FU. La calidad metodológica de los estudios incluidos en esta revisión fue evaluada mediante la escala Jadad de 7 puntos. Diez (10)de los estudios incluidosobtuvieron una puntuación entre 6 a 7 puntos lo que sugiere una alta calidad metodológica (9).

En ambas RS se evalúa la eficacia de los agentes anti-EGFR de forma agrupada, es decir, estiman una medida combinada del efecto incluyendo tanto estudios con cetuximab como con panitumumab en combinación con quimioterapia versus quimioterapia sola o bevacizumab combinado con quimioterapia.

Considerando la importancia para el presente análisis de obtener una medida combinada del efecto de cada una de las intervenciones de interés, se realizó un meta análisis por subgrupos de acuerdo al tipo de terapia biológica, siempre y cuando se dispusiera de dos o más artículos que realizaran la misma comparación en el mismo tipo de población (CCRm KRAS WT). En general, se identificaron los estudios correspondientes a cada comparación de interés reportados en las RS seleccionadas y se complementaron con los estudios de actualización.

Figura 2 Riesgo de sesgo de los estudios incluidos en Kumachev 2015.



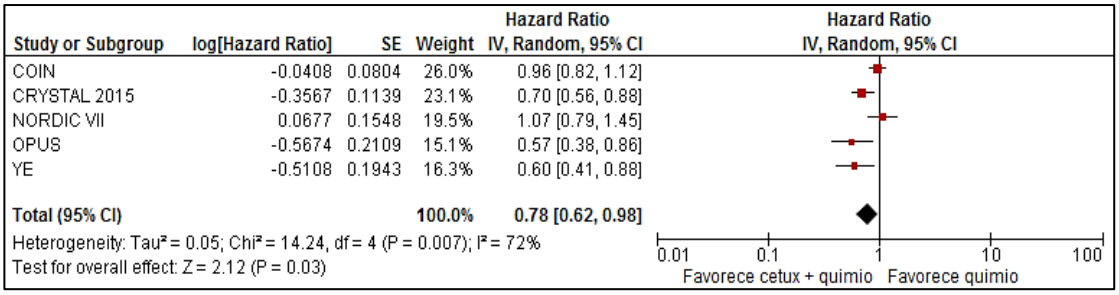
Efectividad

Efectividad de Cetuximab + Quimioterapia versus Quimioterapia:

La revisión sistemática de alta calidad Kumachev 2015 incluyó cinco (5) ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron la combinación de cetuximab con quimioterapia comparado con quimioterapia sola (COIN 2011, NORDIC VII 2012, OPUS 2011 y YE 2013, CRYSTAL 2011) (16–20). Zhou 2016 incluyó en su revisión la actualización del estudio CRYSTAL (CRYSTAL 2015) (10). Para la extracción de información del estudio NORDIC VII, solo se consideraron dos brazos del estudio. Todos los estudios fueron comparables en términos de características de la población ya que presentaban CCRm KRAS WT y todos evaluaron la SLP y SG.

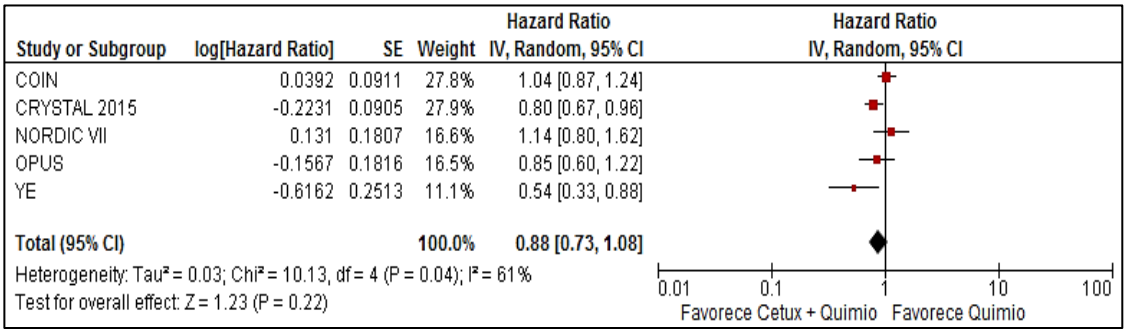
Mediante el meta análisis de comparaciones directas de efectos aleatorios se observó una diferencia significativa en la SLP entre los grupos comparados, favoreciendo al grupo de pacientes con cetuximab + quimioterapia, HR= 0.78 (IC95% 0.62-0.98, P=0.03;I^2=72%, P=0.006) (figura 3).

Figura 3 Supervivencia libre de progresión de cetuximab + quimioterapia comparada con quimioterapia sola en población KRAS WT.



Respecto a la SG no se observaron diferencias significativas entre los grupos, HR= 0.88 (IC95% 0.73-1.08, P=0.22;I^2=61%, P=0.04) (figura 4).

