



FACULTAD DE MEDICINA

**Eficacia de los medicamentos biológicos similares de
Bevacizumab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico:
una revisión sistemática**

**Trabajo de titulación previo a la obtención de título de Médico
General**

Roberto González Pesántez, Bryan Galindo Figueroa

Director: Dr. Galo Duque Proaño

Cuenca, Ecuador, 5 de junio del 2024

Abstract

Introduction:

Colorectal cancer (CRC) is the second most diagnosed neoplasm worldwide and also the second leading cause of cancer-related death globally. Approximately 21% of patients diagnosed with CRC have metastatic colorectal cancer (mCRC). The therapeutic regimen for mCRC includes the drug Bevacizumab as an adjuvant to first line chemotherapy.

Objective:

Establish the efficacy of Bevacizumab biosimilar medications in the treatment of metastatic colorectal cancer.

Methodology:

This review followed the PRISMA 2020 statement, searching articles related to the use of Bevacizumab biosimilars for the treatment of mCRC, published between 2013-2023, from databases (WoS, EMBASE, PubMed, SCOPUS) using MeSH terms and Boolean operators. The methodological quality (MQ) of the primary articles was assessed using the MinCir scale for therapy studies. Descriptive statistics were used, as well as the determination of weighted averages of each variable to analyze the extracted data.

Results:

Eight articles were included, totaling 2756 patients. 1065 received Bevacizumab biosimilars and 1691 received the reference Bevacizumab drug (Avastin). Bevacizumab biosimilars achieved an average of 15.87 months for overall survival, 8.28 months for progression-free survival, and a response rate of 51.5%. The most frequently recorded severe adverse effects were: gastrointestinal perforation, bleeding, hypertension, venous thromboembolism, proteinuria, and wound healing complications.

Conclusions:

The efficacy and safety of the biosimilar drugs included in this review show promise as a good alternative for the treatment of patients with metastatic colorectal cancer and could be considered as a replacement for the reference drug in the treatment of this disease.

Key Words [MeSH]: Colorectal Neoplasms [C04.588.274.476.411.307], Bevacizumab [D12.776.124.486.485.114.224.060.375], Biosimilar Pharmaceuticals [D20.215.261]



Dr. Galo Duque Proaño



Roberto Andrés González Pesántez



Bryan David Galindo Figueroa

Resumen

Introducción:

El cáncer colorrectal (CCR) es la segunda causa de diagnosticada y muerte por cáncer en el mundo. El 21% tienen, al diagnóstico, cáncer colorrectal metastásico (CCRM). El esquema terapéutico del CCRM muestra al medicamento Bevacizumab como coadyuvante de la quimioterapia de primera línea.

Objetivo:

Establecer la eficacia de los medicamentos biológicos similares de Bevacizumab en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico.

Metodología:

Esta revisión sistemática siguió la declaración PRISMA 2020 buscando artículos relativos al uso de medicamentos biosimilares de Bevacizumab para el tratamiento de CCRM, publicados entre 2013-2023, utilizando las bases de datos (WoS, EMBASE, PubMed, SCOPUS), términos MeSH y operadores booleanos. Se aplicó la escala MinCir para estudios de terapia para evaluar la calidad metodológica de los estudios primarios. Se utilizó estadística descriptiva, y determinación de promedios ponderados de cada variable para analizar los datos extraídos.

Resultados:

8 artículos fueron incluidos, con un total de 2756 pacientes. 1065 recibieron medicamentos biosimilares de Bevacizumab y 1691 recibieron el medicamento Bevacizumab de referencia (Avastin). Los biosimilares de Bevacizumab obtuvieron un promedio de 15,87 meses para la supervivencia global, 8,28 meses para la supervivencia libre de progresión y una tasa de respuesta del 51,5%. Los efectos adversos severos registrados fueron: perforación gastrointestinal, hemorragia, hipertensión, tromboembolismo venoso, proteinuria y complicaciones de cicatrización.

Conclusiones:

La eficacia y seguridad de los medicamentos biosimilares incluidos en esta revisión prometen ser una buena alternativa para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico y podrían considerarse como reemplazo del fármaco de referencia en el tratamiento de la patología.

Palabras claves [MeSH]: Neoplasias colorrectales , Bevacizumab , Productos farmacéuticos biosimilares

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es la segunda neoplasia diagnosticada con mayor frecuencia y constituye la segunda causa de muerte relacionada con el cáncer en el mundo. En 2020, se diagnosticaron 1,9 millones de casos nuevos de los cuales 1,065,960 fueron hombres, 865,630 fueron mujeres y se notificaron 935,173 muertes en todo el mundo. (1) En Ecuador el CCR es la tercera neoplasia más diagnosticada y constituye la segunda causa de muerte relacionada con el cáncer. En 2020, se diagnosticaron 2,481 casos nuevos de los cuales 1,123 fueron hombres y 1,358 mujeres, además se notificaron 1,283 muertes que representan el 8,5% de todas las muertes por cáncer en el país. (1)

El programa, Surveillance, Epidemiology, and End Results program (SEER, 2011,2020) de la Institución Nacional de Salud de los Estados Unidos (NIH, por sus siglas en inglés), reportó 646,375 diagnósticos de CCR de estos 137,720 (21%) fueron diagnósticos de enfermedad en etapa distante. (2) La supervivencia relativa a cinco años según SEER 2000-2020 del cáncer colorrectal es del 65% en general. Según la distribución por etapas la supervivencia es del 91% en etapa localizada, 73% en etapa regional y 14% en etapa distante. (2)

El tratamiento inicial del cáncer colorrectal metastásico según la NCCN se basa en terapias intensivas de quimioterapia ya sea de FOLFOX, FOLFIRI, FOLFIRINOX o CAPEOX más Bevacizumab, Cetuximab y Panitumumab (3).

La angiogénesis, o formación de nuevos vasos sanguíneos, constituye un aspecto fundamental en la progresión de los tumores, y su abordaje ha sido un tema de gran interés en la investigación y desarrollo de agentes terapéuticos antitumorales. Los factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF), especialmente el VEGF-A, se destacan como elementos clave en la promoción de la angiogénesis en el entorno tumoral.

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, el mismo que se clasifica como una proteína con función específica que le permite unirse a la proteína factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) e impedir la angiogénesis hacia las células tumorales enlenteciendo la proliferación y nutrición de las mismas (4).

