

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO (ETS-EMC)

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO N° 10-2024

Mayo, 2024

Cetuximab más FOLFOX para el tratamiento de primera línea en personas menores de 18 años con cáncer colorrectal izquierdo metastásico irresecable con inestabilidad microsatelital y genes RAS no mutados que son elegibles a terapia intensiva



**Red Nacional de Evaluación
de Tecnología en Salud -
RENETSA**

Informe elaborado según Documento Técnico: Evaluación Multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo, aprobado mediante Resolución Jefatural N° 243-2022-J-OPE/INS

CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA EN SALUD

Dr. Víctor Javier Suárez Moreno
Presidente Ejecutivo
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Raúl Alonso Timaná Ruiz
Director
CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

Dr. Raúl Alonso Timaná Ruiz
Responsable
SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud
Instituto Nacional de Salud
Av. Defensores del Morro 2268 (Ex Huaylas) - Chorrillos
Lima 09, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 1909

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio fue generado en respuesta a un requerimiento del Comité Farmacoterapéutico del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM).

La evaluación de la tecnología sanitaria se ha realizado considerando los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, eficacia, seguridad, balance de los efectos, certeza global de la evidencia, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad. A través de un proceso transparente y colaborativo, los resultados de esta evaluación han sido valorados por un grupo de trabajo para formular una recomendación respecto al uso de la tecnología sanitaria.

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

Equipo metodológico

José Manuel Montes Alvis. Equipo metodológico de la ETS-EMC. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Stefanny María Huamán Camacho. Equipo metodológico de la ETS-EMC (Estudio de costos). Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Revisores

Sergio Goicochea Lugo. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Karen Huamán Sánchez. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de evaluaciones de tecnologías sanitarias de RENETSA:

<https://www.gob.pe/institucion/ins/colecciones/11902-renetsa/>



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

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-No Comercial-No Derivadas 4.0 Internacional. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú.

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Cetuximab más FOLFOX para el tratamiento de primera línea en personas menores de 18 años con cáncer colorrectal izquierdo metastásico irreseccable con inestabilidad microsatelital y genes RAS no mutados que son elegibles a terapia intensiva. Elaborado por José Manuel Montes Alvis, Stefanny María Huamán Camacho. Lima: Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud, mayo del 2024. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio N° 10-2024.

TABLA DE CONTENIDO

I INTRODUCCIÓN.....	15
I.1 Cuadro clínico.....	15
I.2 Tecnología sanitaria.....	16
I.3 Justificación de la evaluación.....	17
II OBJETIVOS.....	17
III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC.....	17
III.1 Formulación de pregunta PICO.....	17
III.2 Graduación de los desenlaces.....	19
IV METODOLOGÍA.....	19
IV.1 Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad).....	19
IV.2 Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés.....	23
IV.3 Recursos necesarios (costos).....	23
IV.4 Costo-efectividad.....	25
IV.5 Identificación de la evidencia sobre carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad.....	26
V RESULTADOS.....	26
V.1 Carga de enfermedad.....	26
V.2 Necesidad clínica.....	27
V.3 Efectos deseables y efectos indeseables (eficacia y seguridad).....	27
V.4 Certeza global de la evidencia.....	30
V.5 Balance de los efectos.....	30
V.6 Nivel de innovación.....	33
V.7 Equidad.....	33
V.8 Recursos necesarios (costos).....	33
V.9 Costo-efectividad.....	35
VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS.....	35
VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN.....	35
VIII CONCLUSIONES.....	36
IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC.....	37
X DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES.....	38
XI FINANCIAMIENTO.....	38
XII REFERENCIAS.....	38
XIII ANEXOS.....	40

SIGLAS Y ABREVIATURAS

BRISA	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas
CAPEOX	Capecitabina y oxaliplatino
CDC Perú	Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades del Perú
CCRm	Cáncer Colorrectal Metastásico
CETS	Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud
CONETEC	Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
CPCNP	Cáncer de pulmón de células no pequeñas
dMMR	Mutaciones en genes de reparación de desajustes del ADN
DGAIN	Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas
DPCAN	Dirección de Prevención y Control de Cáncer
ECA	Ensayo controlado aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
ESSALUD	Seguro Social de Salud del Perú
EtD	Marco de la evidencia a la recomendación (del inglés “Evidence to decision / recommendation”)
ETS-EMC	Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio
EGFR	Receptor del factor de crecimiento epidérmico
FDA	Food and Drug Administration
FOLFOX	Ácido folínico (leucovorina), fluorouracilo y oxaliplatino
FOLFIRI	Ácido folínico (leucovorina), fluorouracilo e irinotecán
FOLFIRINOX	Ácido folínico (leucovorina), fluorouracilo, irinotecán y oxaliplatino
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IC	Intervalo de Confianza
INS	Instituto Nacional de Salud
IPRESS	Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud
MINSA	Ministerio de Salud
MSI-H	La inestabilidad de microsatélites de alta frecuencia
NOS	Newcastle-Ottawa Scale
PAF	Poliposis Adenomatosa Familiar
PD-L1	Ligando de muerte celular programada 1
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
RENETSA	Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
RoB	Risk of Bias
RS	Revisión Sistemática
TS	Tecnología Sanitaria

MENSAJES CLAVE

- Este informe de ETS-EMC se realiza a solicitud del Comité Farmacoterapéutico del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM).
- La pregunta PICO formulada y validada fue la siguiente, **P**: personas menores de 18 años con cáncer colorrectal izquierdo metastásico irresecable con inestabilidad microsatelital y genes RAS no mutados que son elegibles a terapia intensiva; **I**: cetuximab más FOLFOX, en tratamiento de primera línea; **C**: FOLFOX; **O**: sobrevida global (crítico), calidad de vida (crítico), eventos adversos serios (crítico), y eventos adversos de grado 3 a 4 (importante).
- Se desarrolló esta ETS-EMC para emitir una recomendación sobre el uso de cetuximab más FOLFOX en comparación con solo FOLFOX como tratamiento de primera línea en personas menores de 18 años con cáncer colorrectal izquierdo metastásico irresecable con inestabilidad microsatelital y genes RAS no mutados que son elegibles a terapia intensiva bajo 10 criterios: carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables (eficacia), efectos indeseables (seguridad), certeza global de evidencia, balance de los efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios (costos) y costo-efectividad.
- El grupo de trabajo señaló que actualmente el tratamiento estándar de primera línea consiste en el uso de solo quimioterapia, por lo que se estableció que existe una alternativa de tratamiento en el PNUME (necesidad clínica cubierta).
- Debido a la ausencia de estudios que reporten los efectos deseables e indeseables en la población de interés, el grupo de trabajo consideró que no se puede determinar el balance de los efectos ni la certeza global de la evidencia, lo que llevó a valorar que estos criterios son desconocidos.
- El grupo de trabajo determinó que cetuximab no constituye una TS innovadora dado que existe incertidumbre sobre el balance de los efectos y la certeza global de la evidencia para la población de interés. El impacto en la equidad en salud se desconoce debido a la falta de estudios.
- El grupo de trabajo consideró que la incorporación de cetuximab más FOLFOX produce costos extensos. Así mismo, no se contó con estudios que evalúen su costo-efectividad en la población de interés.
- Finalmente, en personas menores de 18 años con cáncer colorrectal izquierdo metastásico irresecable con inestabilidad microsatelital y genes RAS no mutados que son elegibles a terapia intensiva, el grupo de trabajo recomienda no usar cetuximab más FOLFOX en lugar de solo FOLFOX, basado en la ausencia de evidencia sobre los beneficios y daños en la población de interés para esta ETS-EMC.

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Cuadro clínico

La incidencia de cáncer colorrectal (CCR) en niños es baja, representando aproximadamente el 1 a 4% de todos los casos, con alrededor de 0.6 casos por cada 100,000 personas menores de 20 años reportados anualmente en los Estados Unidos. El desarrollo del CCR puede estar asociado a diversos mecanismos carcinogénicos, como la inestabilidad cromosómica, que afecta genes como RAS, APC y TP53, presentes tanto en tumores esporádicos como en la poliposis adenomatosa familiar (PAF). Además, la inestabilidad de microsatélites (MSI), causada por mutaciones en genes de reparación del ADN, provoca cambios en la longitud del ADN tumoral, aumentando la tasa de mutación celular. La MSI puede asociarse con mutaciones en genes de reparación de desajustes del ADN (dMMR), resultando en un aumento en el nivel de MSI de alta frecuencia (MSI-H) y que se encuentra comúnmente en pacientes con síndrome de Lynch. Los síntomas, como el dolor abdominal y cambios en los hábitos intestinales, son comunes en pacientes pediátricos con CCR.

A pesar de su baja incidencia el CCR infantil es la cuarta causa de muerte por cáncer en niños, ya que suelen diagnosticarse en etapas avanzadas, con más de la mitad de los pacientes pediátricos presentando cáncer colorrectal metastásico (CCRm) en el momento del diagnóstico. Las guías de práctica clínica recomiendan terapias sistémicas para el tratamiento del CCRm, como quimioterapia y nuevas terapias dirigidas, aunque estas recomendaciones están basadas en ensayos clínicos en adultos, y su eficacia en pacientes pediátricos y adultos jóvenes aún no está establecida.

Tecnología sanitaria

El cetuximab es un anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico recombinante producido en una línea celular de mamíferos (Sp2/0). Su mecanismo de acción implica la unión al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibiendo competitivamente la unión entre este receptor y otros ligandos. Esta unión de cetuximab al EGFR conlleva a la inhibición del crecimiento celular y a la inducción de la apoptosis.

En Perú, el cetuximab cuenta con registro sanitario para sus dos presentaciones de 100 mg/20ml y 500 mg/100ml (N° BE00609; BE00466; y BE01099), otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) y está aprobado en combinación con quimioterapia (basada en irinotecán, FOLFOX o FOLFIRI), para el tratamiento de adultos con cáncer colorrectal metastásico irreseccable, con expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), con gen RAS de tipo nativo o en monoterapia en aquellos

que hayan fracasado al tratamiento con oxaliplatino e irinotecán y que no toleren irinotecán. Actualmente, cetuximab no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

Justificación de la evaluación

Este informe de ETS-EMC se realizó a solicitud de Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) mediante Carta N° 932-GRPR-ESSALUD-2023, en el marco del artículo 13, numeral 13.8 y la décimo quinta disposición complementaria del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2022-SA.

OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables, efectos indeseables, certeza global de la evidencia, balance de los efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de cetuximab más FOLFOX como tratamiento de primera línea en personas menores de 18 años con cáncer colorrectal izquierdo metastásico irresecable con inestabilidad microsatelital y genes RAS no mutados que son elegibles a terapia intensiva.
- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de cetuximab más FOLFOX en este grupo de pacientes.

METODOLOGÍA

A partir de una pregunta clínica, se realizó una ETS-EMC sobre cetuximab más FOLFOX considerando diez criterios: carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables, efectos indeseables, balance de los efectos, certeza de evidencia, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad.

Para ello, se siguió la metodología desarrollada por el grupo de trabajo *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations* (GRADE) en base a los marcos *Evidence to Decision* (EtD).

Pregunta clínica y graduación de desenlaces

Se validó la pregunta clínica y se graduó la importancia de los desenlaces con participación de profesionales de la institución solicitante y metodólogos a cargo de la presente ETS-EMC. Se revisó información sobre la condición de salud de la presente evaluación para determinar si los desenlaces incluidos en la pregunta clínica guardan relación con los valores,

preferencias y expectativas de tratamiento de las personas menores de 18 años con cáncer colorrectal izquierdo metastásico irreseccable.

Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE (a través de Embase.com) y LILACS (a través de la Biblioteca Virtual en Salud) desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 20 de marzo del 2024. El proceso de selección de estudios fue desarrollado por un revisor y conducido en la plataforma electrónica Rayyan. Se evaluó el riesgo de sesgo mediante la herramienta *Risk of Bias 1.0* (RoB 1.0) de la Colaboración Cochrane. La certeza de la evidencia se determinó mediante la metodología *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations* (GRADE) y pudo ser muy baja, baja, moderada, o alta. Se utilizó una tabla de resumen de evidencia (SoF) para presentar los efectos para cada desenlace y se comunicaron mediante fraseos establecidos por la metodología GRADE.

Para determinar la magnitud de los efectos deseables e indeseables se tomó en cuenta los efectos absolutos de los desenlaces críticos y su certeza de evidencia. Para ello, previo a la formulación de recomendaciones, el grupo de trabajo estableció tres umbrales clínicos para cada desenlace crítico a partir de diferencias mínimas importantes reportadas en la literatura y la opinión de expertos. Los umbrales permitieron diferenciar entre magnitudes de efecto trivial, pequeño, moderado y grande.

Para el balance entre los efectos deseables e indeseables, la dirección de la recomendación estuvo en base a la magnitud de los efectos absolutos de los potenciales beneficios y daños, considerando la certeza de evidencia para cada desenlace. La certeza global de la evidencia para esta recomendación estuvo en base a la certeza de evidencia más baja para los desenlaces relevantes para tomar la decisión.

Carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad

Para estimar la carga de enfermedad, se revisó la información disponible en las páginas web de *Global Burden of Disease* (GBD), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades del Perú (CDC Perú). Adicionalmente, se realizó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) con los términos para la población y carga de enfermedad ("*burden of disease*", "*burden*", "*DALY*") hasta el 20 de marzo del 2024.