Figura 4 Supervivencia global de cetuximab en combinación con quimioterapia versus quimioterapia sola en población KRAS WT.



fuente

Panitumumab + Quimioterapia vs. Quimioterapia

En la revisión sistemática de Kumachev 2015 sólo se incluyó un estudio con esta comparación (PRIME 2010) (21). Durante la actualización de evidencia se identificó un nuevo reporte de este estudio publicado en 2014, en el cual se presentan los resultados finales del ensayo (12).

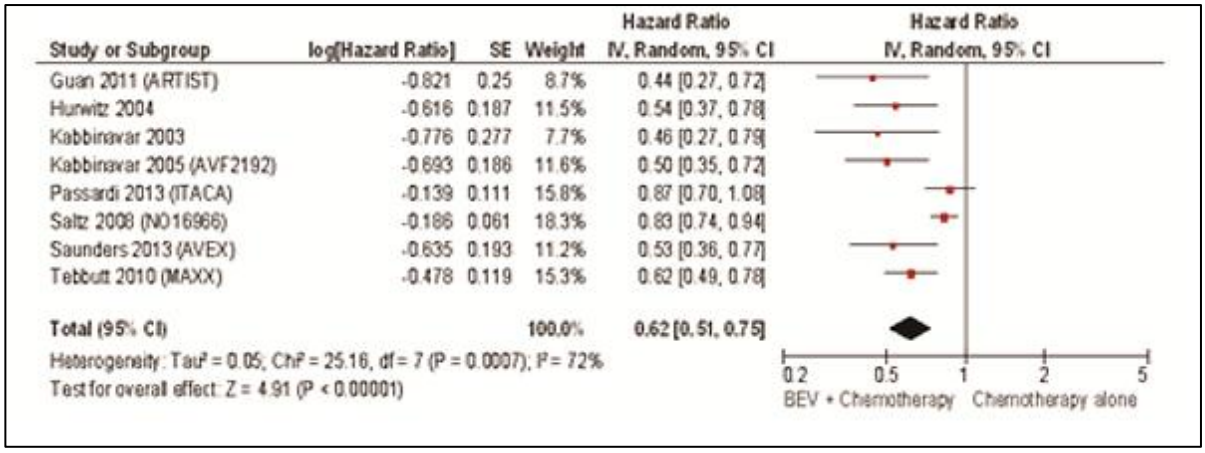
Para el brazo de panitumumab combinado con FOLFOX4, la mediana de SLP para los pacientes con CCRm KRAS WT fue de 10 meses (IC95% 9.3-11.4) y la mediana de SG fue de 23.9 meses (IC95% 20.3-27.7). Para el brazo de quimioterapia, la SLP fue de 8.6 meses (IC95% 7.5-9.5) y la SG de 19.7 meses (IC95% 17.6-22.7). Respecto a la SG no se observaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento al contar sólo con el 68% de los eventos (HR = 0.88; IC95% 0.73–1.06; P=0.17); sin embargo, al realizar un análisis exploratorio con el 80% de los eventos se observa una mejoría en la SG para los pacientes con CCRm KRAS WT (HR = 0.83; IC95% 0.70–0.98; P=0.03). También se reporta una mejoría significativa en la SLP en los pacientes que reciben panitumumab-FOLFOX4 versus FOLFOX4 (HR = 0.80; IC95% 0.67–0.95; P=0.01)(12).

Bevacizumab + Quimioterapia vs. Quimioterapia

Los resultados de SLP y SG de esta comparación fueron extraídos de la RS de Kumachev 2015 dado que no se identificaron nuevos estudios o actualizaciones de los estudios incluidos. Estos se presentan en las figuras5 y 6.