En el mercado actual, Bevacizumab se encuentra bajo el nombre comercial de Avastin (producto de referencia), (BR) con presentación de 25 mg/ml en frascos de 4 ml con un precio de \$600 por frasco de 4 ml (100 mg). Régimen de tratamientos indican dosis para el CCRM de 5 mg/kg repetido cada 2 semanas (3), para un paciente de 65 kilogramos en promedio, esto se traduce a costos de aproximadamente \$3,900.00 por mes solo para el medicamento Bevacizumab, sin considerar los costos adicionales que abarcan el esquema completo en el tratamiento del CCRM. (5) (6)

En Países de Latinoamérica específicamente Ecuador, el salario promedio mensual es de \$445.1 según el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC), por esto ciertos pacientes pueden encontrar restricciones en el uso de Bevacizumab debido a la brecha entre el costo del medicamento mensual (\$3,900.00) (6) y sus ingresos mensuales (\$445.1). (5)

El 12 de abril de 2006 en la Unión Europea (UE) se aprobó el primer medicamento biológico similar. Este tipo de fármacos se definen como medicamentos biológicos similares en cuanto a eficacia, seguridad, vía de administración, posología y calidad a fármacos originales. (7) Los biosimilares a diferencia de los medicamentos originales son obtenidos mayoritariamente de una fuente biológica, son moléculas más grandes, estructuralmente más complejas y para su aprobación estos requieren de estudios comparativos, farmacodinámicos, farmacocinéticos, datos de seguridad y de eficacia. En aspectos económicos suelen representar un menor gasto en torno a su producción en comparación con los medicamentos originales. (8)

Según datos de la comisión europea existen 78 medicamentos biosimilares autorizados de 21 principios activos diferentes, los que se clasifican en: Polisacáridos, heparina de bajo peso molecular; Proteínas, factores de crecimiento, hormonas, proteínas de fusión, anticuerpo monoclonales. Dentro de los anticuerpos monoclonales encontramos los biosimilares de Bevacizumab (BB), entre los que podemos identificar: Vegzelma, Abevmy, Alymsys, Oyavas, Onbevzi, Aybintio, Zirabev, Mvasi. (7) En Ecuador el biosimilar utilizado es Bevax en concentraciones

100mg/4ml y 400mg/ml a precios de trescientos setenta dólares y mil ciento veinte dólares respectivamente. (7) (9) Esta revisión sistemática tuvo como finalidad establecer la eficacia de los medicamentos biológicos similares de Bevacizumab en torno al cáncer colorrectal metastásico, para esto se tomaron en cuenta parámetros como: supervivencia global (SG), tasa de supervivencia global (TSG), tasas de supervivencia libre de progresión (TSLP), supervivencia libre de progresión (SLP), tasa de respuesta (TR), tipo de respuesta (TIR) que pueden ser parcial, completa, ninguna, progresión y toxicidad / efectos adversos severos (EAS). La toxicidad fue evaluada mediante el uso de la escala de la “National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events” (NCI- CTCAE). (10)

Materiales y métodos

Este estudio fue escrito siguiendo la declaración PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) (11) y fue registrado y aprobado como protocolo en la base de datos PRÓSPERO (**CRD42024501707**).

Diseño: Revisión sistemática (SR).

Criterios de inclusión y exclusión: Se incluyeron estudios de pacientes con Cáncer Colorrectal Metastásico tratados con medicamentos biosimilares a Bevacizumab, estudios primarios sin restricción de idioma; publicaciones entre enero de 2013 y diciembre de 2023. Se excluyeron los artículos de revisión, las cartas al editor, los reportes de casos, los resúmenes de conferencias y los artículos duplicados.

Fuentes de información: Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura relacionada a partir de las siguientes fuentes: WoS, EMBASE, PubMed, SCOPUS. Además, se realizó una búsqueda de referencias cruzadas manualmente.

Estrategia de búsqueda: Se utilizaron términos MeSH y palabras libres: “Colorectal cancer” o “Metastatic colorectal cancer” o “Rectal cancer” o “Metastatic rectal cancer” o “Colorectal cancer stage iv” y “Becavizumab” o “Becavizumab

biosimilar”. Además, se utilizaron operadores booleanos AND y OR. Las búsquedas se adaptaron a cada fuente de información y al idioma correspondiente.

Proceso de selección: La evaluación de elegibilidad de los artículos primarios se realizó por dos revisores (BG y RG), que trabajaron de forma independiente y enmascarada. Los desacuerdos entre los grupos de revisión se resolvieron por consenso entre tres revisores (GD, BG y RG). El reclutamiento de artículos se cierra el 31 de diciembre de 2023.

Proceso de recolección de datos: Para la extracción de datos, se creó una hoja de Excel (PC Excel, versión 15.24; 2016 Microsoft Corporation®). Dos autores ejecutaron la extracción y verificación de datos de los estudios incluidos (BG y RG). Los desacuerdos entre los revisores se resolvieron por consenso entre tres revisores (GD, BG y RG).

VARIABLES ESTUDIADAS: Las variables consideradas fueron: año de publicación, país de publicación, número de casos, tipo de diseño, régimen de tratamiento utilizado, toxicidad, tasa de supervivencia global, supervivencia global, tasa de supervivencia libre de progresión, supervivencia libre de progresión, supervivencia libre de enfermedad, tasa de respuesta, tipo de respuesta (parcial, completa, ninguna, progresión).

Evaluación del riesgo de sesgo del estudio: La validez interna o calidad metodológica (CM) de los estudios primarios fue evaluada aplicando la escala MinCir-Terapia (12) (escala de evaluación CM para estudios terapéuticos), compuesta por 6 ítems agrupados en 3 dominios; con una puntuación mínima de 6 y una máxima de 36 puntos con un punto de corte de 18 puntos, que define la dicotomía del constructo CM para estudios de terapia.

Medidas de efecto: Se utilizó estadística descriptiva (porcentajes, frecuencias) así como determinación de medias ponderadas variables (ponderación del resultado de cada variable por el CM del estudio primario del que se originó) para analizar los datos extraídos. Tablas y gráficos de las variables en estudio y los resultados obtenidos fueron incluidos.

Métodos de síntesis: Los documentos identificados fueron filtrados por duplicación entre bases de datos. Los títulos y resúmenes se examinaron utilizando criterios de selección. Finalmente, se realizó un análisis a profundidad de cada uno de los artículos primarios seleccionados, se aplicaron guías de lectura crítica, organizando así la síntesis de la información.

Evaluación del sesgo de informe: Los posibles estudios faltantes se identificaron mediante búsquedas de referencias cruzadas.

Evaluación de certeza: No se considera.

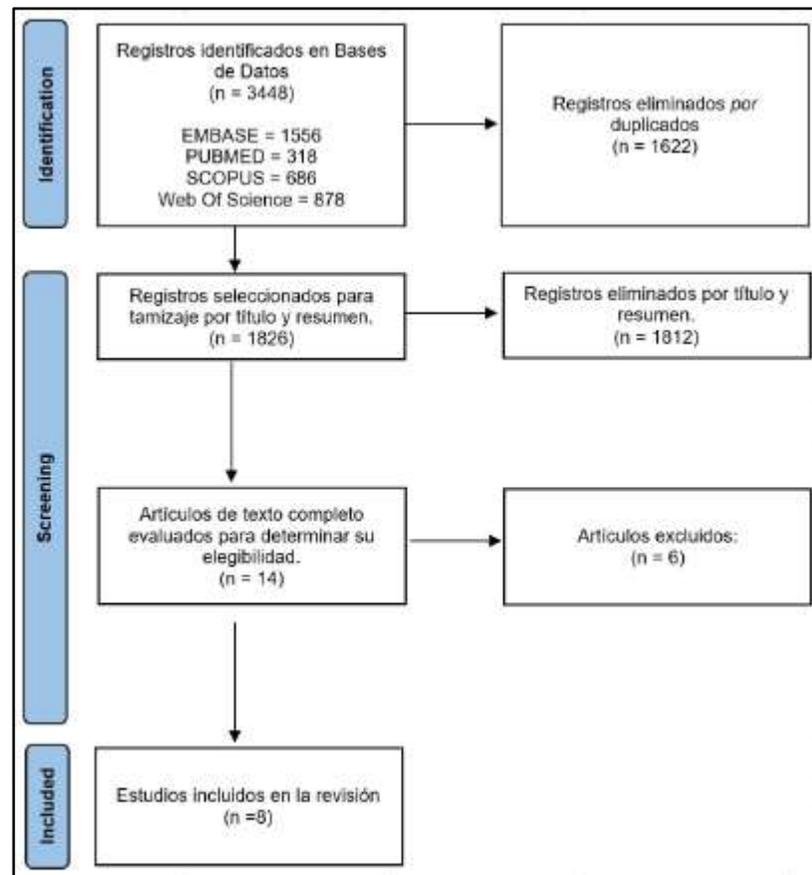
Ética: Los autores y centros de los estudios primarios utilizados fueron enmascarados.