Para evaluar la necesidad clínica en la condición de interés, se revisó el PNUME, la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas y se

consultaron Guías de Práctica Clínica (GPC) relevantes para pacientes con esta condición, con el objetivo de determinar si las alternativas terapéuticas actualmente disponibles en el PNUME son consideradas opciones de tratamientos para estos pacientes.

Para informar el impacto sobre la equidad en salud, se realizó una búsqueda de estudios a través de la plataforma EVID@Easy y en MEDLINE (a través de PubMed) hasta el 20 de marzo del 2024 aplicando filtros para estudios locales o regionales.

Recursos necesarios (costos)

Se desarrolló un estudio de costos de enfermedad desde la perspectiva del financiador incluyendo costos de procedimientos médicos, medicamentos e insumos. Se empleó un modelo estático con horizonte temporal de un año, con estimación de costos *bottom-up* y enfoque epidemiológico de prevalencia.

Se definieron cuatro variantes clínicas basadas en la presencia de complicaciones (CCRM con obstrucción intestinal y sin obstrucción intestinal) y en el grupo etario (menores de 10 años y desde los 10 años hasta menos de 18 años).

Costo-efectividad

Para informar sobre la costo-efectividad, se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por la DIGEMID, se consultó las páginas web de agencias regionales que realizan evaluaciones de tecnología sanitaria sanitarias (ETS) como el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) de Colombia, la *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC) de Brasil, el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de Argentina, la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) de Argentina, el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA) y se elaboró una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) para identificar estudios económicos en un contexto local o regional publicados hasta el 20 de marzo del 2024.

Elaboración de la recomendación

Se convocó a un grupo de trabajo conformado por representantes de la IPRESS solicitante (HNERM), de la Red Oncológica Nacional (RON), Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) – Seguro Social de Salud del Perú (EsSalud), de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN), de la DIGEMID, de la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN) y de la IAFAS - Fondo Intangible Solidario de Salud – (FISSAL). El equipo metodológico de CETS-INS presentó la evidencia para apoyar la evaluación de los diez criterios mencionados. Los juicios para cada uno de los criterios

fueron tomados por el grupo de trabajo mediante consenso o mayoría simple obtenida por votación a mano alzada.

RESULTADOS

Pregunta clínica: La pregunta PICO formulada y validada fue la siguiente, **P:** personas menores de 18 años con cáncer colorrectal izquierdo metastásico irreseccable con inestabilidad microsatelital y genes RAS no mutados que son elegibles a terapia intensiva; **I:** cetuximab más FOLFOX, en tratamiento de primera línea; **C:** FOLFOX; **O:** sobrevida global, calidad de vida, eventos adversos serios y eventos adversos de grado 3 a 4. La graduación de desenlaces fue la siguiente: desenlaces críticos (sobrevida global, calidad de vida, y eventos adversos serios) y desenlace importante (eventos adversos de grado 3 a 4). Para la formulación de la recomendación se consideraron los desenlaces críticos.

Necesidad clínica: El grupo de trabajo valoró este criterio como “**existe alternativa**” (necesidad cubierta) por unanimidad dado que el tratamiento estándar de primera línea consiste en el uso de solo quimioterapia.

Efectos deseables e indeseables: No se pudo determinar la magnitud de los efectos deseables e indeseables de cetuximab más FOLFOX debido a la falta de evidencia que aborde específicamente la población de interés. Teniendo en cuenta ello, el grupo de trabajo valoró por mayoría simple que los efectos deseables e indeseables se desconocen (“**no lo sé**”).

Certeza global de la evidencia: No se pudo determinar la certeza global de la evidencia debido a la falta de estudios que aborden específicamente la población de interés. Teniendo en cuenta ello, el grupo de trabajo valoró este criterio como “**ningún estudio incluido**” por unanimidad.

Balance de los efectos: No se pudo determinar el balance de los efectos deseables e indeseables de cetuximab más FOLFOX debido a la falta de evidencia que aborde específicamente la población de interés. Teniendo en cuenta ello, el grupo de trabajo valoró por unanimidad que el balance de los efectos deseables e indeseables se desconocen (“**no lo sé**”).

Nivel de innovación: Se considera que una tecnología sanitaria (TS) es innovadora si genera una mejora sustancial en los desenlaces relevantes para la salud de los pacientes, en términos de mayor eficacia o seguridad en comparación con el mejor tratamiento disponible, basado en evidencia con certeza al menos moderada. El grupo de trabajo valoró por mayoría simple que cetuximab es una “**TS no innovadora**” debido a la ausencia de estudios que reporten los

efectos deseables e indeseables en la población de interés. Esta falta de información impide determinar el balance de los efectos y la certeza global de la evidencia, lo que genera incertidumbre respecto a estos criterios.

Equidad: No se identificaron estudios que evaluaran el impacto de cetuximab más FOLFOX en la equidad. Teniendo en cuenta ello, el grupo de trabajo valoró por mayoría simple que el impacto de cetuximab en la equidad en salud se desconoce (“no lo sé”).

Recursos necesarios (costos): El cetuximab es considerado un producto farmacéutico de alto costo. El análisis de recursos necesarios (costos) reportó que el uso de cetuximab más FOLFOX en lugar de solo FOLFOX en personas menores de 18 años con cáncer colorrectal izquierdo metastásico irresecable con inestabilidad microsatelital y genes RAS no mutados que son elegibles a terapia intensiva, genera un incremento anual en los costos por paciente entre 77,656.71 soles y 102,85.71 soles. Tomando en cuenta dicha información, el grupo de trabajo tuvo que realizar dos votaciones, llegando finalmente a la decisión, por mayoría simple, de que los recursos necesarios (costos) serían “**extensos**”. Esto se debió a la falta de consenso durante la primera votación.

Costo-efectividad: No se identificó ningún estudio nacional o regional sobre la costo-efectividad del uso de cetuximab más FOLFOX en la población específica de la presente ETS-EMC. Por lo que, el grupo de trabajo valoró este criterio como “**ningún estudio incluido**” por unanimidad.

RECOMENDACIÓN FORMULADA POR EL GRUPO DE TRABAJO Y JUSTIFICACIÓN

En personas menores de 18 años con cáncer colorrectal izquierdo metastásico irresecable con inestabilidad microsatelital y genes RAS no mutados que son elegibles a terapia intensiva, el grupo de trabajo recomienda no usar cetuximab más FOLFOX en lugar de solo FOLFOX (**recomendación en contra de la intervención basada en la ausencia de evidencia sobre los beneficios y daños en la población de interés para esta ETS-EMC**).

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance de los efectos no se pudo determinar	No se pudo determinar el balance de los efectos debido a la falta de evidencia que aborde específicamente la población de interés.
Grado de certeza o confianza global en la evidencia	La certeza global de la evidencia no se pudo determinar	No se pudo determinar la certeza global de la evidencia debido a la falta de estudios que aborden específicamente la población de interés.

sobre los efectos de la TS		
Tipo de desenlace evaluado	Ningún desenlace final incluido	No se contaron con desenlaces finales debido a la falta de evidencia que abordara específicamente la población de interés.
Costo-efectividad ¿La TS es costoefectiva?	Ningún estudio incluido	No se pudo determinar la costo-efectividad debido a la falta de estudios que evalúen la costo-efectividad de la intervención en la población de interés.
Recomendación en contra del uso de la TS		

PALABRAS CLAVES: cetuximab, FOLFOX, fluorouracilo, oxaliplatino, antineoplásicos, cáncer de colon, evaluación de tecnología sanitaria.

I INTRODUCCIÓN

I.1 Cuadro clínico

El cáncer colorrectal (CCR) es el crecimiento desregulado de las células del colon o recto el cual se puede producir por varios mecanismos carcinogénicos. (1) La oncogénesis del CCR involucra una serie de alteraciones genéticas que afectan las vías de reparación del ADN y las vías de señalización celular, con diferencias significativas en las rutas y mutaciones específicas entre los CCR de inicio temprano y tardío. (2) Uno de los mecanismos implicados es la inestabilidad microsatelital o inestabilidad de microsatélites (MSI), donde las mutaciones en genes de reparación de ADN generan cambios en la longitud del ADN tumoral, aumentando la tasa de mutación celular. La MSI puede asociarse con mutaciones en genes de reparación de desajustes del ADN (dMMR), resultando en un aumento en el nivel de MSI de alta frecuencia (MSI-H), que ocurre cuando 2 o más secuencias específicas de microsatélites muestran alteraciones de longitud. (3) La inestabilidad de microsatélites se encuentra comúnmente en pacientes con síndrome de Lynch. Por otro lado, la inestabilidad cromosómica, que incluye mutaciones en genes de la familia RAS y en genes supresores de tumores como APC y TP53, también juega un papel importante en la carcinogénesis del CCR. Estas alteraciones están presentes tanto en tumores esporádicos como en la poliposis adenomatosa familiar (PAF), contribuyendo al desarrollo de esta enfermedad. (4)

La incidencia de cáncer colorrectal (CCR) en la población pediátrica es relativamente baja, representando aproximadamente el 1 a 4% de todos los casos de CCR. (5) En los Estados Unidos, se reportan alrededor de 0.6 casos por cada 100,000 personas menores de 20 años cada año. Además, según datos del programa *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) entre 1973 y 2006, se registraron 174 casos de CCR en pacientes menores de 19 años. (6)

A pesar de su baja incidencia, el CCR es la cuarta causa de muerte por cáncer en la población pediátrica. Se ha observado que el CCR infantil suele diagnosticarse en etapas más avanzadas, se estima que más de la mitad de los niños tendrían cáncer colorrectal metastásico (CCRm) en la presentación y que además se observan subtipos histológicos más agresivos, lo que se traduce en una tasa de supervivencia más baja en comparación con los adultos. (7) Este pronóstico desfavorable parece estar relacionado con características específicas de la enfermedad, como la presencia de síndromes hereditarios, así como una alta inestabilidad de microsatélites de alta frecuencia (MSI-H). (8, 9)

Respecto a los síntomas y signos de presentación del CCR en pacientes pediátricos, el dolor abdominal es uno de los síntomas frecuentemente reportados. Otras manifestaciones como la distensión abdominal, los cambios en los hábitos intestinales, el sangrado rectal, y la pérdida de peso también se han reportado, pero en menos frecuencia. (10)

A nivel internacional, las guías de práctica clínica (GPC) para el manejo del CCRm recomiendan el uso de terapias sistémicas como opciones de tratamiento para estos pacientes. (11, 12) Dentro de las terapias sistémicas están los quimioterápicos como FOLFOX, FOLFIRI, CAPEOX, FOLFIRINOX, que han sido ampliamente utilizados. (13) El esquema FOLFOX se compone de ácido folínico (leucovorina), fluorouracilo y oxaliplatino. El esquema FOLFIRI se basa en la administración de ácido folínico (leucovorina), fluorouracilo e irinotecán. El esquema CAPEOX se basa en capecitabina y oxaliplatino. Finalmente, el esquema FOLFIRINOX incluye ácido folínico (leucovorina), fluorouracilo, irinotecán y oxaliplatino. Asimismo, el grupo de trabajo consideró el esquema FOLFOX como uno de los más utilizados en el contexto peruano y que está incluido en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

Además, nuevas investigaciones han conducido al desarrollo de inmunoterapias mediante el uso de anticuerpos monoclonales (por ejemplo, cetuximab o panitumumab), así como la terapia dirigida contra proteínas específicas como la PD-1 (del inglés Programmed Cell Death 1), entre otros. (14) Sin embargo, estas recomendaciones están orientadas a pacientes adultos (edad ≥ 18 años) y se basan en ensayos clínicos realizados en población adulta, por lo que se desconoce si sus recomendaciones mejorarán los resultados en la población pediátrica (edad < 18 años). (15)

I.2 Tecnología sanitaria

Cetuximab

El cetuximab es un anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico recombinante producido en una línea celular de mamíferos (Sp2/0). Su mecanismo de acción implica la unión al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) para inhibir competitivamente la unión entre este receptor y otros ligandos. Producto de ello, se produce la inhibición del crecimiento celular así como la inducción de la apoptosis. (16)

En la **Tabla 1** se detalla el costo por paciente del uso de cetuximab como tratamiento de primera línea en personas menores de 18 años con cáncer colorrectal izquierdo metastásico irresecable con inestabilidad microsatelital y genes RAS no mutados que son elegibles a terapia intensiva. Este costo no incluye gastos de hospitalización, insumos, fármacos concomitantes, exámenes adicionales, etc.

Tabla 1. Costo anual por paciente de cetuximab en el Perú para el CCRm

Medicamento (Concentración) [forma farmacéutica]	Costo unitario (S/)*	Dosis recomendada**	N° de unidades	Costo estimado anual por paciente (S/)
Cetuximab - Erbitux® (5 mg/ml vial de 20 ml) [Solución para perfusión]	1008.00	Dosis inicial: 400mg/m ² Dosis de mantenimiento semanal: 250mg/m ²	102 unidades	102,816.00

* Fuente: Sistema Informático SAP – EsSalud 2024 (Sistema SAP – EsSalud 2024). Fecha de consulta: 22 de marzo del 2024.

** Se tomó en cuenta la dosis recomendada en la ficha técnica de cetuximab aprobada por DIGEMID. Para la estimación se consideró una superficie corporal promedio de 1.37 m² calculada para personas mayores de 10 años, con una altura promedio de 1.5 m y un peso promedio de 45 kg.

I.3 Justificación de la evaluación

Este informe de ETS-EMC se realiza a solicitud de Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), mediante Carta N° 932-GRPR-ESSALUD-2023, en el marco de la décimo quinta disposición complementaria del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2022-SA.

II OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables, efectos indeseables, certeza global de la evidencia, balance de los efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de cetuximab más FOLFOX como tratamiento de primera línea en personas menores de 18 años con cáncer colorrectal izquierdo metastásico irresecable con inestabilidad microsatelital y genes RAS no mutados que son elegibles a terapia intensiva.
- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de cetuximab más FOLFOX en este grupo de pacientes.

III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC

III.1 Formulación de pregunta PICO

La pregunta PICO inicial formulada en la solicitud del CFT del HNERM se presenta en la **Tabla 2.**

Tabla 2. Pregunta PICO inicial enviada por el CFT del HNERM

Población	Pacientes adolescentes con cáncer de colon izquierdo metastásico con inestabilidad microsatelital, sin mutación de genes RAS
Intervención	Cetuximab vía endovenosa + Quimioterapia, en tratamiento de primera línea
Comparador	Quimioterapia sola
Desenlaces	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Calidad de vida

Una vez recibida la solicitud para el desarrollo de la ETS-EMC, se analizó la propuesta inicial de la pregunta PICO para identificar posibles dudas o controversias. Posteriormente, el grupo metodológico realizó una revisión rápida de la literatura sobre el conjunto de desenlaces importantes (*core outcome set*) que pueden ser considerados para la toma de decisiones en pacientes con la presente condición; así como estudios que informaran sobre las preferencias de en personas menores de 18 años con cáncer colorrectal izquierdo metastásico irresecable respecto a los desenlaces de interés. Además, se recopiló información sobre los desenlaces importantes para los pacientes mediante una entrevista a la apoderada de una paciente con la condición de interés y se evaluó si los desenlaces intermedios propuestos inicialmente, califican como desenlaces subrogados válidos de un desenlace final.

La evidencia se presentó en una reunión técnica para ajustar la pregunta PICO que contó con la participación de la médica especialista en oncología pediátrica del HNERM y el representante del CFT de la misma institución, así como del equipo metodológico del Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS) del Instituto Nacional de Salud (INS). En base a la revisión de la literatura sobre los desenlaces subrogados válidos, sobre las preferencias de los pacientes por los desenlaces clínicos y la experiencia de los especialistas clínicos, se elaboró la lista final de desenlaces para la presente ETS. La pregunta PICO validada para la presente ETS-EMC se presenta en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Pregunta PICO validada para la ETS-EMC.

Población	Personas menores de 18 años con cáncer colorrectal izquierdo metastásico irresecable con inestabilidad microsatelital y genes RAS no mutados que son elegibles a terapia intensiva [†]
Intervención	Cetuximab más FOLFOX ^{††} , en tratamiento de primera línea
Comparador	FOLFOX

Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Calidad de vida • Eventos adversos serios • Eventos adversos de grado 3 a 4
-------------------	---

† Terapia intensiva: Enfoque terapéutico antineoplásico que incluye el uso de combinaciones de medicamentos de quimioterapia

(doble o triple) con o sin terapia dirigida

†† Combinación quimioterápica compuesta por los siguientes fármacos: ácido folínico (leucovorina), fluorouracilo y oxaliplatino

III.2 Graduación de los desenlaces

Luego de definir la pregunta PICO, se estableció una graduación de los desenlaces de acuerdo con su importancia para la toma de decisiones, siguiendo los lineamientos propuestos por el grupo de trabajo GRADE. Este proceso se llevó a cabo durante la reunión con los participantes para la validación de la pregunta PICO. Así, los desenlaces se clasificaron en: desenlaces críticos, desenlaces importantes y desenlaces de importancia limitada mediante diálogo deliberativo.

Para la toma de decisiones en el proceso de elaboración de esta ETS, se seleccionaron los desenlaces críticos e importantes.

Tabla 4. Graduación de los desenlaces según el enfoque GRADE

Desenlace	Importancia
Sobrevida global	Crítico
Calidad de vida	Crítico
Eventos adversos serios	Crítico
Eventos adversos de grado 3 a 4	Importante

IV METODOLOGÍA

IV.1 Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

A. Métodos de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de cetuximab más FOLFOX como tratamiento de primera línea en personas menores de 18 años con cáncer colorrectal izquierdo metastásico irresecable con inestabilidad microsatelital y genes RAS no mutados que son elegibles a terapia intensiva, se construyeron estrategias de búsqueda en las bases de datos MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE (Embase.com) y LILACS (Biblioteca virtual en salud), que incluyó términos en lenguaje controlado y términos libres. La fecha de búsqueda fue el 20 de marzo del 2024 y el periodo de búsqueda incluyó desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 20 de marzo del 2024.

Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes criterios pueden ser consultadas en el **Anexo 1B**.

B. Criterios de elegibilidad

Se incluyeron revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con o sin metaanálisis, ECA de fase III, y estudios observacionales comparativos que respondieron a la pregunta PICO de la presente evaluación. Asimismo, se incluyeron estudios en idioma inglés o español. No hubo restricciones por fecha de publicación. Se excluyeron resultados publicados como cartas al editor, resúmenes de congresos u otros formatos de reporte breve.

C. Selección de evidencia, extracción y síntesis de datos

El proceso de selección de estudios fue desarrollado por un revisor y conducido en la plataforma electrónica Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>). Se consolidaron las referencias identificadas en cada una de las bases de datos y se removieron los registros duplicados utilizando dicha plataforma electrónica. Seguido de ello, se procedió a la selección de estudios considerando una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas en la fase previa. Posteriormente, se extrajo la información de los estudios incluidos tal y como son provistos por los autores.

El flujograma de selección de la evidencia y los motivos de exclusión durante la fase de lectura a texto completo pueden ser consultados en los **Anexos 2 y 3**, respectivamente. Asimismo, la síntesis de los datos se muestra más adelante en la sección V.3. Efectos deseables y efectos indeseables (eficacia y seguridad).

D. Evaluación de calidad metodológica y riesgo de sesgo

La valoración del riesgo de sesgo de los estudios incluidos en el presente informe fue realizada por un evaluador metodológico, empleando las siguientes herramientas según sea el caso: *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews-2* (AMSTAR-2) para la evaluación de RS con o sin metaanálisis (17), *Risk of Bias 1.0 Tool* (RoB 1.0) de la colaboración Cochrane para la evaluación de ECA (18) y *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) para la evaluación de los estudios observacionales (19). La herramienta RoB 1.0 incluye la evaluación de los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes de sesgo. Para los motivos de esta ETS-EMC y acorde al

enfoque GRADE, se evaluó el riesgo de sesgo para cada uno de los desenlaces que serán considerados para la toma de decisiones.

E. Evaluación de la certeza de la evidencia

La certeza de la evidencia para los desenlaces que serán considerados para la toma de decisiones fue determinada por un evaluador siguiendo la metodología GRADE (20). La certeza de la evidencia según esta metodología se basa en 9 aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis-respuesta, y efecto de confundidores (los tres últimos aspectos son evaluados en estudios observacionales). Finalmente, la certeza de la evidencia para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja o muy baja.

Si la evidencia para un desenlace proviene de ECAs, la valoración comienza con un nivel de certeza de la evidencia alto, y pueden disminuir su nivel de certeza según qué tan serias sean las limitaciones en estos cinco aspectos: 1) riesgo de sesgo, 2) inconsistencia, 3) evidencia indirecta, 4) imprecisión, y 5) sesgo de publicación. Por otro lado, si la evidencia para un desenlace proviene de estudios observacionales, la valoración comienza con un nivel de certeza de la evidencia bajo, y pueden disminuir su nivel de certeza según qué tan serias sean las limitaciones en los cinco aspectos mencionados previamente. Sin embargo, en caso no se presenten limitaciones en dicha evaluación, la certeza de evidencia puede aumentar dependiendo de la valoración de los siguientes dominios: 1) tamaño de efecto de gran magnitud, 2) gradiente dosis-respuesta y 3) efecto de los potenciales factores de confusión residual.

F. Elaboración de tablas de evidencia

Para resumir la evaluación de la certeza de la evidencia y los efectos por cada desenlace, se usó la tabla *Summary of Findings* (SoF) y el fraseo para comunicar la certeza de los resultados se expresó según lo propuesto por el grupo GRADE (21).

Luego de asignar el nivel de certeza de la evidencia para todos los desenlaces de interés, se asignó la certeza global de la evidencia para la recomendación. Para ello, se consideró que, si la certeza de la evidencia es la misma para todos los desenlaces, entonces dicha certeza será la global para la recomendación. En contraste, si la certeza de la evidencia difiere a lo largo de los desenlaces, la menor calificación de la certeza de la evidencia para cualquier desenlace relevante determina la certeza global de la evidencia. La interpretación de los niveles de certeza de evidencia tanto para los desenlaces como para la recomendación de la ETS-EMC y el fraseo para comunicar los resultados se detallan en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Significado de los niveles de certeza de evidencia para los desenlaces y para la recomendación según la metodología GRADE

Certeza de evidencia	Significado y fraseo
Certeza del resultado de un desenlace	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Estamos muy seguros de que el efecto real de la intervención se aproxima al efecto estimado en los estudios. “Al dar la intervención en lugar del comparador, estamos seguros que ...”
Moderada (⊕⊕⊕○)	Confiamos moderadamente en la estimación del efecto: lo más probable es que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es posible que sea sustancialmente diferente. “Al dar la intervención en lugar del comparador, probablemente ...”
Baja (⊕⊕○○)	Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: es posible que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es probable que sea sustancialmente diferente. “Al dar la intervención en lugar del comparador, podría ser que ...”
Muy baja (⊕○○○)	Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en los estudios. “Al dar la intervención en lugar del comparador, la evidencia es muy incierta sobre ...”
Certeza global de una recomendación para ETS-EMC	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es alta.
Moderada (⊕⊕⊕○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es moderada.
Baja (⊕⊕○○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es baja.
Muy baja (⊕○○○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es muy baja.

G. Evaluación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables

Los juicios sobre cuán sustanciales son los efectos del uso de cetuximab más FOLFOX, comparado con solo FOLFOX, se sustenta en la magnitud absoluta del efecto (sea de beneficio o daño) y la certeza de la evidencia de los desenlaces críticos. Para ello, el Grupo de Trabajo estableció tres umbrales clínicos para cada desenlace crítico con el objetivo de diferenciar entre magnitudes de efecto trivial, pequeño, moderado, y grande. Los umbrales se establecieron en base a diferencias mínimas importantes y dicho procedimiento se realizó antes de la presentación de la evidencia sobre los desenlaces críticos para evitar cualquier influencia sobre las decisiones de los integrantes del Grupo de Trabajo. Para identificar las DMI, se realizó una búsqueda sistemática de evidencia en MEDLINE (a través de PubMed). La estrategia de búsqueda se presenta en el **Anexo 1B**.

IV.2 Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés

Para determinar si los desenlaces incluidos en la pregunta PICO guardan relación con los valores y preferencias de los pacientes; así como, la graduación de dichos desenlaces, se identificó la evidencia científica disponible respecto al valor o importancia relativa que la población de interés otorga a los desenlaces considerados. Para ello, se construyó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed). La fecha de búsqueda fue el 20 de marzo del 2024 y la estrategia de búsqueda puede ser consultada en el **Anexo 1C**.

Solo fueron elegibles aquellos estudios que presentaron información cualitativa o cuantitativa acerca del valor que los pacientes pertenecientes a la población objetiva de la presente ETS-EMC les asignan a los desenlaces de interés descritos en la pregunta PICO; y que hayan sido publicados en inglés o español, sin restricciones por fecha de publicación.

Así también, también se consideró la retroalimentación de los pacientes, sus familiares y/o cuidadores, así como la experiencia del grupo de trabajo derivada de la interacción con aquellos que presentan la condición de interés para la presente evaluación.

IV.3 Recursos necesarios (costos)

Para la estimación de los recursos necesarios para la incorporación de cetuximab más FOLFOX en la condición de interés, se desarrolló un estudio de costo de enfermedad (COI) desde la perspectiva del financiador incluyendo costos de procedimientos médicos, medicamentos e insumos (**Figura 1**). Se empleó un modelo estático con horizonte temporal de un año, con estimación de costos *bottom-up* y enfoque epidemiológico de prevalencia, y no se aplicaron los índices inflacionarios ni la tasa de descuento, tampoco se aplicó un análisis de sensibilidad. Se realizaron los siguientes pasos:

- **Paso 1:** Se conceptualizó los diferentes estados de la enfermedad de la población de la PICO definida mediante la revisión de las guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el MINSA e INEN y se complementó con la búsqueda de evidencia disponible sobre el tema. Por último, se discutió con el experto que solicitó la ETS-EMC sobre el mapa conceptual del modelo de enfermedad con la finalidad de afinarlo y validarlo.
- **Paso 2:** Se procedió a revisar las guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el MINSA e INEN

con la finalidad de obtener los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas. Por último, se complementó con el experto que solicitó la ETS-EMC sobre los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas.

- **Paso 3:** En este paso, en conjunto con el experto que solicitó la ETS-EMC, se definieron las cantidades, frecuencias, y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas.

- **Paso 4:** Se procedió a valorizar cada procedimiento clínico, insumo o medicamento que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas. En primer término, se realizó una revisión de los costos de fuentes públicas oficiales (MINSA, SIS, u otro), seguido de los costos de la IPRESS u organización que solicitó la ETS-EMC. Si de acuerdo con el modelo de enfermedad existe una prestación no costada por la fuente principal consultada se procederá a utilizar el costo de otra fuente oficial pública según su disponibilidad.