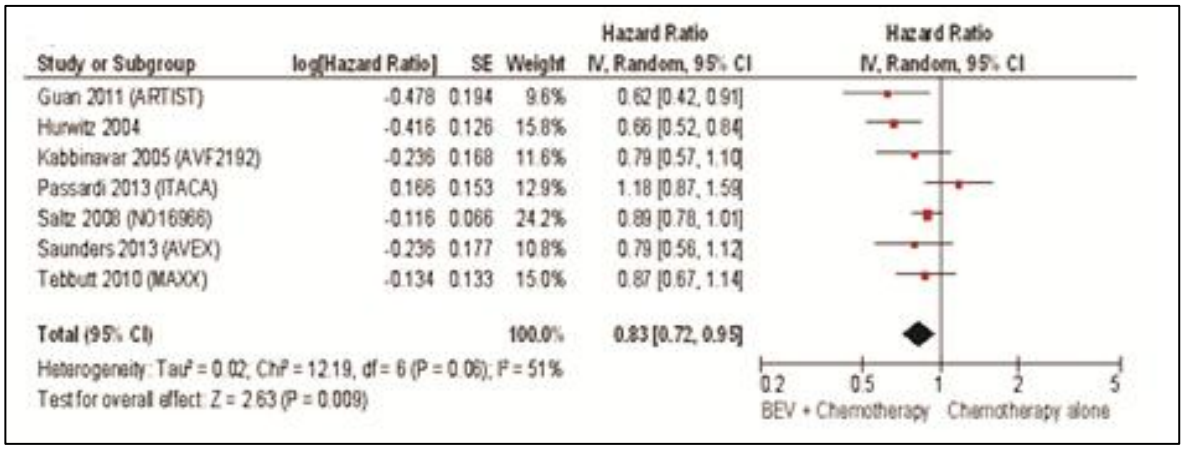
Se observaron diferencias significativas tanto en SLP como en SG que favorecen al grupo de Bevacizumab en combinación con quimioterapia (SLP: HR= 0.62, IC95% 0.51-0.75, p<.00001; I^2=72%, P=0.007) (SG: HR= 0.83, IC95% 0.72-0.95, p=0.009; I^2=51%, P=0.06).

Figura 5 Forestplotde SLP de la comparaciónBevacizumab + Quimioterapia versus Quimioterapiasola.



Tomado de Kumachev 2015.

Figura 6 Forestplot de SG de la comparación Bevacizumab + Quimioterapia versus Quimiote rapiasola.



Tomado de Kumachev 2015.

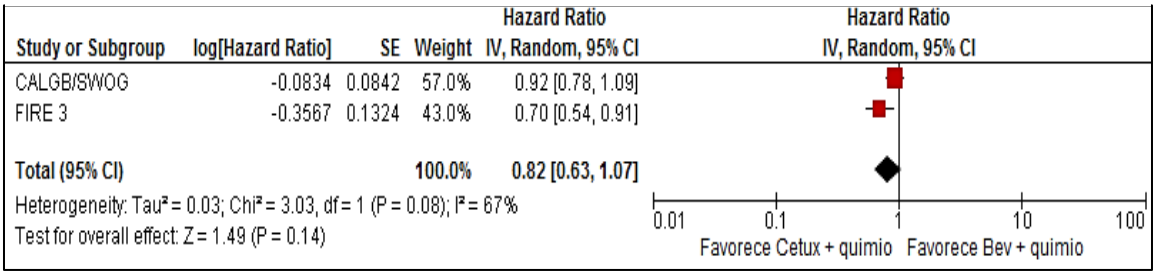
Cetuximab + Quimioterapia vs. Bevacizumab + Quimioterapia

En las dos RS se incluyó el estudio CALGB/SWOG 80405 en el cual se evalúa la efectividad de cetuximaben combinación con quimioterapia comparado con bevacizumab

con quimioterapia(14). Adicionalmente se identificó durante la actualización de evidencia el estudio FIRE-3 2016 (13). A partir de dichos estudios sólo fue posible estimar la SG debido a que el estudio CALGB/SWOG 80405 no reporta datos de SLP. Es importante considerar que el estudio CALGB reporta datos para población KRAS WT en cambio el estudio FIRE 3 2016 solo reporta datos para RAS WT la cual incluye KRAS/NRAS WT.

Los resultados obtenidos en SG en indicaron que no hay diferencias significativas entre ambas intervenciones (HR= 0.82, IC95% 0.63-1.07, p=0.14; I^2=67%, P=0.08) (figura 7).

Figura 7 Forestplot de SG de cetuximab + quimioterapia versus Bevacizumab + quimioterapia.



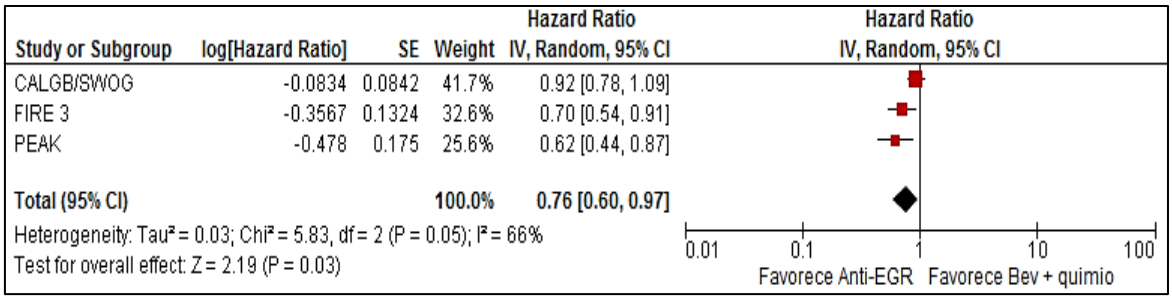
Panitumumab + Quimioterapia vs. Bevacizumab + Quimioterapia