Resultados

Mediante la estrategia de búsqueda preestablecida se encontraron 3,448 artículos, estos hallazgos son la sumatoria de los resultados arrojados por las diferentes bases de datos consultadas: EMBASE, 1,556; PUBMED, 318; SCOPUS, 686; WEB OF SCIENCE, 878. El siguiente paso fue excluir del estudio los artículos duplicados de la búsqueda inicial, los mismos que fueron 1622, después se revisaron los títulos y resúmenes de las 1826 publicaciones restantes, al concluir este paso se aprobaron 14 artículos para una lectura completa, al final 6 de los textos fueron excluidos y únicamente se aprobaron 8 artículos ((13) (14) (15) (16) (17) (18) (19) (20)). (Figura 1) Los artículos seleccionados de EMBASE, WoS, PUBMED y SCOPUS fueron 2, 2, 3 y 1 respectivamente. (Tabla 1)

Base de Datos	No. de artículos identificado	No. de artículos seleccionados
EMBASE	1556	2
WoS	318	2
PUBMED	686	3
SCOPUS	878	1
TOTAL	3448	8

Tabla 1. Listado de artículos totales y elegidos de cada base de datos.



	Puntuación final - 6 a	20	1	26	26	26	26	26	25
	36		9						

Tabla 2. Escala MinCir-Terapia aplicada a los artículos incluidos en esta revisión sistemática.

Autor	CM
Pham	20
Ran	19
Bekali-saab	26
Revzani	26
Romero	26
Apsangikar	26
Advani	26
Qin	25
Promedio	24,25

Tabla 3. Promedio MinCir de calidad metodológica de los estudios incluidos.

Características de los estudios:

Los resultados de los 8 artículos aprobados fueron: 3 estudios de casos y controles que evalúan eficacia y seguridad del tratamiento; cuatro ensayos clínicos, tres de estos son de tercera fase y dos de este grupo son aleatorizados, doble ciego y de no inferioridad, el último ensayo clínico es un estudio comparativo prospectivo, aleatorizado con dosis múltiples, multicéntrico que evalúa eficacia, seguridad e

inmunogenicidad; el artículo restante de las ocho publicaciones es un estudio de cohorte que estudia la eficacia y seguridad del tratamiento.

Los artículos elegidos demostraron una calidad muy alta según la escala Min-Cir, obteniendo un promedio de puntuación de 24,25. (Tabla 2-3). El rango de publicación de los artículos seleccionados va desde el año 2017 hasta el año 2023, dos fueron realizados en Estados Unidos, dos en China, dos en India, uno en Irán y dos fueron resultados de un conglomerado de países entre los que se encuentran, Estados Unidos, Japón, España, Ucrania, Argentina, Brasil, India. (Tabla 4)

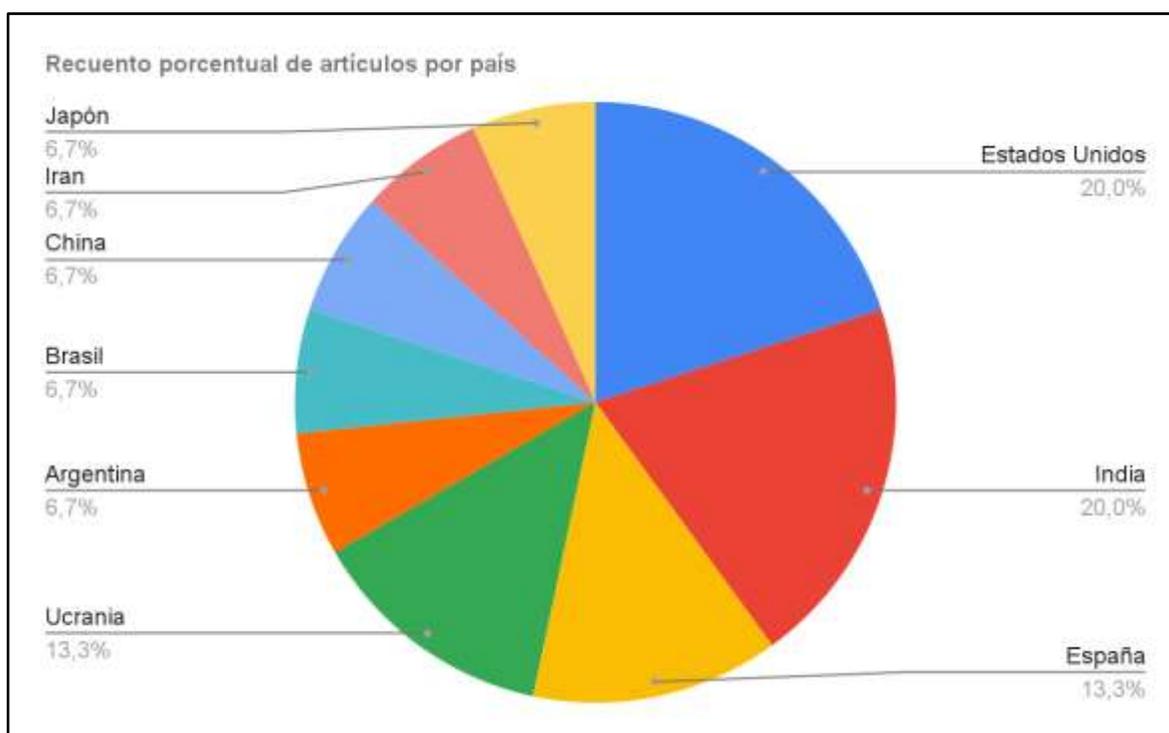


Gráfico 1. Gráfico circular del recuento porcentual de artículos incluidos de cada país.