- **Paso 5:** Si en caso el procedimiento médico, insumo o medicamento no se encuentre costado, se procedió a costearlo de acuerdo con la Resolución Ministerial N° 1032-2019-MINSA que aprueba el Documento Técnico: "Metodología para la Estimación de Costos Estándar de Procedimientos Médicos o Procedimientos Sanitarios en las Instituciones Prestadores de Servicios de Salud", y los precios de mercado.

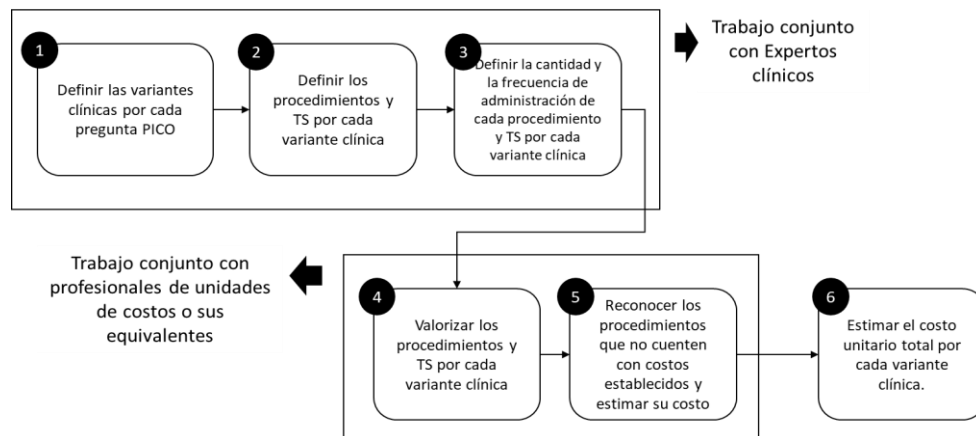
- **Paso 6:** En este paso se estimó el producto de los costes unitarios, las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos. Así como la adición de todos los productos de la valoración de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos, con la finalidad de obtener el valor estimado del costo unitario total por cada variante clínica.

La recolección de datos para el COI se realizó en cada una de las reuniones planificadas con los expertos clínicos u otro profesional de la organización que ha solicitado la ETS-EMC. También, se procedió a recolectar información de fuentes secundarias de páginas oficiales de MINSA, SIS, FISSAL, EsSalud, FFAA, PNP u otros.

Para el procesamiento y análisis de datos, se elaboró el modelo de enfermedad en una hoja de cálculo del programa Microsoft Excel. Cada estado de enfermedad se presentó en una hoja cálculo del programa Microsoft Excel conteniendo las prestaciones, la

cantidad consumida, el costo unitario, el costo subtotal y el costo total por cada estado de enfermedad. Para el análisis de datos se presentaron las características del modelo de enfermedad mediante y los costos de enfermedad de cada una de las variantes comparativamente entre la tecnología de intervención y el comparador.

Figura 1. Metodología de estimación de costos de enfermedad para la evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo



Fuente: Elaboración propia

IV.4 Costo-efectividad

Para informar sobre los resultados de evaluaciones de costo-efectividad del uso de cetuximab más FOLFOX en la población objetivo, a nivel local (Perú), se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por la DIGEMID. Así también, se consultó en las páginas web de agencias regionales que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) como el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) de Colombia, la *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC) de Brasil, el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de Argentina, la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) de Argentina, el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) y la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA). Asimismo, se realizó una búsqueda de estudios sobre costo-efectividad a través de la plataforma EVID@Easy. Se especificó una selección de estudios para CCRm desde el aspecto de estudios de costos o costo-efectividad para la implementación de las opciones de tratamiento. Finalmente, se elaboró una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) para identificar estudios de costo-efectividad de cetuximab más FOLFOX para la condición de interés, en un contexto local o regional. La fecha de búsqueda fue el 20 de marzo del 2024. Se utilizaron términos relacionados a la intervención, población y costo-efectividad con filtros para estudios a nivel latinoamericano. La estrategia de búsqueda puede ser

consultada en el **Anexo 1D**. Se seleccionaron aquellos estudios que respondan a la pregunta PICO de la presente evaluación.

IV.5 Identificación de la evidencia sobre carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad

Para la obtención de la evidencia respecto al criterio de carga de enfermedad, se revisó la información disponible en las páginas web de *Global Burden of Disease* (GBD) (22), la Organización Mundial de la Salud (OMS) (23) y del Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades del Perú (CDC Perú) (24). Adicionalmente, se realizó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) con los términos para la población y carga de enfermedad (“*burden of disease*”, “*burden*”, “*DALY*”) hasta el 20 de marzo del 2024.

Para la evaluación de la necesidad clínica de cetuximab en la condición de interés, se revisó el PNUME aprobado mediante Resolución Ministerial N° 633-2023-MINSA, y la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas. Asimismo, se consultaron los tratamientos recomendados en guías de práctica clínica internacionales como la GPC de *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) y *European Society for Medical Oncology* (ESMO) para pacientes con CCRm, con el objetivo de determinar si las alternativas actualmente disponibles en PNUME son consideradas opciones de tratamiento para estos pacientes.

Para informar el impacto en la equidad en salud de cetuximab más FOLFOX, se realizó una búsqueda de estudios sobre equidad a través de la plataforma EVID@Easy. Se especificó una selección de estudios para CCRm desde el aspecto de equidad o aspectos éticos para la implementación de las opciones de tratamiento. Asimismo, se construyó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) considerando los términos para la población objetivo, la intervención y equidad, aplicando filtros para estudios locales o regionales. La fecha de búsqueda fue el 20 de marzo del 2024. Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes criterios pueden ser consultadas en el **Anexo 1E**.

V RESULTADOS

V.1 Carga de enfermedad

La información identificada para este criterio está incluida en la introducción de este informe sección I.1. Cuadro clínico.

V.2 Necesidad clínica

El grupo de trabajo valoró este criterio como “existe alternativa” (necesidad cubierta) por unanimidad dado que el tratamiento estándar de primera línea consiste en el uso de solo quimioterapia.

Las GPC incluyen el uso de quimioterapias como FOLFOX para el tratamiento de adultos con cáncer colorrectal metastásico irreseccable. Sin embargo, no emiten recomendaciones específicas para la población pediátrica.

Ante esta incertidumbre, el grupo de trabajo valoró si el uso de FOLFOX se consideraría una alternativa de tratamiento en pacientes pediátricos. Al respecto, se presentó evidencia proveniente de un estudio que comparó la eficacia del componente principal del esquema FOLFOX entre aquellos pacientes de 40 años o más en comparación con aquellos pacientes de menos de 40 años (13), reportando que no se encontraron diferencias significativas en la eficacia del tratamiento. En base a esta información, los integrantes del grupo de trabajo opinaron que, si bien la evidencia disponible proviene de estudios en pacientes menores de 40 años y no exclusivamente en pacientes pediátricos, esta aproximación sugiere que los tratamientos podrían ser similares. En base a ello, los integrantes del grupo de trabajo opinaron que es necesario contar con datos específicos sobre la población pediátrica, pero que, al momento, la necesidad clínica está cubierta debido a que existe una alternativa de tratamiento.

V.3 Efectos deseables y efectos indeseables (eficacia y seguridad)

A. Resultados de la búsqueda y selección de estudios

Se identificaron 3735 artículos procedentes de 3 bases de datos. Luego de la eliminación de duplicados quedaron 2727 artículos para ser tamizados por título y resumen, de los cuales solo 1 artículo fue evaluado a texto completo. El artículo evaluado a texto completo no fue incluido debido a que la población era diferente a la de la PICO validada; la población del artículo excluido estaba compuesta exclusivamente por adultos, con una mediana de edad en un rango de 60 a 62 años. Finalmente, ningún estudio que cumpliera los criterios de elegibilidad fue incluido. Para ver a detalle el flujo de selección de estudios y las razones de exclusión de estos consultar el **Anexo 2 y 3**.

B. Características de los estudios incluidos

Ningún estudio cumplió los criterios de elegibilidad para ser incluido como cuerpo de evidencia para la PICO de la presente ETS-EMC.

C. Calidad metodológica y riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Ningún estudio cumplió los criterios de elegibilidad para ser incluido como cuerpo de evidencia para la PICO de la presente ETS-EMC. Por ello, no se pudo determinar la calidad metodológica ni el riesgo de sesgo.

D. Principales resultados

No se identificaron estudios que evaluaran la comparación entre cetuximab más FOLFOX y solo FOLFOX para ninguno de los desenlaces en la población objetivo de la presente ETS-EMC.

E. Tabla de evidencia GRADE

Tabla 6. Resumen de la evidencia (SoF) de GRADE

<p>Población: Personas menores de 18 años con cáncer colorrectal izquierdo metastásico irresecable con inestabilidad microsatelital y genes RAS no mutados que son elegibles a terapia intensiva Intervención: Cetuximab + FOLFOX Comparador: FOLFOX Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global: No se encontró evidencia para este desenlace. • Calidad de vida: No se encontró evidencia para este desenlace. • Eventos adversos serios: No se encontró evidencia para este desenlace. • Eventos adversos de grado 3 a 4: No se encontró evidencia para este desenlace. 								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios	Intervención: Cetuximab + FOLFOX	Comparación: FOLFOX	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*
Sobrevida global	CRÍTICO	No se encontró evidencia para este desenlace.						
Calidad de vida	CRÍTICO	No se encontró evidencia para este desenlace.						
Eventos adversos serios	CRÍTICO	No se encontró evidencia para este desenlace.						
Eventos adversos de grado 3 a 4	IMPORTANTE	No se encontró evidencia para este desenlace.						
<p>IC: Intervalo de confianza; FOLFOX: ácido folínico (leucovorina), fluorouracilo y oxaliplatino *Se usan términos estandarizados de acuerdo a la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser aunque la evidencia es incierta.</p>								

V.4 Certeza global de la evidencia

No se pudo determinar la certeza global de la evidencia debido a la falta de estudios que aborden específicamente la población de interés. Teniendo en cuenta ello, el grupo de trabajo valoró este criterio como “ningún estudio incluido”.

V.5 Balance de los efectos

A. Evidencia identificada respecto al valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés

Luego de la búsqueda de información no se identificaron estudios que abordaran las preferencias de la población específica de personas menores de 18 años con CCRm irreseccable. A pesar de ampliar la selección de estudios a pacientes con CCRm irreseccable, independientemente del tipo histológico y la edad, con la expectativa de encontrar preferencias similares entre los pacientes, la evidencia seguía siendo escasa.

Ante esta falta de información, se consideró obtener retroalimentación directamente de los pacientes, sus familiares y/o cuidadores. Por lo tanto, se llevó a cabo una entrevista con la apoderada de una paciente identificada previamente por la institución solicitante de la ETS-EMC. Tras obtener el consentimiento de la apoderada, el equipo metodológico exploró sus puntos de vista, perspectivas y valores en relación con la condición médica de la paciente, así como sus preferencias respecto a los resultados esperados del tratamiento.

Los resultados obtenidos de esta retroalimentación, junto con la experiencia del grupo de trabajo derivada de la interacción con aquellos que presentan la condición de interés, ayudaron a confirmar la priorización de los desenlaces considerados en la presente ETS-EMC (ver **Tabla 4**).

B. Determinación de los umbrales

Los juicios sobre cuán sustanciales son los efectos deben tener en cuenta la magnitud absoluta del efecto (sea de beneficio o daño) de los desenlaces críticos, su certeza de evidencia, y la importancia del desenlace. Por ello, previo a la formulación de recomendaciones el grupo de trabajo estableció tres umbrales clínicos para cada desenlace crítico con el fin de diferenciar entre magnitudes de efecto trivial, pequeño, moderado y grande. (25) La valoración de umbrales clínicos se realizó antes de la presentación de la evidencia sobre la eficacia y seguridad de cetuximab para evitar cualquier influencia sobre sus decisiones.

Con el objetivo de identificar las diferencias mínimas importantes, se llevó a cabo una búsqueda sistemática de estudios que reporten estas diferencias para los desenlaces críticos en la población de interés para la presente ETS-EMC o en poblaciones similares. Sin embargo, debido a la falta de estudios que proporcionaran información sobre estas diferencias mínimas importantes, se determinaron los umbrales mediante la evaluación y consenso del grupo de trabajo, tras una detallada discusión.