En ambas RS sólo se incluyó un estudio con la comparación de bevacizumab en combinación con quimioterapia versus panitumumab + quimioterapia. El estudio PEAK corresponde a un ensayo clínico fase II en el cual se estima el efecto de panitumumab en combinación con FU modificado, leucovorin y oxaliplatin (mFOLFOX6) en relación con bevacizumab combinado con el mismo esquema de quimioterapia, en pacientes con CCRm

KRAS WT. En el estudio se reporta una SLP similar en ambos brazos (HR= 0.87; IC95% 0.65-1.17; P=.353); sin embargo respecto a la SG se observó una beneficio significativo en el grupo de panitumumab (HR= 0.62; IC95% 0.44-0.89; P=.009)(11).

Anti-EGFR + Quimioterapia vs. Bevacizumab + Quimioterapia

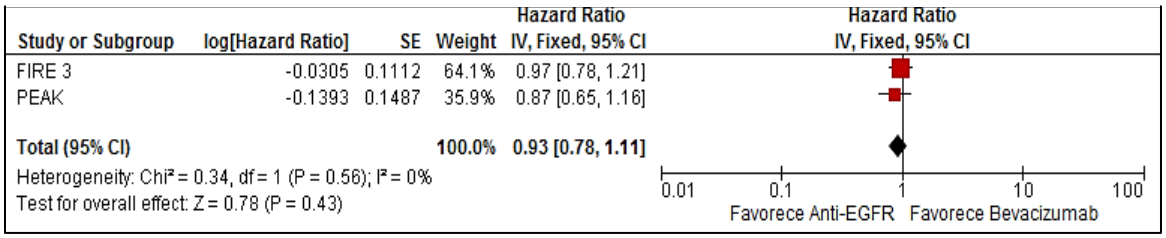
Al estimar el efecto agrupado de los Anti-EGFR en población RAS WT(KRAS/NRAS WT) y KRAS WT sola, a partir de los estudios que reportaban esta información, se obtuvo un beneficio significativo con los agentes Anti-EGFR combinados con quimioterapia en



comparación con Bevacizumab con quimioterapia, únicamente respecto a la SG (HR= 0.76, IC95% 0.60-0.97, p=0.03; I^2=66%, P=0.05) (figura 8). Los resultados obtenidos para SLP se presentan en la figura 9.

Figura 8 Forestplot de SG entre ANTI-EGFR + quimioterapia versus Bevacizumab + quimioterapia en población KRAS WT y RAS WT.

Figura 9 Forestplot de SLP entre ANTI-EGFR + quimioterapia versus Bevacizumab + quimioterapia en poblaciónKRAS WT y RAS WT.



Al evaluar únicamente el efecto de las intervenciones en población RAS WT, se observan resultados significativos con el uso de Anti-EGFR sólo en SG (HR= 0.68, IC95% 0.54-0.86, p=0.001; I^2=0%, P=0.71) (figura 10). Los resultados obtenidos para SLP se presentan en la figura 11.

Figura 10 Forestplot de SG entre ANTI-EGFR + quimioterapia versus Bevacizumab + quimioterapia en población RAS WT

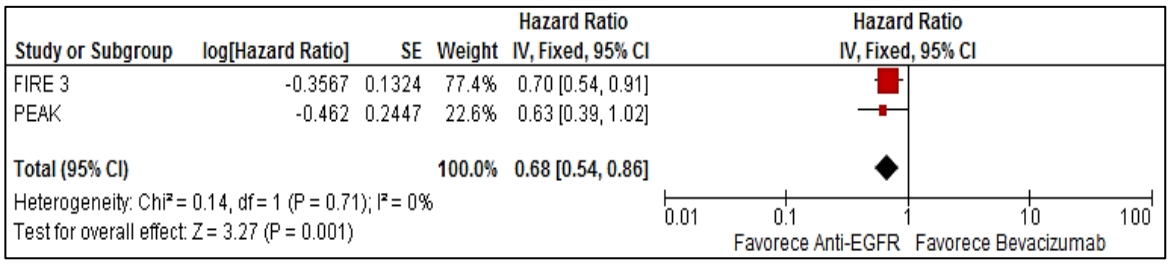
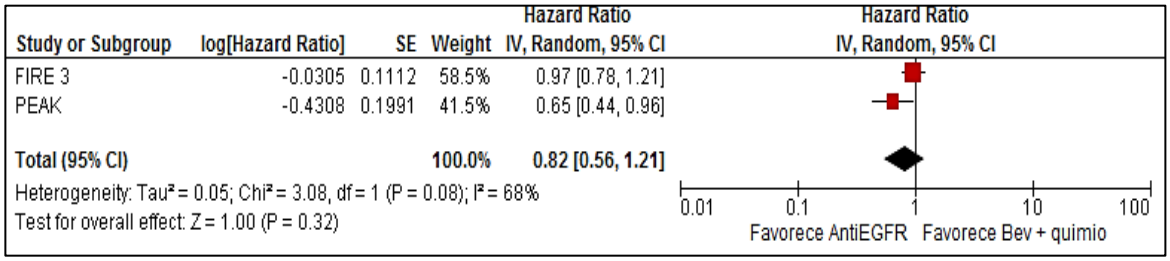