#	TÍTULO	AUTOR	AÑO DE PUBLICACIÓN	PAÍS	TIPO DE DISEÑO

1	Real-World Clinical Outcomes of Bevacizumab-awwb Biosimilar versus Bevacizumab Reference Product in Patients with Metastatic Colorectal Cancer	PHAM	2023	Estados Unidos	Casos y Controles
2	Real-world outcomes among patients with metastatic colorectal cancer treated first line with a bevacizumab biosimilar (bevacizumab-awwb)	JIN	2023	Estados Unidos	Cohorte
3	Phase IIIb study of the bevacizumab biosimilar candidate BI 695502 plus mFOLFOX6 in metastatic colorectal cancer	BEKALI-SAAB	2022	Estados Unidos - Japón - España - Ucrania	Ensayo Clínico
4	Efficacy and Safety of Proposed Bevacizumab Biosimilar BE1040V in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: A Phase III, Randomized,	REVZANI	2020	Irán	Ensayo Clínico

	Double-blind, Noninferiority Clinical Trial				
5	Bevacizumab biosimilar BEVZ92 versus reference bevacizumab in combination with FOLFOX or FOLFIRI as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial	ROMERA	2018	Argentina- Brasil- India- España- Ucrania.	Casos y Contro les
6	Comparative pharmacokinetics, efficacy, and safety of bevacizumab biosimilar to reference bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer	APSANGIKAR	2017	India	Casos y Contro les
7	A prospective, randomized, multiple-dose, multi-center, comparative clinical study to evaluate the efficacy, safety, immunogenicity of a biosimilar bevacizumab (Test product, hetero) and reference medicinal	ADVANI	2018	India	Ensay o Clínico

	product (Bevacizumab, roche) in patients of metastatic colorectal cancer				
8	Efficacy, Safety, and Immunogenicity of HLX04 Versus Reference Bevacizumab in Combination with XELOX or mFOLFOX6 as First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: Results of a Randomized, Double-Blind Phase III Study	QIN	2021	China	Ensayo Clínico

Tabla 4. Artículos incluidos, año de publicación, país de publicación y tipo de estudio.

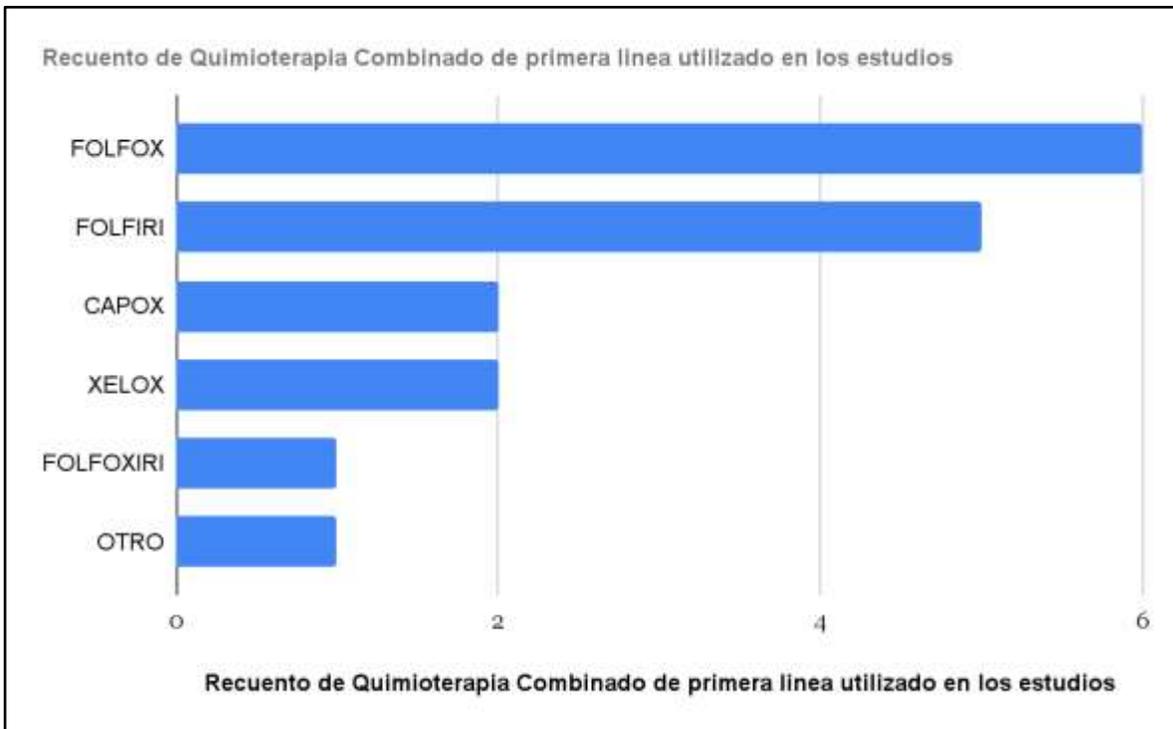


Gráfico 2. Recuento de quimioterapia combinado de primera línea utilizado en los estudios

El total de pacientes con cáncer colorrectal metastásico a los que se les administro por lo menos una dosis de quimioterapia más Bevacizumab Biosimilar (BB) o Bevacizumab de referencia Avastin (BR) de las ocho publicaciones aprobadas fue de dos mil ochocientos sesenta y siete. Mil sesenta y cinco fueron tratados con BB y mil seiscientos noventa y uno con BR, de ciento once pacientes se desconoce su distribución en cuanto a régimen de tratamiento usado.

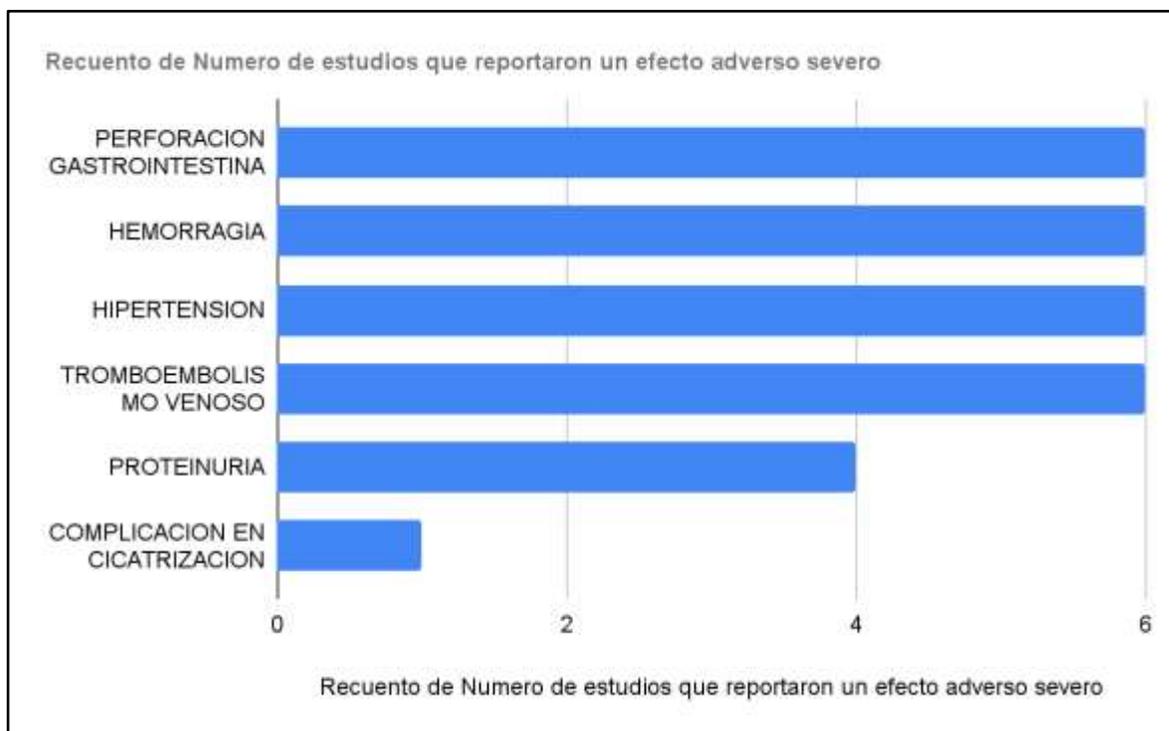


Gráfico 3. Recuento del número de estudios que reportaron un efecto adverso severo.