El 18 de marzo del 2024, se llevó a cabo la reunión para la determinación de los umbrales de significancia clínica para cada desenlace crítico. En dicha reunión participó el equipo metodológico del INS y el grupo de trabajo conformado por representantes del IPRESS solicitante (HNERM), de la RON, de la IAFA – EsSalud, de la DPCAN, de la DIGEMID y de la DGAIN. A continuación, se detallan los umbrales clínicos establecidos para cada desenlace crítico:

Tabla 7. Determinación de umbrales para cada desenlace crítico

Desenlace	Efecto esperado con FOLFOX*	Dirección del efecto	Efecto esperado con cetuximab más FOLFOX			
			Trivial	Pequeño	Moderado	Grande
Sobrevida global – Porcentaje de mortalidad	25% (1 año de seguimiento)	Beneficio	Disminución absoluta de mortalidad < 5%	Disminución absoluta de mortalidad ≥ 5%	Disminución absoluta de mortalidad ≥ 10%	Disminución absoluta de mortalidad ≥ 15%
		Daño	Incremento absoluto de mortalidad < 5 %	Incremento absoluto de mortalidad ≥ 5 %	Incremento absoluto de mortalidad ≥ 10 %	Incremento absoluto de mortalidad ≥ 15 %
Sobrevida global - Tiempo de supervivencia	18 de meses	Beneficio	Incremento del tiempo de supervivencia < 5 meses	Incremento del tiempo de supervivencia ≥ 5 meses	Incremento del tiempo de supervivencia ≥ 10 meses	Incremento del tiempo de supervivencia ≥ 15 meses
		Daño	Disminución de la supervivencia < 5 meses	Disminución de la supervivencia ≥ 5 meses	Disminución de la supervivencia ≥ 10 meses	Disminución de la supervivencia ≥ 15 meses
Calidad de vida	No se establecieron umbrales para este desenlace					
Eventos adversos serios (EAS)	1% (1 año de seguimiento)	Beneficio	Disminución absoluta de eventos adversos serios < 2%	Disminución absoluta de eventos adversos serios ≥ 2%	Disminución absoluta de eventos adversos serios ≥ 4%	Disminución absoluta de eventos adversos serios ≥ 6%
		Daño	Incremento absoluto de eventos adversos serios < 2 %	Incremento absoluto de eventos adversos serios ≥ 2 %	Incremento absoluto de eventos adversos serios ≥ 4 %	Incremento absoluto de eventos adversos serios ≥ 6 %

Abreviaturas: QT: quimioterapia, FOLFOX: ácido folínico (leucovorina), fluorouracilo y oxaliplatino

* Los efectos esperados con QT fueron obtenidos en base a la experiencia del panel de especialistas clínicos.

C. Magnitud de los efectos deseables e indeseables de la tecnología sanitaria y valoración del balance de los efectos

Para determinar la magnitud de los efectos deseables e indeseables y la valoración del balance de los efectos de cetuximab más FOLFOX en comparación con solo FOLFOX, como tratamiento de primera línea en personas menores de 18 años con cáncer colorrectal izquierdo metastásico irresecable con inestabilidad microsatelital y genes RAS no mutados que son elegibles a terapia intensiva, se llevó a cabo una reunión de diálogo deliberativo el 3 de abril del 2024. En dicha reunión participó el equipo metodológico del INS y el equipo de trabajo conformado por representantes de la RON, IAFAS – EsSalud, de la DPCAN, de la DIGEMID, de la DGAIN, y de la IAFAS – FISSAL.

Debido a la ausencia de estudios que reporten los efectos deseables e indeseables en la población de interés, el grupo de trabajo concluyó que no es posible determinar el balance de los efectos ni la certeza de la evidencia correspondiente. En consecuencia, se valoró que la magnitud de los efectos es desconocida para cada desenlace crítico.

D. Magnitud de los efectos deseables (beneficios)

El grupo de trabajo consideró que en personas menores de 18 años con cáncer colorrectal izquierdo metastásico irresecable con inestabilidad microsatelital y genes RAS no mutados que son elegibles a terapia intensiva, la magnitud de los efectos deseables (beneficios) con el uso de cetuximab más FOLFOX en comparación con solo FOLFOX, es desconocida debido a falta de evidencia que aborde específicamente la población de interés. Por ello, el juicio para este criterio fue “**no lo sé**”.

E. Magnitud de los efectos indeseables (daños)

El grupo de trabajo consideró que en personas menores de 18 años con cáncer colorrectal izquierdo metastásico irresecable con inestabilidad microsatelital y genes RAS no mutados que son elegibles a terapia intensiva, la magnitud de los efectos indeseables (daños) con el uso de cetuximab más FOLFOX en comparación con solo FOLFOX, es desconocida debido a falta de evidencia que aborde específicamente la población de interés. Por ello, el juicio para este criterio fue “**no lo sé**”.

F. Balance entre los efectos deseables e indeseables

Debido a la ausencia de estudios que reporten los efectos deseables e indeseables en la población de interés, el grupo de trabajo concluyó que no es posible determinar el balance de los efectos. Por ello, el juicio para este criterio fue “**no lo sé**”.

V.6 Nivel de innovación

Una tecnología sanitaria se considera innovadora si genera una mejora significativa en los desenlaces relevantes para la salud de los pacientes (desenlaces), ya sea en términos de mayor eficacia o seguridad en comparación con el mejor tratamiento disponible, basado en evidencia con certeza al menos moderada. El grupo de trabajo valoró por mayoría simple que cetuximab es una “**TS no innovadora**” basada en la ausencia de evidencia sobre los beneficios y daños en la población de interés. Esta falta de información impide determinar el balance de los efectos y la certeza global de la evidencia, lo que genera incertidumbre respecto a estos criterios.

V.7 Equidad

Esta dimensión valora el potencial impacto de la tecnología sobre la equidad en salud, considerando posibles efectos diferenciales en poblaciones desfavorecidas o con características que probablemente se asocien con desventajas. Respecto a la búsqueda sistemática realizada, no se identificaron estudios que evalúen el impacto del uso de cetuximab más FOLFOX en la equidad. Teniendo en cuenta ello, el grupo de trabajo valoró por mayoría simple que el impacto de cetuximab en la equidad en salud se desconoce. Por ello, el juicio para este criterio fue “**no lo sé**”.

V.8 Recursos necesarios (costos)

Se definieron cuatro variantes clínicas de la pregunta PICO (ver **Anexo 4A.**). Para cada una de las variantes clínicas se estimaron los costos unitarios siguiendo la metodología propuesta e incorporando los datos de cada una de las fuentes establecidas, tanto para el comparador como para la tecnología sanitaria que se evalúa. A continuación, se presentan los resultados (ver **Anexo 4B.** para ver el costeo detallado de cada una de las variantes clínicas):

Tabla 8. Costos unitarios de las variantes clínicas para el manejo del CCRm

Tecnología sanitaria	Variante clínica	S/.		
		Procedimientos	Medicamentos	Costo total Variante
Comparador: FOLFOX	Pacientes menores de 10 años con CCRm - con obstrucción intestinal (FOLFOX)	27,903.86	1,991.03	29,894.89
	Pacientes menores de 10 años con CCRm - sin obstrucción intestinal (FOLFOX)	25,998.86	1,991.03	27,989.89
	Pacientes de 10 a 18 años con CCRm - con obstrucción intestinal (FOLFOX)	27,903.86	2,670.05	30,573.91

	Pacientes de 10 a 18 años con CCRm - sin obstrucción intestinal (FOLFOX)	25,998.86	2,670.05	28,668.91
Tecnología sanitaria: Cetuximab + FOLFOX	Pacientes de 10 a 18 años con CCRm - con obstrucción intestinal (Cetuximab + FOLFOX)	26,858.20	106,572.42	133,430.62
	Pacientes menores de 10 años con CCRm - con obstrucción intestinal (Cetuximab + FOLFOX)	27,941.86	79,609.74	107,551.60
	Pacientes menores de 10 años con CCRm - sin obstrucción intestinal (Cetuximab + FOLFOX)	26,036.86	79,609.74	105,646.60
	Pacientes de 10 a 18 años con CCRm - sin obstrucción intestinal (Cetuximab + FOLFOX)	26,036.86	105,488.76	131,525.62

La diferencia de los costos unitarios de cada una de las variantes clínicas con el uso de la tecnología sanitaria que será evaluada versus el comparador se muestra en la **Tabla 9**.

Tabla 9. Diferencia de costos entre cetuximab más FOLFOX

Variante clínica	Costos unitarios (S/.)		Diferencia de costos (S/.) Cetuximab – FOLFOX
	Comparador: FOLFOX	Tecnología sanitaria: Cetuximab + FOLFOX	
Pacientes menores de 10 años con CCRm - con obstrucción intestinal	29,894.89	107,551.60	77,656.71
Pacientes menores de 10 años con CCRm - sin obstrucción intestinal	27,989.89	105,646.60	77,656.71
Pacientes de 10 a 18 años con CCRm - con obstrucción intestinal	30,573.91	133,430.62	102,856.71
Pacientes de 10 a 18 años con CCRm - sin obstrucción intestinal	28,668.91	131,525.62	102,856.71

El análisis de recursos necesarios (costos) reportó que el uso de cetuximab más FOLFOX en lugar de solo FOLFOX en personas menores de 18 años con cáncer colorrectal izquierdo metastásico irreseccable con inestabilidad microsatelital y genes RAS no mutados que son elegibles a terapia intensiva, genera un incremento anual en los costos por paciente entre 77,656.71 soles y 102,85.71 soles, considerando los precios mínimos de cada esquema de tratamiento reportados hasta febrero del 2024 en el Sistema Informático SAP – EsSalud 2024 y el catálogo de precios CATPREC. Tomando en cuenta dicha información, el grupo de trabajo tuvo que realizar dos votaciones ya que no hubo consenso en la primera votación. Finalmente, el Grupo de Trabajo determinó, por mayoría

simple, que los recursos necesarios (costos) serían extensos. Por ello, el juicio para este criterio fue **“costos extensos”**.

V.9 Costo-efectividad

No se identificó ningún estudio nacional o regional sobre la costo-efectividad del uso de cetuximab más FOLFOX en la población específica de la presente ETS-EMC. Por lo que, el grupo de trabajo valoró este criterio como **“ningún estudio incluido”**.

VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS

El resumen de los juicios expresados por el grupo de trabajo, se resumen en la **Tabla 10**.

Tabla 10. Resumen de los juicios emitidos por el grupo de trabajo

Criterios	Juicio						
		Existe alternativa				No existe alternativa	
Necesidad clínica		Existe alternativa				No existe alternativa	
Efectos deseables	No lo sé	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía
Efectos indeseables	No lo sé	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía
Certeza global de la evidencia	Ningún estudio incluido	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	
Balance de los efectos	No lo sé	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía
Nivel de innovación		TS no innovadora				TS innovadora	
Equidad	No lo sé	Reducida	Probablemente reducida	Probablement e ningún impacto	Probablemente aumentada	Aumentada	Varía
Recursos necesarios	No lo sé	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros mínimos	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía
Costo-efectividad	Ningún estudio incluido	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía

VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

A. Recomendación formulada por el grupo de trabajo de la ETS-EMC

En personas menores de 18 años con cáncer colorrectal izquierdo metastásico irresecable con inestabilidad microsatelital y genes RAS no mutados que son elegibles a terapia intensiva, el grupo de trabajo recomienda no usar cetuximab más FOLFOX en lugar de solo FOLFOX (**recomendación en contra de la intervención basada en la ausencia de**

evidencia sobre los beneficios y daños en la población de interés para esta ETS-EMC).

B. Justificación

El grupo de trabajo de la ETS-EMC se basó en los siguientes criterios para justificar la recomendación:

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance de los efectos no se pudo determinar	No se pudo determinar el balance de los efectos debido a la falta de evidencia que aborde específicamente la población de interés.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global de la evidencia no se pudo determinar	No se pudo determinar la certeza global de la evidencia debido a la falta de estudios que aborden específicamente la población de interés.
Tipo de desenlace evaluado	Ningún desenlace final incluido	No se contaron con desenlaces finales debido a la falta de evidencia que abordara específicamente la población de interés.
Costo-efectividad ¿La TS es costoefectiva?	Ningún estudio incluido	No se pudo determinar la costo-efectividad debido a la falta de estudios que evalúen la costo-efectividad de la intervención en la población de interés.
Recomendación en contra del uso de la TS		

VIII CONCLUSIONES

- El cetuximab es un anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico recombinante producido en una línea celular de mamíferos (Sp2/C). Su mecanismo de acción implica la unión al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibiendo competitivamente la unión entre este receptor y otros ligandos. Esta unión de cetuximab al EGFR conlleva a la inhibición del crecimiento celular y la inducción de apoptosis.
- Se desarrolló la presente ETS-EMC para emitir una recomendación respecto al uso de cetuximab más FOLFOX en comparación con solo FOLFOX como tratamiento de primera línea en personas menores de 18 años con cáncer colorrectal izquierdo metastásico irresecable con inestabilidad microsatelital y genes RAS no mutados que son elegibles a terapia intensiva bajo 10 criterios: carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables (eficacia), efectos indeseables (seguridad), certeza global de evidencia, balance de los efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios (costos) y costo-efectividad.

- El grupo de trabajo señaló que actualmente el tratamiento estándar de primera línea consiste en el uso de solo quimioterapia, por lo que se estableció que existe una alternativa de tratamiento en el PNUME (necesidad clínica cubierta).
- Debido a la ausencia de estudios que reporten los efectos deseables e indeseables en la población de interés, el grupo de trabajo consideró que no se puede determinar el balance de los efectos y la certeza global de la evidencia, lo que llevó a valorar que estos criterios son desconocidos.
- El grupo de trabajo determinó que cetuximab no constituye una TS innovadora dado a que existe incertidumbre sobre el balance de los efectos y la certeza global de la evidencia para la población de interés, y el impacto en la equidad en salud se valoró como que se desconoce debido a la falta de estudios.
- El grupo de trabajo consideró que la incorporación de cetuximab más FOLFOX produce costos extensos. 37sí mismo, no se contó con estudios que evalúen su costo-efectividad en la población de interés.
- Finalmente, en personas menores de 18 años con cáncer colorrectal izquierdo metastásico irresecable con inestabilidad microsatelital y genes RAS no mutados que son elegibles a terapia intensiva, el grupo de trabajo recomienda no usar cetuximab más FOLFOX en lugar de solo FOLFOX, basado en la ausencia de evidencia sobre los beneficios y daños en la población de interés para esta ETS-EMC.

IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC

N°	Nombres y Apellidos	Rol	Contribución
1	José Manuel MONTES ALVIS	Médico Cirujano	Búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia. Guía y brinda soporte para la realización de los marcos de la evaluación multicriterio para la formulación de la recomendación. Redacción del informe de la ETS-EMC.
2	Stefany María HUAMÁN CAMACHO	Economista, responsable del estudio de costos	Responsable de la elaboración del estudio de costos de la enfermedad.
3	Sergio André GOICOCHEA LUGO	Médico Cirujano	Soporte metodológico durante el desarrollo de la ETS-EMC hasta la formulación de la recomendación.
4	Fanny TARRILLO LEIVA	Médica Oncóloga	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
5	Virgilio FAILOC ROJAS	Médico Cirujano	Participación en la determinación de los umbrales clínicos. Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
6	Luis CHAVEZ GRANADOS	Economista	Participación en la determinación de los umbrales clínicos.

			Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
7	Arturo VEGA RENGIFO	Químico Farmacéutico	Participación en la determinación de los umbrales clínicos. Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
8	Cristopher DÁVILA ESPINOZA	Químico Farmacéutico	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
9	Ricardo Jhon ESPINOZA LIPA	Médico Cirujano	Participación en la determinación de los umbrales clínicos. Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
10	Milagros Rosmery ZAPATA SEQUEIROS	Médica Gestora	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
11	Ligia Estefanía RÍOS LÓPEZ	Médica Oncóloga	Participación en el ajuste de la pregunta PICO y graduación de desenlaces. Participación en la determinación de los umbrales clínicos.
12	Edgardo Octaviano SALINAS ALVA	Médico Oncólogo	Participación en el ajuste de la pregunta PICO y graduación de desenlaces.

X DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

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

XI FINANCIAMIENTO

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

XII REFERENCIAS

1. Hossain MS, Karuniawati H, Jairoun AA, Urbi Z, Ooi J, John A, et al. Colorectal Cancer: A Review of Carcinogenesis, Global Epidemiology, Current Challenges, Risk Factors, Preventive and Treatment Strategies. *Cancers (Basel)*. 2022 Mar 29;14(7):1732. doi: <https://www.doi.org/10.3390/cancers14071732>.
2. Spaander MCW, Zauber AG, Syngal S, Blaser MJ, Sung JJ, You YN, et al. Young-onset colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2023 Apr 27;9(1):21. doi: <https://www.doi.org/10.1038/s41572-023-00432-7>.
3. Wang C, Zhang H, Liu Y, Wang Y, Hu H, Wang G. Molecular subtyping in colorectal cancer: A bridge to personalized therapy (Review). *Oncol Lett*. 2023 Apr 18;25(6):230. doi: <https://www.doi.org/10.3892/ol.2023.13816>.
4. Li K, Luo H, Huang L, Luo H, Zhu X. Microsatellite instability: a review of what the oncologist should know. *Cancer Cell Int*. 2020 Jan 13;20:16. doi: <https://www.doi.org/10.1186/s12935-019-1091-8>.
5. da Costa Vieira RA, Tramonte MS, Lopes LF. Colorectal carcinoma in the first decade of life: a systematic review. *Int J Colorectal Dis*. 2015 Aug;30(8):1001-6. doi: <https://www.doi.org/10.1007/s00384-015-2202-1>. Epub 2015 Apr 28.

6. Surveillance Research Program, National Cancer Institute: SEER*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics. Bethesda, MD: National Cancer Institute. <https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html>.
7. Mathey MD, Pennella CL, Zubizarreta P. Colorectal carcinoma in children and adolescents. Arch Argent Pediatr. 2021 Oct;119(5):e487-e498. English, Spanish. doi: <https://www.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e487>.
8. Ferrari A, Casanova M, Massimino M, Sultan I. Peculiar features and tailored management of adult cancers occurring in pediatric age. Expert Rev Anticancer Ther. 2010 Nov;10(11):1837-51. doi: <https://www.doi.org/10.1586/era.10.105>.
9. Collinson K, Murray MJ, Orsi NM, Cummings M, Shipley J, Joffe JK, et al. Age-related biological features of germ cell tumors. Genes Chromosomes Cancer. 2014 Mar;53(3):215-27. doi: <https://www.doi.org/10.1002/gcc.22131>. Epub 2013 Dec 5.
10. Polat E, Bayrak NA, Tutar E, Celikel C, Tokuc G, Ertem D. Colorectal Carcinoma in Childhood. JPGN Rep. 2020 Dec 17;2(1):e039. doi: <https://www.doi.org/10.1097/PG9.000000000000039>.
11. NCCN Guidelines®. Colon Cancer NCCN Evidence Blocks™ Version 1.2024 — January 29, 2024. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon_blocks.pdf.
12. ESMO Guidelines Committee. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Disponible en: <https://www.doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.003>.
13. Blanke CD, Bot BM, Thomas DM, Bleyer A, Kohne CH, Seymour MT, et al. Impact of young age on treatment efficacy and safety in advanced colorectal cancer: a pooled analysis of patients from nine first-line phase III chemotherapy trials. J Clin Oncol. 2011 Jul 10;29(20):2781-6. doi: <https://www.doi.org/10.1200/JCO.2010.33.5281>. Epub 2011 Jun 6.
14. Rastin F, Javid H, Oryani MA, Rezagholinejad N, Afshari AR, Karimi-Shahri M. Immunotherapy for colorectal cancer: Rational strategies and novel therapeutic progress. Int Immunopharmacol. 2024 Jan 5;126:111055. doi: <https://www.doi.org/10.1016/j.intimp.2023.111055>. Epub 2023 Nov 22.
15. Institute of Medicine (US) Roundtable on Research and Development of Drugs, Biologics, and Medical Devices. Rational Therapeutics for Infants and Children: Workshop Summary. Yaffe S, editor. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK225506/>
16. Chidharla A, Parsi M, Kasi A. Cetuximab. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. [citado 20 de marzo del 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459293/>.
17. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008. doi: <https://www.doi.org/10.1136/bmj.j4008>.
18. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2011 Oct 18;343:d5928. doi: <https://www.doi.org/10.1136/bmj.d5928>.
19. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. Ottawa Hospital Research Institute. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. [citado 20 de marzo del 2024]. Disponible en: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
20. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011 Apr;64(4):401-6. doi: <https://www.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.015>. Epub 2011 Jan 5.
21. Santesso N, Glenton C, Dahm P, Garner P, Akl EA, Alper B, et al. GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions. J Clin Epidemiol. 2020;119:126-35. doi: <https://www.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2019.10.014>. Epub 2019 Nov 9.

22. Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden of Disease (GBD). Global Health Data Exchange (GHDx). Seattle: IHME; 2023. [citado 20 de marzo del 2024]. Disponible en: <https://www.healthdata.org/data-visualization/gbd-results>.
23. World Health Organization. The Global Health Observatory. Geneva: WHO; 2020. [citado 20 de marzo del 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/global-health-estimates-leading-causes-of-dalys>.
24. Ministerio de Salud Pública de Perú, Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Carga de enfermedad en el Perú. Estimación de los años de vida saludables perdidos, 2019. Lima:MINSA;2023. [citado 20 de marzo del 2024]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/CargaEnfermedad/CargaEnfermedad2019.pdf>.
25. Schünemann HJ, Neumann I, Hultcrantz M, Brignardello-Petersen R, Zeng L, Murad MH, et al. GRADE guidance 35: update on rating imprecision for assessing contextualized certainty of evidence and making decisions. J Clin Epidemiol. 2022 Oct;150:225-242. doi: <https://www.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.07.015>. Epub 2022 Aug 5.

XIII ANEXOS

ANEXO 1. DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Anexo 1A. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)	
Fecha de búsqueda		20/03/2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta 20/03/2024	
Concepto	N°	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	(metastatic[TIAB] AND (colorectal[TIAB] OR colon*[TIAB])) OR mCRC[TIAB] OR MSI-H[TIAB]	39672
Intervención	2	cetuximab[TIAB] OR cetuximab[MH] OR erbitux[TIAB]	9046
Revisión sistemática	3	((meta-analysis as topic[MH] OR meta analy*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR meta-analysis[PT] OR systematic review[PT] OR systematic reviews as topic[MH] OR systematic review*[TIAB] OR systematic overview*[TIAB] OR review literature as topic[MH]) OR (cochrane[TIAB] OR embase[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psyclit[TIAB] OR psychinfo[TIAB] OR psycinfo[TIAB] OR cinahl[TIAB] OR cinhal[TIAB] OR science citation index[TIAB] OR bids[TIAB] OR cancerlit[TIAB]) OR (reference list*[TIAB] OR bibliograph*[TIAB] OR hand-search*[TIAB] OR relevant journals[TIAB] OR manual search*[TIAB]) OR ((selection criteria[TIAB] OR data extraction[TIAB]) AND review[PT])) NOT (comment[PT] OR letter[PT] OR editorial[PT] OR (animals[MH] NOT (animals[MH] AND humans[MH])))	585229
Ensayo clínico aleatorizado	4	(randomized controlled trial[PT] OR controlled clinical trial[PT] OR randomized[TIAB] OR placebo[TIAB] OR clinical trials as topic[MH:NoExp] OR randomly[TIAB] OR trial[TI]) OR random*[TIAB] NOT (animals[MH] NOT humans[MH])	1822190
Estudios observacionales	5	epidemiologic studies[MH] OR non-randomized controlled trials as topic[MH] OR (cohort[TIAB] OR longitudinal[TIAB] OR quasi-experimental[TIAB] OR controlled[TIAB] OR follow up[TIAB] OR prospective[TIAB]) AND (study[TIAB] OR studies[TIAB]) OR effic*[TIAB] OR effect*[TIAB] OR adverse[TIAB] OR assess*[TIAB] OR evaluat*[TIAB]	15582316
Diseño	6	#3 OR #4 OR #5	16057536
Final	7	#1 AND #2 AND #6	1922

Base de datos		EMBASE	
Plataforma		Embase (https://www.embase.com/)	
Fecha de búsqueda		20/03/2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta 20/03/2024	
Concepto	N°	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	colorectal:ti,ab OR 'colo\$':ti,ab	295078
	2	metasta\$:ti,ab OR metasta*:ti,ab OR 'meta stasis':ti,ab OR 'meta static':ti,ab OR malign*:ti,ab OR advanced:ti,ab	2285513
	3	#1 AND #2	121486
Intervención	4	cetuximab:ti,ab OR erbitux:ti,ab	15546
Revisión sistemática	5	('meta analysis (topic)/exp OR 'meta analysis'/exp OR ((meta NEXT/1 analy*):ab,ti) OR metaanaly*:ab,ti OR 'systematic review (topic)/exp OR 'systematic review'/exp OR ((systematic NEXT/1 review*):ab,ti) OR ((systematic NEXT/1 overview*):ab,ti) OR cancerlit:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR embase:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR cinhal:ab,ti OR 'science citation index':ab,ti OR bids:ab,ti OR ((reference NEXT/1 list*):ab,ti) OR bibliograph*:ab,ti OR 'hand search*':ab,ti OR ((manual NEXT/1 search*):ab,ti) OR 'relevant journals':ab,ti OR (('data extraction':ab,ti OR 'selection criteria':ab,ti) AND review(it)) NOT (letter(it OR editorial(it OR ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp)))	813671
Ensayo clínico aleatorizado	6	'randomized controlled trial'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp	866031
	7	random*:ab,ti OR placebo*:ab,ti OR factorial*:ab,ti OR crossover*:ab,ti OR 'cross over':ab,ti OR 'cross-over':ab,ti OR volunteer*:ab,ti OR assign*:ab,ti OR allocat*:ab,ti OR (((singl* OR doubl*) NEAR/1 blind*):ab,ti)	2866563
	8	#6 OR #7	2977534
	9	'animal'/de OR 'nonhuman'/de OR 'animal experiment'/de	8246530
	10	'human'/de	23730877
	11	#9 AND #10	2580932
	12	#9 NOT #11	5665598
Estudios observacionales	14	'epidemiologic studies'/exp OR 'non-randomized controlled trials as topic'/exp OR (cohort:ab,ti OR longitudinal:ab,ti OR 'quasi-experimental':ab,ti OR controlled:ab,ti OR 'follow up':ab,ti OR prospective:ab,ti) AND (study:ab,ti OR studies:ab,ti) OR effic*:ab,ti OR adverse:ab,ti OR assess*:ab,ti OR evaluat*:ab,ti	14111113
Diseño	15	#5 OR #13 OR #14	15033668
Final	16	#3 AND #4 AND #15 AND (([embase]/lim) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [data papers]/lim OR [review]/lim OR [preprint]/lim))	1804

Base de datos		LILACS	
Plataforma		Biblioteca Virtual en Salud (https://pesquisa.bvsalud.org/portal/)	
Fecha de búsqueda		20/03/2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta 20/03/2024	
Concepto	N°	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población e intervención	1	("metastatic colorectal cancer" OR "cancer de colon metastasico") AND (cetuximab) AND db:("LILACS")	9

Anexo 1B. Estrategias de búsqueda para identificar diferencias mínimas importantes

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		20/03/2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta 20/03/2024	
Concepto	N°	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	(metastatic[TIAB] AND (colorectal[TIAB] OR colon*[TIAB])) OR mCRC[TIAB] OR MSI-H[TIAB]	39751
Diferencia mínima importante	2	(minimal clinically important difference[MH] OR MCID[TIAB] OR MID[TIAB] OR minimal clinically important difference[TIAB] OR minimal important difference[TIAB] OR minimal clinically important change[TIAB] OR clinically important change[TIAB] OR minimal clinical important difference[TIAB] OR clinical important difference[TIAB] OR meaningful change[TIAB])	167251
Final	3	#1 AND #2	106