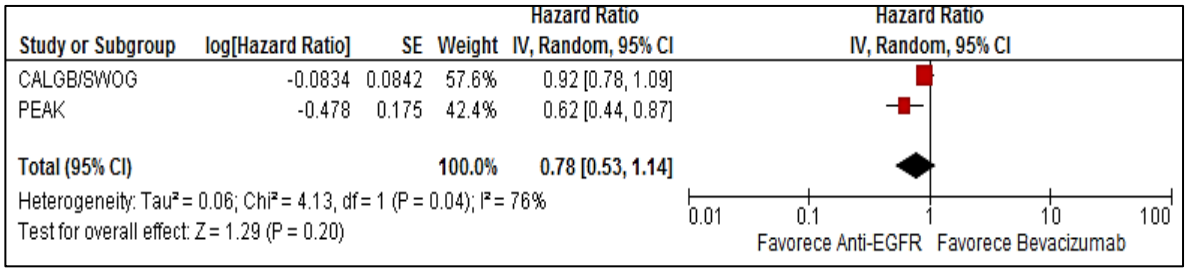
Figura 11 Forestplot de SLP entre ANTI-EGFR + quimioterapia versus Bevacizumab + quimioterapia en población RAS WT



Al considerar únicamente la población con CCRm KRAS WT sólo dos estudios reportaron información respecto a SG; al estimar el efecto de los agentes Anti-EGFR en combinación con quimioterapia, no se observó un beneficio significativo (HR= 0.78, IC95% 0.53-1.14, p=0.20; I^2=76%, P=0.04) (figura 12).

Respecto a laSLP entre ANTI-EGFR + quimioterapia versus Bevacizumab + quimioterapia en población KRAS WT no fue posible estimar un valor agrupado del efecto ya que solo el estudio de PEAK 2014 presentaba datos para este desenlace en población KRAS WT.

Figura 12 Forestplot de SG entre ANTI-EGFR + quimioterapia versus Bevacizumab + quimioterapia en población KRAS WT