REGÍMENES DE TRATAMIENTO	
1	Bevacizumab biosimilar Awwb Mvasi
2	Bevacizumab biosimilar Bevax bevz92
3	Bevacizumab biosimilar Bevacirel
4	Bevacizumab biosimilar BI 695502 (Boehringer ingelheim)
5	Bevacizumab biosimilar HLX04 (Helnius)
6	Bevacizumab biosimilar BE1040V
7	Bevacizumab referencia
8	Bevacizumab hetero-bevacizumab
A	Folfox
B	Folfiri
C	Folfoxiri

D	Capox
E	Xelox
F	Otro

Tabla 5. Tabla que contiene todos los medicamentos codificados que se usaron en los artículos incluidos

Esquemas de tratamiento de primera línea: el primero de los artículos, Pham 2023, et al. tuvo 239 casos tratados con los siguientes regímenes, BB-AWWB + FOLFOX, BB-AWWB + FOLFIRI, o BB-AWWB + CAPOX (1A, 1B, 1D) y 1206 casos que recibieron estos esquemas BR + FOLFOX, BR + FOLFIRI, o BR + FOLFOXIRI (7A, 7B, 7C); el segundo, Jin 2023, et al. tuvo 129 casos tratados con BB-AWWB + FOLFOX, BB-AWWB + FOLFIRI, BB-AWWB + FOLFOXIRI, BB-AWWB + CAPOX, o BB-AWWB + Otro (1A, 1B, 1C, 1D, 1F); el tercero, Bekali-Saab 2022, et al. mostró 123 casos que recibieron el régimen BB-BI695502 + FOLFOX (4A); el cuarto, Revzani 2020, et al. obtuvo 80 pacientes tratados con el esquema BB-BE1040V + FOLFIRI (6B) y 44 recibieron el esquema BR + FOLFIRI (7B); el quinto artículo, Romera 2018, et al. tuvo 69 casos tratados con BB-BEVZ92 + FOLFOX, o BB-BEVZ92 + FOLFIRI (2A, 2B) y 71 tratados con BR + FOLFOX, o BR + FOLFIRI (7A, 7B); el sexto, Apsangikar 2017, et al. expone 86 casos tratados con BB-BEVACIREL + FOLFIRI (3B) y 33 tratados con BR + FOLFIRI (7B); el séptimo, Advani 2018, et al. dio tratamiento a 111 pacientes a los que se les administró BB-Hetero-Bevacizumab + FOLFOX, BB-Hetero-Bevacizumab + FOLFIRI, BR + FOLFOX, o BR + FOLFIRI (8A, 8E, 7A, 7E), de estos pacientes no se conoce la distribución de los esquemas mencionados; el octavo, Qin 2021, et al. tuvo 339 pacientes que recibieron BB-HLX04 + FOLFOX, o BB-HLX04 + XELOX (5A, 5E) y 333 pacientes que recibieron BR + FOLFOX, o BR + XELOX (7A, 7E). (Tabla 5-6)

NUMERO DE ARTICULO	NUMERO DE CASOS TTO BB	NUMERO DE CASOS TTO BR	REGIMEN DE TRATAMIENTO BB	REGIMEN DE TRATAMIENTO BR	SUPERVIVENCIA GLOBAL/MESES BB	SUPERVIVENCIA GLOBAL MESES BR	P Value SG	SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESION/MESES BB	SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESION MESES BR	P Value SLP	TASA DE RESPUESTA/% BB	TASA DE RESPUESTA SAT BR	P Value TR	TIPO DE RESPUESTA BB	TIPO DE RESPUESTA BR
1	239	1206	1A, 1B, 1D	7A, 7B, 7C	72.8% (12 meses)	73,1 % (12 meses)	0.92	No refiere	No refiere	No refiere	No refiere	No refiere	No refiere	No refiere	No refiere
2	129	No refiere	1A, 1B, 1C, 1D, 1F	No refiere	17,3	No refiere	No refiere	8,6	No refiere	No refiere	No refiere	No refiere	No refiere	No refiere	No refiere
3	123	No refiere	4A	No refiere	19,4	No refiere	No refiere	10,5	No refiere	No refiere	61%	No refiere	No refiere	1, 3	No refiere
4	80	44	6B	7B	No refiere	No refiere	No refiere	7,7	7	0,47	40,48%	21,74%	0,173	1, 2	1
5	69	71	2A, 2B	7A, 7B	No refiere	No refiere	No refiere	10,8	11,1	No refiere	49%	56%	No refiere	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4
6	86	33	3B	7B	10,91	14,68	Mas de 0,05	3,83	4,6	Mas de 0,05	60,53%	66,67%	Mas de 0,05	1, 2	1
7	No refiere (111)	No refiere	8A, 8E	7A, 7E	No refiere	No refiere	No refiere	No refiere	No refiere	No refiere	37,50%	30,77%	0,73	1	1
8	339	337	5A, 5E	7A, 7E	No refiere	No refiere	No refiere	48,1% 9 meses	52,1% 9 meses	0,92	60,40%	62,30%	0,3	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4

Tabla 6. Tabla que presenta el número de artículo y la recolección de sus datos. SG, supervivencia global; SLP, supervivencia libre de progresión; TR, tasa de respuesta, TIR, tipo de respuesta. BB, biosimilar Bevacizumab; BR Bevacizumab de referencia.

La eficacia de los tratamientos administrados se analiza mediante la tasa de supervivencia global, supervivencia global, tasa libre de progresión, supervivencia libre de progresión, tasa de respuesta y tipo de respuesta (Tabla 5) de los pacientes ante los distintos regímenes de tratamiento. En el primer artículo los resultados del esquema (1A, 1B, 1D) obtuvieron una TSG a los 12 meses del 72. 8% y el régimen (7A, 7B, 7C) obtuvo una TSG a 12 meses del 73,1% ($p = 0.92$); el segundo artículo con el esquema (1A, 1B, 1C, 1D, 1F) demostró una SG de 17,3 meses además de una SLP de 8,6 meses; el tercer artículo con el régimen (4A), obtuvo una SG de 19,4 meses, SLP de 10, 5 meses, la TR es del 61% y el TIR es (1 y 3); en el cuarto artículo el esquema (6B) obtuvo una SLP de 7,7 meses y el esquema (7B) 7 meses ($p = 0,47$), la TR de (6B) fue de 40,48 % y de (7B) de 21,74% ($p = 0,173$) el TIR de estos esquemas son (1,2) y (1) respectivamente; el quinto texto presenta una SLP de 10,8 meses además de una TR de 49% con (2A, 2B), una SLP de 11,1 y una