Anexo 1C. Estrategias de búsqueda para valores o preferencias de los pacientes

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		20/03/2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta 20/03/2024	
Concepto	N°	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población		(metastatic[TIAB] AND (colorectal[TIAB] OR colon*[TIAB])) OR mCRC[TIAB] OR MSI-H[TIAB]	39751
Valores, preferencias, medidas de utilidad	2	<p>((("Attitude to Health" [MAJR]) OR ("Patient Participation"[MAJR]) OR ("Patient Preference"[MAJR]) OR (preference*[tiab]) OR (choice[Title]) OR (choices[Title]) OR (value*[Title]) OR (health state values[tiab]) OR (valuation*[ti]) OR (expectation*[tiab]) OR (attitude*[tiab]) OR (acceptab*[tiab]) OR (knowledge[tiab]) OR (point of view[tiab]) OR (user participation[tiab]) OR (users participation[tiab]) OR (users' participation[tiab]) OR (user's participation[tiab]) OR (patient participation[tiab]) OR (patients participation[tiab]) OR (patients' participation[tiab]) OR (patient's participation[tiab]) OR (patient perspective*[tiab]) OR (patients perspective*[tiab]) OR (patients' perspective*[tiab]) OR (patient's perspective*[tiab]) OR (patients' perce*[tiab]) OR (patients' perce*[tiab]) OR (patient's perce*[tiab]) OR (health perception*[tiab]) OR (user view*[tiab]) OR (users view*[tiab]) OR (users' view*[tiab]) OR (user's view*[tiab]) OR (patient view*[tiab]) OR (patients view*[tiab]) OR (patients' view*[tiab]) OR (patient's view*[tiab]) OR (((("decision making"[Title:-1] OR "decision mak*" [Title/Abstract] OR "decisions mak*" [Title/Abstract] AND ("patient*" [Title/Abstract] OR "user*" [Title/Abstract] OR "men" [Title/Abstract] OR "women" [Title/Abstract]) OR (("discrete choice*" [Title/Abstract] OR "decision board*" [Title/Abstract] OR "decision analy*" [Title/Abstract] OR "decision-support" [Title/Abstract] OR "decision tool*" [Title/Abstract] OR "decision aid*" [Title/Abstract] OR "discrete choice*" [Title/Abstract] AND ("patient*" [Title/Abstract] OR "user*" [Title/Abstract] OR "men" [Title/Abstract] OR "women" [Title/Abstract]))) OR ("Decision Support Techniques" [MeSH Terms] OR ("health" [Title] AND "utilit*" [Title]) OR "gamble*" [Title/Abstract] OR "prospect theory" [Title/Abstract] OR "preference score" [Title/Abstract] OR "preference elicitation" [Title/Abstract] OR "health utilit*" [Title/Abstract] OR "utility value*" [Title/Abstract] OR "utility score*" [Title/Abstract] OR "utility estimate*" [Title/Abstract] OR "health state" [Title/Abstract] OR "feeling thermometer*" [Title/Abstract] OR "best worst scaling" [Title/Abstract] OR "standard gamble" [Title/Abstract] OR "time trade off" [Title/Abstract] OR "TTO" [Title/Abstract] OR "probability trade off" [Title/Abstract] OR "utility score" [Title/Abstract] OR "preference based" [Title/Abstract] OR "preference score*" [Title/Abstract] OR "multiattribute" [Title/Abstract] OR "multi attribute" [Title/Abstract] OR "euroqol 5d" [Title/Abstract] OR "EuroQol5D" [Title/Abstract] OR "EQ5D" [Title/Abstract] OR "EQ 5D" [Title/Abstract] OR "SF6D" [Title/Abstract] OR "SF 6D" [Title/Abstract] OR "HUI" [Title/Abstract] OR "15D" [Title/Abstract]))))</p>	2226236
Revisión sistemática	3	<p>((meta-analysis as topic[MH] OR meta analy*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR meta-analysis[PT] OR systematic review[PT] OR systematic reviews as topic[MH] OR systematic review*[TIAB] OR systematic overview*[TIAB] OR review literature as topic[MH]) OR (cochrane[TIAB] OR embase[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psyclit[TIAB] OR psychinfo[TIAB] OR psycinfo[TIAB] OR cinahl[TIAB] OR cinhal[TIAB] OR science citation index[TIAB] OR bids[TIAB] OR cancerlit[TIAB]) OR (reference list*[TIAB] OR bibliograph*[TIAB] OR hand-search*[TIAB] OR relevant journals[TIAB] OR manual search*[TIAB]) OR ((selection criteria[TIAB] OR data extraction[TIAB] AND review[PT])) NOT (comment[PT] OR letter[PT])</p>	587955

		OR editorial[PT] OR (animals[MH] NOT (animals[MH] AND humans[MH]))	
Final	4	#1 AND #2 AND #3	134

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		20/03/2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta 20/03/2024	
Concepto	N°	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	(metastatic[TIAB] AND (colorectal[TIAB] OR colon*[TIAB])) OR mCRC[TIAB] OR MSI-H[TIAB]	39751
Valores, preferencias	2	(((((patients value[TIAB]) OR (patient preference*[TIAB])) OR (acceptability[TIAB]))) AND (((drug[TIAB]) OR (treatment*[TIAB])) OR (intervention*[TIAB])))	38167
Final	3	#1 AND #2	51

Anexo 1D. Estrategias de búsqueda para evidencia económica

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		20/03/2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta 20/03/2024	
Concepto	N°	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	(metastatic[TIAB] AND (colorectal[TIAB] OR colon*[TIAB])) OR mCRC[TIAB] OR MSI-H[TIAB]	39751
Intervención	2	cetuximab[TIAB] OR cetuximab[MH] OR erbitux[TIAB]	9055
Costo-efectividad	3	economics[Majr:NoExp] OR "costs and cost analysis"[Majr] OR (economic[TIAB] AND model*[TIAB]) OR cost minimi*[TIAB] OR cost-utilit*[TIAB] OR health utilit*[TIAB] OR economic evaluation*[TIAB] OR economic review*[TIAB] OR cost outcome[TIAB] OR cost analys*[TIAB] OR economic analys*[TIAB] OR (budget*[TIAB] AND impact analys*[TIAB]) OR cost-effective*[TI] OR pharmaco-economic*[TI] OR pharmaco-economic*[TI] OR cost-benefit[TI] OR costs[TI] OR cost-effective*[OT] OR pharmaco-economic*[OT] OR pharmaco-economic*[OT] OR cost-benefit[OT] OR costs[OT] OR life year[TIAB] OR life years[TIAB] OR qaly*[TIAB] OR cost-benefit analys*[TIAB] OR cost-effectiveness analys*[TIAB] OR ((cost[TI] OR economic*[TI] OR cost[OT] OR economic*[OT]) AND (costs[TIAB] OR cost-effectiveness[TIAB] OR markov[TIAB]))	270038
América Latina	4	(aruba[MH] OR aruba[All Fields]) OR (argentina[MH] OR argentina[All Fields]) OR antigua and barbuda[All Fields] OR (brazil[MH] OR brazil[All Fields]) OR brasil[All Fields] OR (bolivia[MH] OR bolivia[All Fields]) OR british virgin islands[All Fields] OR (belize[MH] OR belize[All Fields]) OR (barbados[MH] OR barbados[All Fields]) OR (bahamas[MH] OR bahamas[All Fields]) OR (chile[MH] OR chile[All Fields]) OR (cuba[MH] OR cuba[All Fields]) OR costa rica[All Fields] OR (colombia[MH] OR colombia[All Fields]) OR cayman islands[All Fields] OR (curacao[MH] OR curacao[All Fields]) OR (ecuador[MH] OR ecuador[All Fields]) OR el salvador[All Fields] OR french guiana[All Fields] OR (guatemala[MH] OR guatemala[All Fields]) OR (guadeloupe[MH] OR guadeloupe[All Fields]) OR (haiti[MH] OR haiti[All Fields]) OR (guyana[MH] OR guyana[All Fields]) OR (grenada[MH] OR grenada[All Fields]) OR dominican republic[All Fields] OR republica dominicana[All Fields] OR (dominica[MH] OR dominica[All Fields]) OR (honduras[MH] OR honduras[All Fields]) OR (jamaica[MH] OR jamaica[All Fields]) OR (martinique[MH] OR martinique[All Fields]) OR (mexico[MH] OR mexico[All Fields]) OR (mexico[MH] OR mexico[All Fields]) OR (nicaragua[MH] OR nicaragua[All Fields]) OR (paraguay[MH] OR paraguay[All Fields]) OR (peru[MH] OR peru[All Fields]) OR (panama[MH] OR panama[All Fields]) OR puerto rico[All Fields] OR panama canal zone[All Fields] OR saint martin[All Fields] OR saint barthelemy[All Fields] OR saint barthelemy[All Fields] OR (suriname[MH] OR suriname[All Fields]) OR st. lucia[All Fields] OR st. kitts and nevis[All Fields] OR sint maarten[All Fields] OR st. vincent and the grenadines[All Fields] OR st. martin[All Fields] OR turks and caicos islands[All Fields] OR trinidad and tobago[All Fields] OR (uruguay[MH] OR uruguay[All Fields]) OR (venezuela[MH] OR venezuela[All Fields]) OR virgin islands[All Fields] OR ((venezuela[MH] OR venezuela[All Fields]) AND RB[All Fields]) OR latin america[All Fields] OR latin american[All Fields] OR america latina[All Fields] OR south america[MH] OR latin america[MH] OR central america[MH] OR central american[All Fields] OR south american[All Fields]	1189458
Final	5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	7

Repositorios, organismos elaboradores de evaluaciones de tecnología sanitaria

CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA EN SALUD - CETS

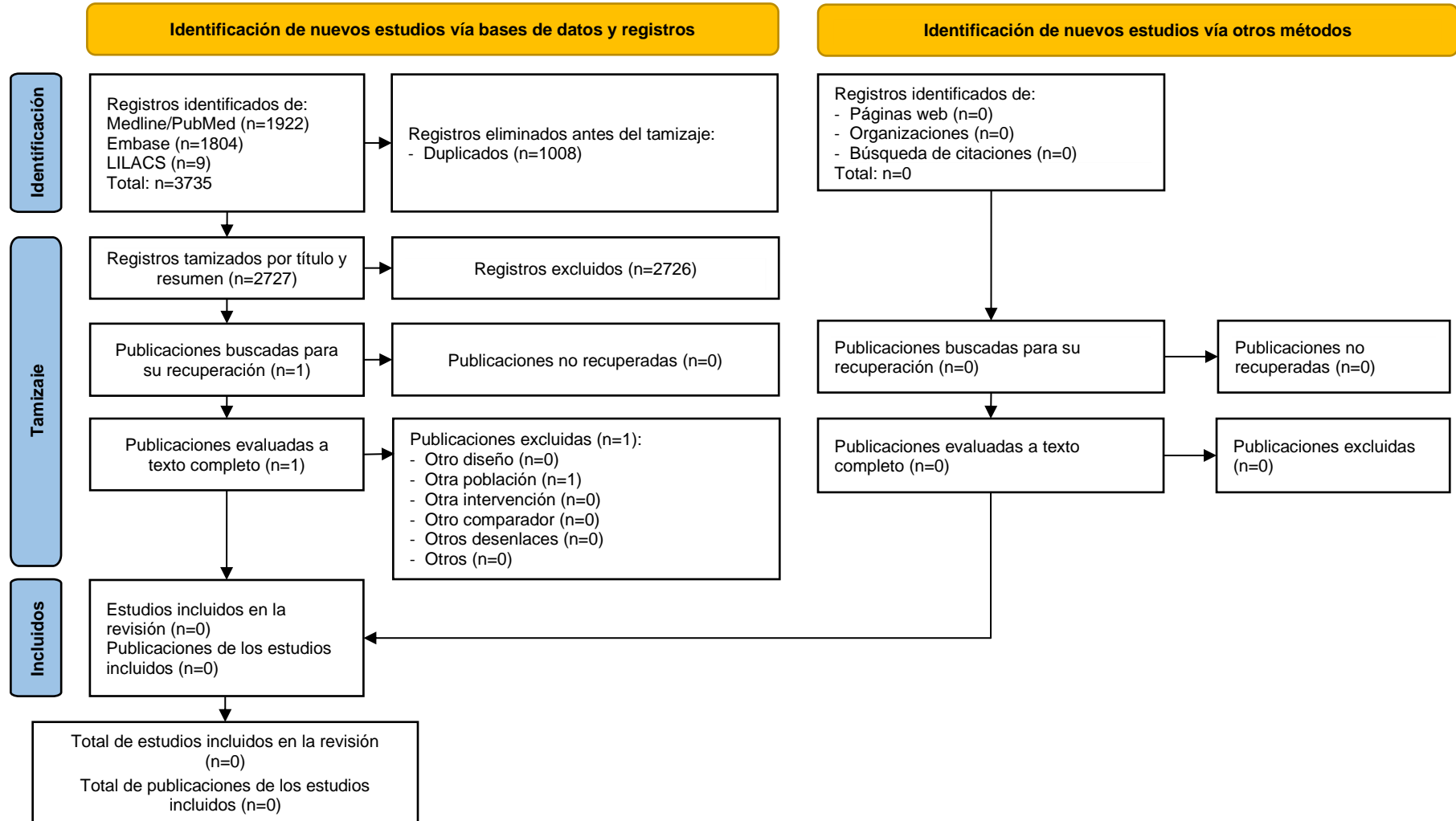
Repositorio	Link	Término de búsqueda (considerando términos indexados)	Incluido en la presente ETS*
International HTA database	https://database.inahta.org/	Búsqueda avanzada: (cetuximab) AND (metastatic colorectal cancer)	0
BRISA (Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas)	https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/	Búsqueda avanzada: (cetuximab) AND (metastatic colorectal cancer)	0
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	https://www.nice.org.uk/	(cetuximab) AND (metastatic colorectal cancer)	0
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, España	https://redets.sanidad.gob.es/productos/buscarProductos.do?metodo=buscaTipos&tipold=1	cetuximab	0
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Colombia	http://www.iets.org.co/documentos-tecnicos/	cetuximab	0
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canada	https://www.cadth.ca/	(cetuximab) AND (metastatic colorectal cancer)	0
Instituto de Efectividad Clínica Sanitaria (IECS), Argentina	https://www.iecs.org.ar/home/	cetuximab	0
Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC), Argentina	https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec/publicaciones-ets/	cetuximab	0
Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías en el Sistema Único de Salud - CONITEC	https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/recomendacoes-da-conitec/	cetuximabe	0
Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la División de Planificación Sanitaria (DIPLAS), Ministerio de Salud de Chile	https://etesa-sbe.minsal.cl/repositorio-etesa-sbe/	cetuximab	0
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	https://ietsi.essalud.gob.pe/dictamenes-evaluacion-tecnologica/	cetuximab	0
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Perú	https://repositorio-digemid.minsa.gob.pe/home/	cetuximab	0

*No se identificó ninguna evaluación económica o evaluación de tecnología sanitaria que haya realizado una evaluación económica en su desarrollo que respondiera a la pregunta PICO de interés.