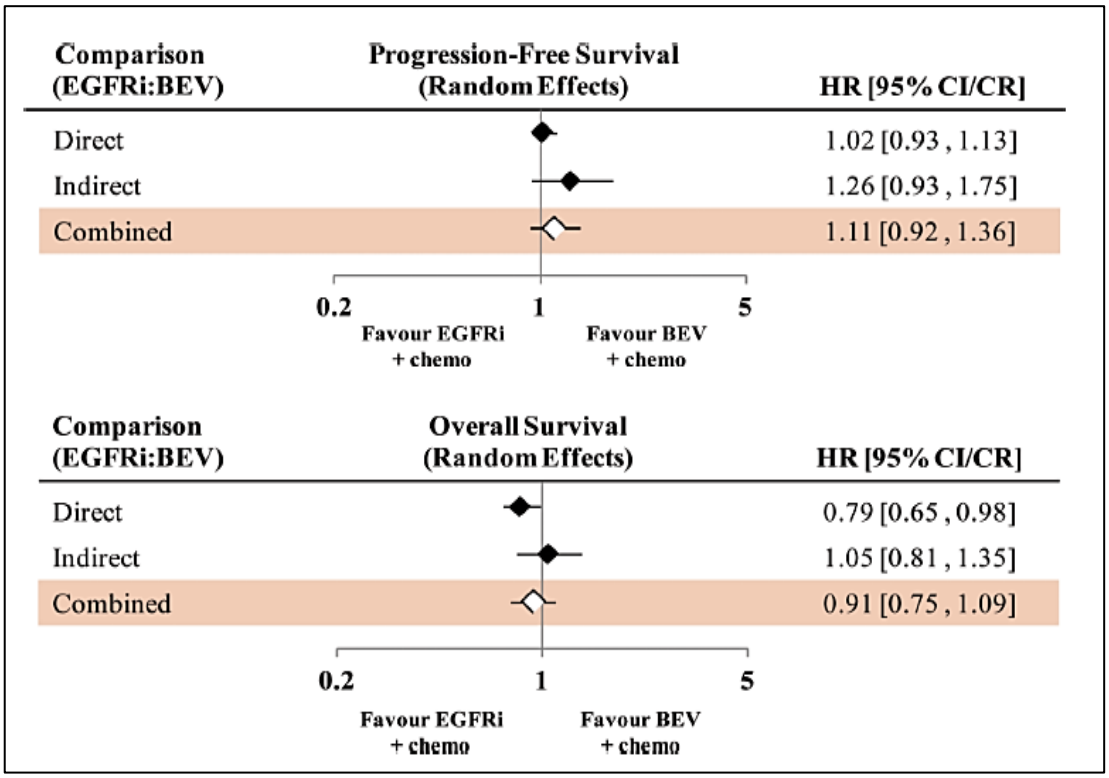


Comparaciones indirectas

En la RS de Kumachev 2015 se reportaun meta análisis de comparaciones indirectas entre los anti-EGFR versus Bevacizumab mediante una intervención en común (quimioterapia). A partir de este análisis se obtuvo una SLP y SG similar entre ambos grupos (SLP HR= 1.26, IC95% 0.93-0.75; OS HR= 1.05, IC95% 0.81-1.35). Al combinar la evidencia directa e indirecta se obtuvo una SLP a favor de bevacizumab, sin embargo este resultado no fue

estadísticamente significativo (HR= 1.11, IC95% 0.92-1.36); respecto a la SG se obtuvo un resultado favorecedor para los anti-EGFR, sin embargo este resultado tampoco fue estadísticamente significativo (HR= 0.91, IC95% 0.75-1.09) (8). (Figura 13)

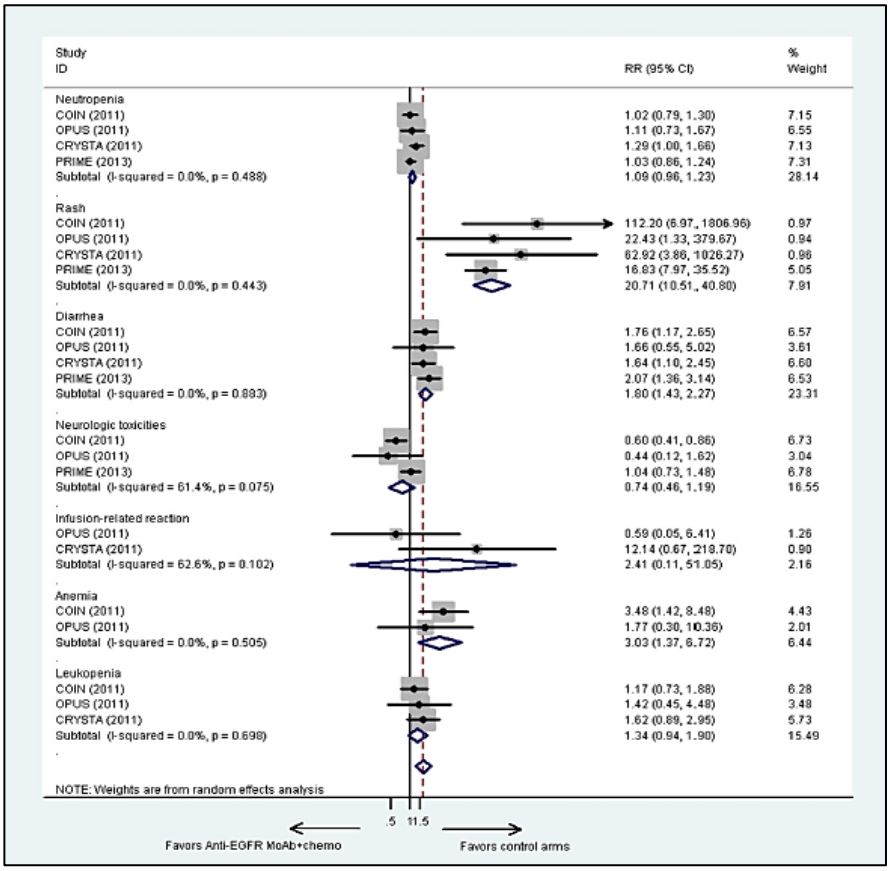
Figura 13 Forestplot de evidencia directa, indirecta y combinada obtenida por Kumachev 2015.



Seguridad

Los resultados de seguridad fueron obtenidos a partir de la RS de Zhou 2016. Las toxicidades grado 3 y 4 fueron derivadas de 4 ensayos clínicos (COIN 2011, OPUS 2011, CRYSTAL 2011, PRIME 2013). A partir del meta análisis realizado en la RS se identificó que la adición de un anti-EGFR incrementa el riesgo de toxicidades grado 3 y 4, incluyendorash (RR, 20.71; IC95% 10.51–40.80; P<0.001), diarrea (RR, 1.80; IC95% 1.43–2.27; P<0.001), y anemia (RR, 3.03; IC95% 1.37–6.72; P = 0.006).El meta análisis elaborado en esta revisión se presenta en la figura 14.

Figura 14 Eventos adversos grado 3 y 4 asociados al uso de Anti-EGFR



Tomado de Zhou 201

Discusión.