TR de 56% con (7A, 7B) el tipo de respuesta es (1,2,3,4) para ambos esquemas; el sexto artículo con el esquema (3B) obtuvo una SG 10,91 meses , SLP 3,83 meses, TR es del 60,53%, TIR (1,2) y el esquema (7B) obtuvo una SG 14,68 meses, SLP 4,6 meses, TR es del 66,67% Y TIR (1,2) en este artículo los valores de SG, SLP, TR tienen un valor de (p mayor a 0,05); en el séptimo artículo el esquema (8A, 8E, 7A, 7E) obtuvo un TR de 37,5 % para los pacientes tratados con BB y 30,77% pacientes tratados con BP ($p = 0,73$) y TIR (1) en ambos esquemas; la octava publicación el esquema (5A, 5E) obtuvo una TSLP del 48,1% a los 9 meses y (7A, 7E) fue del 52,1 % a los 9 meses ($p = 0,92$), la TR para (5A, 5E) es del 60,4% y la TR para (7A,7B) es del 62,3 % ($p = 0,3$) el TIR (1,2,3,4) es el mismo para los dos esquemas. (Tablas 5-6-7)

TIPO DE RESPUESTA	
1	Parcial
2	Completa
3	Progresión
4	Estable

Tabla 7. Tipo de respuesta TIR codificación de forma numérica

Para evaluar la adversidad de los tratamientos con BB y BR se tomó en cuenta seis efectos adversos severos: perforación gastrointestinal, hemorragia, hipertensión, tromboembolismo venoso, proteinuria, complicación en la cicatrización, (1,2,3,4,5,6). (Tabla 8) Los regímenes (1A, 1B, 1D y 7A, 7B, 7C) obtuvieron los mismos EAS (1,2,3,4); el segundo esquema (1A,1B,1C,1D,1F) presentó los EAG (1,2,3,4,5), el tercer esquema (4A) refirió los EAS (1,2,3,4,5,6), el cuarto (6B) expuso los EAG (1,2,3,4,5) y (7B) presentó los EAG (2,3,5); el quinto régimen (2A, 2B) presentó los EAS (1,2,3,4,5) así como también lo hizo (7A, 7B); el sexto esquema (3B) y el esquema (7B) no especifican sus EAS; y los EAS del

séptimo artículo régimen (8A, 8E, 7A, 7E) sus efectos adversos no pudieron ser evaluados; la octava publicación presenta los regímenes (5A, 5E) y (7A, 7E) que exponen los EAS (1,2,3,4). (Tabla 9)

EFFECTOS ADVERSOS SEVEROS	
1	Perforación gastrointestinal
2	Hemorragia
3	Hipertensión
4	Tromboembolismo venoso
5	Proteinuria
6	Complicación en cicatrización

Tabla número 8. Efectos adversos severos EAS codificación de forma numérica.

NÚMERO DE ARTÍCULO	RÉGIMEN DE TRATAMIENTO BR	RÉGIMEN DE TRATAMIENTO BB	EFFECTOS SECUNDARIOS s. BB	EFFECTOS SECUNDARIOS s. BR
1	7A, 7B, 7C	1A, 1B, 1D	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4
2	No refiere	1A,1B,1C,1D,1 F	1, 2, 3, 4, 5	No refiere
3	No refiere	4A	1, 2, 3, 4, 5, 6	No refiere
4	7B	6B	1, 2, 3, 4, 5	2, 3, 5
5	7A, 7B	2A,2B	1, 2, 3, 4, 5	1,2,3,4,5
6	7B	3B	No refiere	No refiere
7	7A,7E	8A, 8E	No refiere	No refiere
8	7A,7E	5A, 5E	1,3,2,4	1,2,3,4

Tabla número 9. Efectos adversos severos de cada artículo según el régimen de tratamiento usado, BB, biosimilar Bevacizumab, BR, Bevacizumab de

referencia. (1-perforación gastrointestinal, 2-hemorragia, 3-hipertensión, 4-tromboembolismo venoso, 5-proteinuria, 6-complicación en cicatrización)

EFECTOS ADVERSOS BIOSIMILARES						
	Perforación Gastrointest inal	Hemorragi a	Hipertensi ón	Tromboembo lismo Venoso	Proteinu ria	Complicación en cicatrización
Artículo 1	2,10%	4,60%	14,20%	5%	.	.
Artículo 2	1%	3,10%	2,30%	6,20%	1%	1%
Artículo 3	2,40%	22,8%%	28,50%	12,20%	9,80%	1,60%
Artículo 4	1,25%	3.75%	13,75%	1,25%	22,50%	.
Artículo 5	.	.	10%	.	1%	.
Artículo 6
Artículo 7
Artículo 8	0,90%	1,80%	17,70%	.	26,50%	.
Promedi o	1,53%	3,17%	14,41%	6%	0,1216	0,013

Tabla número 10. Porcentajes de Efectos adversos severos de cada artículo según utilizando sus respectivos Biosimilares.

EFECTOS ADVERSOS BEVACIZUMAB REFERENCIA						
	Perforación Gastrointes tinal	Hemorragia n	Hipertensió n	Tromboem bolismo Venoso	Proteinuria	Complicació n en cicatrizació n
Artículo 1	2,20%	4,30%	14,40%	2,80%	.	.
Artículo 2	1%	1%	1,60%	1%	1%	0%
Artículo 3
Artículo 4	0%	2,27%	11,36%	0%	27,27%	.

Artículo 5	.	.	8%	.	1%	.
Artículo 6
Artículo 7
Artículo 8	.	.	22,00%	.	27,90%	.
Promedio	1,07%	2,52%	11,47%	1,27%	0,142925	0

Tabla número 11. Porcentajes de Efectos adversos severos de cada artículo, utilizando Bevacizumab de referencia.

Discusión

En nuestro estudio se determinó la efectividad y los efectos adversos de medicamentos biológicos similares de Bevacizumab, todo esto para promover o rechazar su uso en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Se incluyeron ocho artículos científicos, entre estos ensayos clínicos, estudio de cohorte y artículos de casos y controles, la calidad de la evidencia de estos artículos es de (alta calidad) según su puntuación individual y su promedio global (24,25) obtenido al aplicar Min-Cir (Tabla 2-3), el total de pacientes tratados fueron 2756 pacientes de los cuales 1065 recibieron BB y 1691 en tratamiento con BR.