La supervivencia de los pacientes con cáncer colorrectal, ha aumentado en los últimos 20 años debido a la realización del diagnóstico en etapas más tempranas y al advenimiento de nuevos tratamientos, esto último asociado al descubrimiento de marcadores biomoleculares pronósticos que permiten personalizar los tratamientos con diferentes terapias blanco como bevacizumab, cetuximab y panitumumab, entre otros. En Colombia se utilizan en primera línea de tratamiento esquemas con terapias biológicas; sin embargo, el alto costo de este tratamiento genera impacto en el sistema de salud. El objetivo del estudio es evaluar la costó-efectividad de las terapias biológicas (bevacizumab, cetuximab y panitumumab) en combinación con quimioterapia como primera línea de tratamiento para cáncer colorrectal metastásico (CCRm), comparado con los esquemas de quimioterapia sola en Colombia.por esto se realizó una evaluación de eficacia y seguridad de las terapias biológicas Bevacizumab, Cetuximab y Panitumumab combinadas con esquemas de quimioterapia, mediante la actualización de evidencia de un RSL, con el fin de incluir los resultados obtenidos durante este análisis en la evaluación de costo efectividad de las terapias biológicas en mención, para el contexto colombiano. Se empleó la metodología sugerida por el Instituto de. Considerando la importancia para el presente análisis de obtener una medida combinada del efecto de cada una de las intervenciones de interés, se realizó un meta análisis por subgrupos de acuerdo al tipo de terapia biológica, siempre y cuando se dispusiera de dos o más artículos que realizaran la misma comparación en el mismo tipo de población (CCRm KRAS WT). Adicionalmente se realizó una actualización de la evidencia identificada mediante la búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados fase III que no hubieran sido incluidos en las RSL seleccionadas. Al realizar la tamización y selección de

las referencias se identificaron 4 actualizaciones de estudios que no habían sido incluidas en Kumachev 2015 (PRIME 2014, FIRE-3 2016, CRYSTAL 2015 y PEAK 2014), de las cuales 2 ya habían sido incluidas en laRS de Zhou 2016 (CRYSTAL 2015 y PEAK 2014).

La RS de Kumachev 2015 evaluó la efectividad de regímenes de quimioterapia sistémica con o sin bevacizumab, cetuximab o panitumumab para primera línea de tratamiento de CCRm mediante un meta análisis de comparaciones directas e indirectas, con el fin de evaluar el impacto de dichos agentes en la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) (8). La RS de Zhou 2016 evaluó el efecto de los tumores RAS en el tratamiento de primera línea con agentes anti-EGFR en combinación con quimioterapia 5- FU. En ambas RS se evaluó la eficacia de los agentes anti-EGFR de forma agrupada, es decir, estimaron una medida combinada del efecto incluyendo tanto estudios con cetuximab como con panitumumab en combinación con quimioterapia versus quimioterapia sola o bevacizumab combinado con quimioterapia.

Al evaluar la efectividad de cetuximab combinada con quimioterapia versus quimioterapia, se observó una diferencia significativa en la SLP, favoreciendo al grupo de pacientes con cetuximab + quimioterapia, HR= 0.78 (IC95% 0.62-0.98, P=0.03;I2=72%, P=0.006).

Para la comparación de Bevacizumab + quimioterapia vs. Quimioterapia se observaron diferencias significativas tanto en SLP como en SG que favorecían al grupo de Bevacizumab en combinación con quimioterapia (SLP: HR= 0.62, IC95% 0.51-0.75, p<.00001; I2=72%, P=0.007) (SG: HR= 0.83, IC95% 0.72-0.95, p=0.009; I2=51%, P=0.06).

Al comparar cetuximab en combinación con quimioterapia y bevacizumab con quimioterapia, no se observaron diferencias significativas en SG entre ambas intervenciones (HR= 0.82,IC95% 0.63-1.07, p=0.14; I2=67%, P=0.08).

Respecto a la comparación de bevacizumab en combinación con quimioterapia versus panitumumab + quimioterapia, se observó una SLP similar en ambos brazos (HR= 0.87; IC95% 0.65-1.17; P=.353); sin embargo respecto a la SG se observó una beneficio significativo en el grupo de panitumumab (HR= 0.62; IC95% 0.44-0.89; P=.009) (11). Al estimar el efecto agrupado de los Anti-EGFR en población RAS WT (KRAS/NRAS WT) y KRAS WT sola, se obtuvo un beneficio significativo con los agentes Anti-EGFR combinados con quimioterapia en comparación con Bevacizumab con quimioterapia, únicamente respecto a la SG (HR= 0.76, IC95% 0.60-0.97, p=0.03; I2=66%, P=0.05). Al evaluar únicamente el efecto de las intervenciones en población RAS WT, se observaron resultados significativos con el uso de Anti-EGFR sólo en SG (HR= 0.68, IC95% 0.54-0.86, p=0.001; I2=0%, P=0.71).Al estimar el efecto de los agentes Anti-EGFR en combinación con quimioterapia en población con CCRm KRAS WT, no se observó un beneficio significativo (HR= 0.78, IC95% 0.53-1.14, p=0.20; I2=76%, P=0.04). Los resultados de seguridad fueron obtenidos a partir de la RS de Zhou 2016. Se identificó que la adición de un anti-EGFR incrementaba el riesgo de toxicidades grado 3 y 4, incluyendo rash (RR, 20.71; IC95% 10.51–40.80; P<0.001), diarrea (RR, 1.80; IC95% 1.43–2.27; P<0.001), y anemia (RR, 3.03; IC95% 1.37–6.72; P = 0.006). estos desenlaces son comparables con los encontrados en la literatura y serán de utilidad para completar el estudio de costo efectividad.

Conclusiones

Los resultados obtenidos a partir de los metaanálisis directos y la evidencia publicada en la literatura sugieren que tanto cetuximab, panitumumab y bevacizumab en combinación con quimioterapia favorecen los desenlaces de supervivencia. La combinación de cetuximab con quimioterapia mejora significativamente la SLP en comparación con quimioterapia sola; panitumumab en combinación con quimioterapia favorece la SLP y SG, sin embargo este hallazgo se basa en un solo estudio. Respecto a la eficacia de Bevacizumab en combinación con la quimioterapia, existe evidencia sólida

que soporta la mejoría en la SLP y SG en comparación con quimioterapia. Los estudios que realizan comparaciones cabeza a cabeza entre los anti-EGFR + quimioterapia versus bevacizumab + quimioterapia no evidencian diferencias significativas, por lo cual es importante recurrir a evidencia indirecta que permita confirmar dicha estimación.

Referencias

1. International Agency for Research Cancer. World Health Organization. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 [Internet]. World Health Organization. 2012 [cited 2016 Nov 4]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/summary_table_site_sel.aspx

2. Escolano-Pueyo A, Agustín-Ferrández M, Gimeno-Ballester V, Navarro-Pardo I, Palomo P, Abad-Sazatornil M. Análisis de la efectividad y seguridad de la primera línea de tratamiento del cáncer colorrectal metastásico. Rev OFIL. 2015;25(1):23–8.

3. Congreso de Colombia. Ley No. 1384. 19 abril 2010. 2010.

4. 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 [Internet]. 2015;21(16):5072–80. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4408482&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

5. Díaz M, Peña E, Mejía A, Flórez I. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS; 2014.

6. Shea BJ, Hamel C, Wells G a., Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. J Clin Epidemiol [Internet]. Elsevier Inc;

2009;62(10):1013–20. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2008.10.009

7. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.

8. 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 [Internet]. 2015;10(10):e0140187. Available from: http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0140187

9. Zhou M, Yu P, Hou K, Fu L, Chen Y, Qu J, et al. Effect of RAS status on anti-EGFR monoclonal antibodies + 5-FU infusion-based chemotherapy in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. Meta Gene [Internet]. The Authors; 2016;9:110–9. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.mgene.2016.05.001

10. Van Cutsem E, Lenz HJ, Köhne CH, Heinemann V, Tejpar S, Melezínek I, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. J Clin Oncol. 2015;33(7):692–700.

11. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, Fasola G, Canon JL, Hecht JR, et al. PEAK: A randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal . J Clin Oncol. 2014;32(21):2240–7.

12. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. Ann Oncol [Internet]. 2014;25(7):1346–55. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24718886%5Cnhttp://annonc.oxfordjournals.org/content/25/7/1346.short?rss=1

13. Stintzing S, Modest DP, Rossius L, Lerch MM, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016;17(10):1426–34.

14. Venook A, Niedzwiecki D, Lenz H-J, Innocenti F, Mahoney M, O'Neil B. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or re. J Clin Oncol. 2014;32:5s(suppl; abstr LBA3).

15. Passardi A, Scarpi E, Cavanna L, Fontana A, Vertogen B, Ruscelli S, et al. Effectiveness of bevacizumab added to gold standard chemotherapy in metastatic colorectal cancer (mCRC): Final results from the Itaca randomized clinical trial. J Clin Oncol. 2013;31(suppl; abstr 3517).

16. 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 [Internet]. Elsevier Ltd; 2011;377(9783):2103–14. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60613-2

17. 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;30(15):1755–62.

18. 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;22(7):1535–46.

19. Ye LC, Liu TS, Ren L, Wei Y, Zhu DX, Zai SY, et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. J Clin Oncol. 2013;31(16):1931–8.

20. Van Cutsem E, Köhne CH, 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;29(15):2011–9.

21. Douillard J, 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