Los resultados indican un total 368 pacientes que utilizaron el régimen asociado al biosimilar Mvasi, de los cuales 239 recibieron (1A, 1B, 1D) obteniendo así un valor de (p: 0.92) que demuestra que no existe una diferencia estadísticamente significativa de su TSG comparado con el esquema que utiliza Bevacizumab de referencia (7A, 7B, 7C). El grupo de pacientes tratados con el esquema de Mvasi (1A, 1B, 1C, 1D, 1F) obtuvieron resultados de SG de 17,3 meses y SLP de 8,6 meses, los datos obtenidos de los pacientes tratados con el biosimilar Mvasi pueden ser contrastados con resultados de un ensayo clínico en el cual, Según Hurwitz et al. el esquema de Leucovorina, Fluorouracilo e irinotecan (IFL) más Bevacizumab de referencia a dosis de (5 mg por kilogramo cada dos semanas) en pacientes con CCRM que obtuvieron una tasa de supervivencia del 74,3% y una

media de supervivencia de 20,3 meses en comparación con el grupo tratado con IFL más placebo que presentó una tasa de supervivencia del 63,4% y una media de supervivencia de 15,6 meses. La media de supervivencia libre de progresión en meses fue de 10,3 meses y 6,2 meses para los pacientes tratados con IFL más Bevacizumab e IFL más placebo respectivamente. (21)

Si obtenemos el promedio global de SG, SLP y TR de los pacientes a los que se les administró esquemas de quimioterapia en combinación con biosimilares se muestra que, el promedio de la SG de (1A, 1B, 1C, 1D, 1F), (4A) y (3B) es de 15,87 meses; el promedio de SLP de (1A, 1B, 1C, 1D, 1F), (4A), (6B), (2A, 2B) y (3B) es de 8,28 meses; el promedio de la TR de (4A), (6B), (2A,2B), (3B), (8A, 8E) y (5A, 5E) es del 51,5%. Por otra parte el promedio global de SG, SLP y TR de los pacientes a los cuales se les administró en esquemas de quimioterapia más el Bevacizumab de referencia, el promedio de la SG es de (7B) que fue el único que se incluyó fue de 14,68 meses; el promedio de la SLP de (7B) y (7A, 7B) es de 7,56 meses; el promedio de TR de (6B), (2A,2B), (3B), (8A, 8E) y (5A, 5E) es del 47,48%. Tomando en cuenta los resultados de sus promedios se puede decir que la diferencia promedio de respuesta del paciente ya sea en TR, SLP Y SG no varía en cuanto al uso de biosimilares o el medicamento de referencia.

La TSG del esquema (1A, 1B, 1D) se compara con la TSG de (7A, 7B, 7C) la diferencia de tasas es de 0,3 % y la diferencia de la TSLP a nueve meses de (5A, 5E) y (7A, 7E) es de 4 % por lo que se puede inferir que tanto la TSG y la TSLP son semejantes en cuanto al uso de Biosimilares o el medicamento de referencia. En cuanto al tipo de respuesta se evidencia que el uso de biosimilares y el medicamento de referencia obtienen desde respuestas parciales, completas progresivas y estables.

Los resultados obtenidos sobre la SG tanto de biosimilares como cuando se usa el medicamento de referencia se pueden comparar con los resultados obtenidos por Hochster et al. el cual reportó tres esquemas de tratamiento en base a oxaliplatino que son: FOLFOX 6 m (bolo de infusión de IFL más oxaliplatino); bFOL (oxaliplatino más bolo de IFL) y CapeOX (capecitabina más oxaliplatino) para

el manejo del CCRM. La media de supervivencia global en pacientes que fueron sometidos a una de las tres terapias y se sumó Bevacizumab fue de 23,7 meses por otro lado los resultados del grupo que solo uso uno de los tres esquemas sin Bevacizumab obtuvo una media de supervivencia de 18,2 meses (22), es de suma importancia recalcar esta situación ya que nuestra búsqueda cuenta solo con un artículo que posee una comparación de efectividad en cuanto a supervivencia global en torno al medicamento BR.

En nuestro estudio se incluyeron efectos adversos severos conocidos del BR estos son: perforación gastrointestinal, hemorragia, hipertensión, trombo embolismo venoso, proteinuria, complicación en la cicatrización. De los pacientes tratados con BB solo el 75% de los grupos evidenciaron algún tipo de EAS, el 100% de grupos con EAS y tratamiento con BB padecieron los EAS (1, 2, 3, 4) el 66,66% tuvo además el EAS (5) y solo el 16,66% presentaron los EAG (6); dentro de los grupos de pacientes tratados con BR solo el 50% evidenciaron algún efecto adverso, el 75% de esos grupos tuvieron los EAS (1,4), el 100% tuvieron los EAS (2, 3) y solo el 50% padeció del EAG (5). (Tabla 9)

En esta Revisión se pudo identificar 7 diferentes Medicamentos Biosimilares a Bevacizumab de Referencia (Avastin) para el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico. Una búsqueda no formal podría identificar medicamentos biosimilares adicionales, sin embargo, los medicamentos reportados en esta revisión son los únicos que fueron presentados en un estudio formal para esta patología específica, publicados en revistas indexadas en una de las 4 bases de datos utilizadas en esta revisión sistemática.

En torno al número de biosimilares aprobados para su uso en pacientes se encontró que en septiembre del 2017 se aprobó el medicamento AWWB (MVASI) por la FDA, y en los años siguientes se aprobaron los medicamentos Zirabev, Alymsys, Vegzelma y Avzivi. (23) La EMA, para neoplasias colorectal, aprobó los medicamentos: Alymsys, Avzivi, Vegzelma, Oyavas, Abevmy, Zirabev, Aybintio y Onbevzi, cabe recalcar que en enero del 2021 se aprobó por la EMA, BEVZ92 (BEVAX) bajo la casa productora de ALYMSYS. (24) En Ecuador los medicamentos

aprobados por parte de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA), son: Avastin, Vegzelma, Abxeda, Mvasi y Bevax. (25)

Al observar que la eficacia y los efectos adversos severos que producen los biosimilares de Bevacizumab incluidos son estadísticamente semejantes al medicamento de referencia, es factible el uso de los medicamentos biosimilares como una alternativa que permita disminuir los costos de adquisición y disminuya el gasto tanto público como privado.

Entre las fortalezas que presenta este estudio se encuentra el análisis de calidad metodológica de los artículos incluidos mediante la escala de evaluación Min-Cir, también se cuenta con un mayor número de artículos en comparación con otras revisiones sistemáticas y se enfoca exclusivamente en el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico. Por último se evidencia que este artículo a la fecha es el más actualizado en torno al uso de medicamentos biosimilares de Bevacizumab para la patología descrita.

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio se evidencia que la patente del medicamento de referencia, Bevacizumab Avastin, concluyó en el año 2019, al momento de esta revisión, apenas han transcurrido 4 años lo cual limita la habilidad de identificar estudios que reporten la supervivencia general a 5 años. Esto crea un vacío en estándar de reportaje de eficacia resultando en una heterogeneidad entre los estudios en cuanto a las variables estudiadas y reportadas que no permite hacer una correlación fuerte entre todos los artículos incluidos en esta revisión. Por esta razón, es pertinente tomar en cuenta los análisis comparativos entre medicamento biosimilar y medicamento de referencia, valor de p , y las conclusiones individuales de cada autor.

Además se produjo otra limitación a la hora de obtener los resultados de los estudios y es que del artículo de Advani 2018, et al. solo se incluyó el abstract, los resultados y conclusiones ya que por motivos ajenos a la revisión sistemática no se pudo obtener el acceso al ya mencionado escrito, aunque se contaba con datos estadísticos como tasa y tipo de respuesta, no se pudo obtener la distribución de

regímenes de tratamiento ni los efectos adversos producidos por los ya mencionados esquemas de tratamiento.

Se recomienda que estudios futuros traten sobre el tema descrito ya que al momento su escasez no permite establecer de manera segura los resultados de su análisis, además para que este estudio de artículos sea confiable se recomienda seguir una metodología y sistema de reportaje homogéneos que permitan establecer un mejor análisis de datos.

Conclusión

Los medicamentos biosimilares son una alternativa más accesible por su bajo precio y efectos que se esperan sean similares a los medicamentos de referencia por esto es de suma importancia evaluar la eficacia y la seguridad de los mismos. Se realizó una revisión sistemática para evaluar la eficacia de varios medicamentos biosimilares de Bevacizumab. El estudio no mostró diferencias significativas entre la SG, SLP, TR, TSG Y TSLP entre el grupo de biosimilares analizados y el medicamento de referencia, dentro de los biosimilares tampoco se encontraron diferencias significativas sobre su eficacia individual. En términos de seguridad se evaluaron los efectos adversos severos de los biosimilares y se encontró que son los mismos resultados adversos comunes del fármaco de referencia.

En resumen la eficacia y seguridad de los medicamentos biosimilares incluidos en este artículo prometen ser una buena alternativa para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico y podrían considerarse como reemplazo del fármaco de referencia en el tratamiento de la patología ya mencionada.

Agradecimiento

Queremos expresar nuestro sincero agradecimiento a la Universidad del Azuay por su apoyo y recursos para llevar a cabo esta investigación. Al Dr. Galo Duque, nuestro tutor, le estamos profundamente agradecidos por su guía y dedicación. A nuestras familias, gracias por su amor y apoyo incondicional en este viaje académico. Sin ustedes, este logro no habría sido posible.

Bibliografía

1. Cancer today [Internet]. [citado 20 de abril de 2024]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>
2. SEER*Explorer Application [Internet]. [citado 20 de abril de 2024]. Disponible en: https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=20&data_type=1&graph_type=2&compareBy=stage&chk_stage_104=104&chk_stage_105=105&chk_stage_106=106&chk_stage_107=107&hdn_rate_type=1&sex=1&race=1&age_range=1&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on&advopt_show_count=on&hdn_view=0&advopt_show_apc=on&advopt_display=1#resultsRegion0
3. Referenciado de las Guías de práctica clínica en oncología de la NCCN. (Pautas NCCN®) para Cáncer Rectal V.6.2023. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2023. Reservados todos los derechos. Consultado [25 de abril de 2024]. Para obtener la versión más reciente y completa de la guía, visite NCCN.org.
4. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 1 de mayo de 2004;3(5):391-400.
5. Repertorio de Medicamentos – Servicio Nacional de Contratación Pública [Internet]. [citado 20 de abril de 2024]. Disponible en: <https://portal.compraspublicas.gob.ec/sercop/repertorio-de-medicamentos/>
6. Oncobiologico [Internet]. [citado 22 de mayo de 2024]. Inicio. Disponible en: <https://oncobiologicocialt.wixsite.com/oncobiologico>
7. ¿Qué es un medicamento biosimilar? | BioSim [Internet]. 2020 [citado 20 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.biosim.es/que-es-un-medicamento-biosimilar/>
8. Los biosimilares en la UE - Guía informativa para profesionales sanitarios.
9. ★ Vademecum.es - Su fuente de conocimiento farmacológico [Internet]. [citado 11 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/>
10. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP [Internet]. [citado 22 de mayo de 2024]. Disponible en: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50
11. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 29 de marzo de 2021;372:n71.
12. Instructions for the Use of MINCIR Scale to Assess Methodological Quality in Therapy Studies [Internet]. [citado 14 de abril de 2024]. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022014000100047&lng=en&nrm=iso&tlng=en
13. Pham C, Niu F, Delate T, Buchschacher GL, Li Y, Ekinici E, et al. Real-World Clinical Outcomes of Bevacizumab-awwb Biosimilar versus Bevacizumab Reference Product in Patients with

- Metastatic Colorectal Cancer. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther.* noviembre de 2023;37(6):891-9.
14. Jin R, Ogbomo AS, Accortt NA, Lal LS, Bishi G, Sandschafer D, et al. Real-world outcomes among patients with metastatic colorectal cancer treated first line with a bevacizumab biosimilar (bevacizumab-awwb). *Ther Adv Med Oncol.* 2023;15:17588359231182386.
 15. Bekaii-Saab TS, Balsler S, Lohmann R, Daoud H, Liedert B, Schliephake D. Phase IIIb study of the bevacizumab biosimilar candidate BI 695502 plus mFOLFOX6 in metastatic colorectal cancer. *Colorectal Cancer.* 9 de noviembre de 2022;11(1):CRC38.
 16. Efficacy and Safety of Proposed Bevacizumab Biosimilar BE1040V in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: A Phase III, Randomized, Double-blind, Noninferiority Clinical Trial - ScienceDirect [Internet]. [citado 4 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149291820301739?via%3Dihub>
 17. Romera A, Peredpaya S, Shparyk Y, Bondarenko I, Mendonça Bariani G, Abdalla KC, et al. Bevacizumab biosimilar BEVZ92 versus reference bevacizumab in combination with FOLFOX or FOLFIRI as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 1 de diciembre de 2018;3(12):845-55.
 18. Comparative pharmacokinetics, efficacy, and safety of bevacizumab biosimilar BEVZ92 versus reference bevacizumab in combination with FOLFOX or FOLFIRI as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Indian Journal of Cancer* [Internet]. [citado 4 de junio de 2024]. Disponible en: https://journals.lww.com/indianjncancer/fulltext/2017/54030/comparative_pharmacokinetics,_efficacy,_and_safety.10.aspx
 19. Advani S, Biswas G, Sinha S, Balareddy B, Bandi VK, Naidu N, et al. A prospective, randomized, multiple-dose, multi-center, comparative clinical study to evaluate the efficacy, safety, immunogenicity of a biosimilar bevacizumab (Test product, hetero) and reference medicinal product (Bevacizumab, roche) in patients of metastatic colorectal cancer. *J Assoc Physicians India.* 2018;66(June):55-9.
 20. Qin S, Li J, Bai Y, Shu Y, Li W, Yin X, et al. Efficacy, Safety, and Immunogenicity of HLX04 Versus Reference Bevacizumab in Combination with XELOX or mFOLFOX6 as First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: Results of a Randomized, Double-Blind Phase III Study. *Biodrugs.* 2021;35(4):445-58.
 21. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 3 de junio de 2004;350(23):2335-42.
 22. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, Childs BH, Hainsworth JD, Cohn AL, et al. Safety and Efficacy of Oxaliplatin and Fluoropyrimidine Regimens With or Without Bevacizumab As First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Results of the TREE Study. *J Clin Oncol.* 20 de julio de 2008;26(21):3523-9.
 23. Commissioner O of the. FDA. FDA; 2020 [citado 4 de junio de 2024]. FDA approves first biosimilar for the treatment of cancer. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-biosimilar-treatment-cancer>
 24. Alymsys | European Medicines Agency [Internet]. [citado 4 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alysys>
 25. Bienvenidos al Sistema [Internet]. [citado 4 de junio de 2024]. Disponible en: <https://aplicaciones.controlsanitario.gob.ec/publico/consultas/lista>