		<p>"better level of education"[TIAB:~0] OR "worse level of education"[TIAB:~0] OR "less level of education"[TIAB:~0])) OR ("religion"[MH:NoExp]) OR (religi*[TIAB])) OR (((((((((((((((((((((((((((((((("social determinants of health"[MH:NoExp]) OR ("psychosocial deprivation"[MH:NoExp]) OR ("sociological factors"[MH:NoExp]) OR ("working poor"[MH:NoExp]) OR ("hierarchy, social"[MH:NoExp]) OR (disparit*[tiab])) OR (inequalit*[TIAB]) OR (inequit*[TIAB]) OR (equity[TIAB]) OR (deprivation[TIAB]) OR (gini[TIAB]) OR ("concentration index"[TIAB]) OR ("socioeconomic factors"[MH:NoExp]) OR ("social welfare"[MH:NoExp]) OR ("social class"[MH]) OR ("poverty"[MH]) OR ("income"[MH:NoExp]) OR ("social class*[TIAB]) OR ("social determinants"[TIAB]) OR ("social status"[TIAB]) OR ("social position"[TIAB]) OR ("social background"[TIAB]) OR ("social circumstance*[TIAB]) OR (socio-economic[TIAB]) OR (socioeconomic[TIAB]) OR (sociodemographic[TIAB]) OR (socio-demographic[TIAB]) OR (SES[TIAB]) OR (disadvantaged[TIAB]) OR (impoverished[TIAB]) OR (poverty[TIAB]) OR ("economic level"[TIAB]) OR ("assets index"[TIAB]) OR (income*[TIAB])) OR (((((((((((((((((((((((((((((((("social stigma"[MH:NoExp]) OR ("social capital"[MH:NoExp]) OR ("social control, informal"[MH:NoExp]) OR ("social support"[MH]) OR ("social environment"[MH]) OR ("trust"[MH:NoExp]) OR ("social conditions"[MH:NoExp]) OR ("social isolation"[MH:NoExp]) OR ("social marginalization"[MH:NoExp]) OR ("anomie"[MH:NoExp]) OR ("social participation"[MH:NoExp]) OR ("social exclusion"[TIAB]) OR ("social capital"[TIAB:~0] OR "social cohesion"[TIAB:~0] OR "social cohesiveness"[TIAB:~0] OR "social cohesive"[TIAB:~0] OR "social organization"[TIAB:~0] OR "social organism"[TIAB:~0] OR "social organizational"[TIAB:~0] OR "social organized"[TIAB:~0] OR "social organisation"[TIAB:~0] OR "social organisational"[TIAB:~0] OR "social organised"[TIAB:~0])) OR ("community cohesion"[TIAB:~3] OR "community cohesiveness"[TIAB:~3] OR "community cohesive"[TIAB:~3] OR "community participation"[TIAB:~3] OR "community participative"[TIAB:~3] "community participant"[TIAB:~3] OR "community participants"[TIAB:~3] OR "community participatory"[TIAB:~3]) OR (((("neighborhood cohesion"[TIAB:~0]) OR ("neighborhood cohesiveness"[TIAB:~0]) OR ("neighborhood cohesive"[TIAB:~0])) OR ("social relationships"[TIAB]) OR ("social network*[TIAB]) OR ("collective efficacy"[TIAB]) OR ("civil society"[TIAB]) OR ("informal social control"[TIAB]) OR ("neighborhood disorder"[TIAB] OR "neighbourhood disorder"[TIAB]) OR ("social disorganization"[TIAB] OR "social disorganisation"[TIAB]) OR (anomie[TIAB]) OR ("social support"[TIAB]) OR ("social participation"[TIAB]) OR (trust[TIAB]) OR ("emotional support"[TIAB]) OR ("psychosocial support"[TIAB]) OR ("community capital"[TIAB]) OR ("social influence"[TIAB]) OR ((social context*[TIAB] OR social-context*[TIAB])) OR (((((((("health status disparities"[MH:NoExp]) OR ("health services accessibility"[MH:NoExp]) OR ("health equity"[MH:NoExp]) OR ("healthcare disparit*[TIAB] OR "health-care disparit*[TIAB]) OR ("health status disparit*[TIAB]) OR ("health disparit*[TIAB]) OR ("health inequalit*[TIAB]) OR ("health inequit*[TIAB]) OR ("medically underserved"[TIAB]))</p>	
<p>América Latina y el Caribe</p>	<p>4</p>	<p>(aruba[MH] OR aruba[All Fields]) OR (argentina[MH] OR argentina[All Fields]) OR antigua and barbuda[All Fields] OR (brazil[MH] OR brazil[All Fields]) OR brasil[All Fields] OR (bolivia[MH] OR bolivia[All Fields]) OR british virgin islands[All Fields] OR (belize[MH] OR belize[All Fields]) OR (barbados[MH] OR barbados[All Fields]) OR (bahamas[MH] OR bahamas[All Fields]) OR (chile[MH] OR chile[All Fields]) OR (cuba[MH] OR cuba[All Fields]) OR costa rica[All Fields] OR (colombia[MH] OR colombia[All Fields]) OR cayman islands[All Fields] OR (curacao[MH] OR curacao[All Fields]) OR (ecuador[MH] OR ecuador[All Fields]) OR el salvador[All Fields] OR french guiana[All Fields] OR (guatemala[MH] OR guatemala[All Fields]) OR (guadeloupe[MH] OR guadeloupe[All Fields]) OR (haiti[MH] OR haiti[All Fields]) OR (guyana[MH] OR guyana[All Fields]) OR</p>	<p>1189458</p>

		(grenada[MH] OR grenada[All Fields]) OR dominican republic[All Fields] OR republica dominicana[All Fields] OR (dominica[MH] OR dominica[All Fields]) OR (honduras[MH] OR honduras[All Fields]) OR (jamaica[MH] OR jamaica[All Fields]) OR (martinique[MH] OR martinique[All Fields]) OR (mexico[MH] OR mexico[All Fields]) OR (mexico[MH] OR mexico[All Fields]) OR (nicaragua[MH] OR nicaragua[All Fields]) OR (paraguay[MH] OR paraguay[All Fields]) OR (peru[MH] OR peru[All Fields]) OR (panama[MH] OR panama[All Fields]) OR puerto rico[All Fields] OR panama canal zone[All Fields] OR saint martin[All Fields] OR saint barthelemy[All Fields] OR saint barthelemy[All Fields] OR (suriname[MH] OR suriname[All Fields]) OR st. lucia[All Fields] OR st. kitts and nevis[All Fields] OR sint maarten[All Fields] OR st. vincent and the grenadines[All Fields] OR st. martin[All Fields] OR turks and caicos islands[All Fields] OR trinidad and tobago[All Fields] OR (uruguay[MH] OR uruguay[All Fields]) OR (venezuela[MH] OR venezuela[All Fields]) OR virgin islands[All Fields] OR ((venezuela[MH] OR venezuela[All Fields]) AND RB[All Fields]) OR latin america[All Fields] OR latin american[All Fields] OR america latina[All Fields] OR south america[MH] OR latin america[MH] OR central america[MH] OR central american[All Fields] OR south american[All Fields]	
Final	5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	0

ANEXO 2. FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE LA EVIDENCIA PARA EFICACIA Y SEGURIDAD

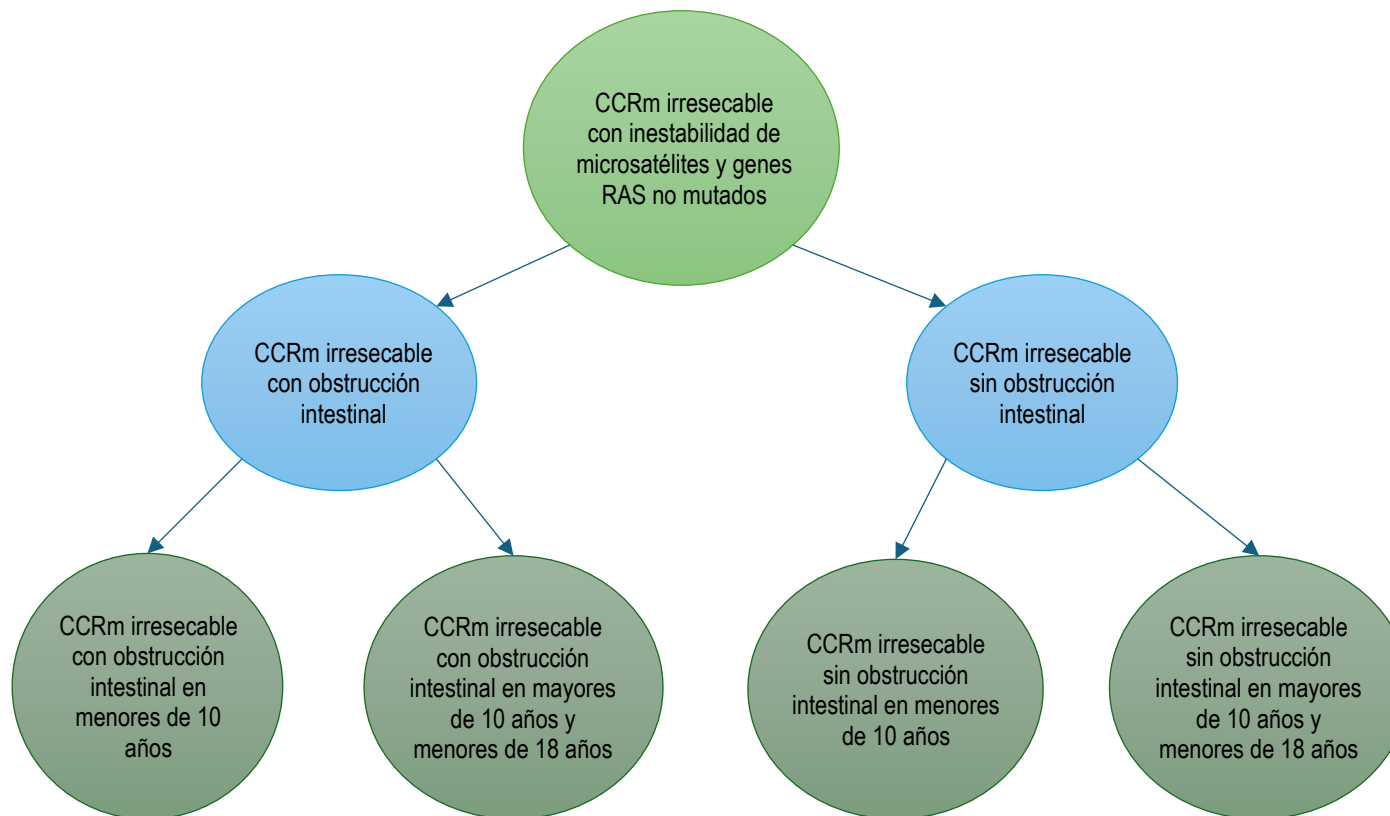


ANEXO 3. MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

N°	Artículo excluido	Motivo de exclusión
1	<p>Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, de Braud F, Schuch G, Zobel A, Celik I, Schlichting M, Koralewski P. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. Ann Oncol. 2011 Jul;22(7):1535-1546. doi: https://www.doi.org/10.1093/annonc/mdq632. Epub 2011 Jan 12.</p>	<p>El estudio OPUS de Bokemeyer et al. (2011) fue excluido debido a que la población estudiada estaba compuesta exclusivamente por adultos, con una mediana de edad en un rango de 60 a 62 años. Ello resalta la necesidad imperativa de diseñar estudios que incluyan a la población pediátrica en los ensayos clínicos de tratamientos para el cáncer colorrectal metastásico (CCRM). La ausencia de datos relevantes para los pacientes pediátricos en los estudios subraya una brecha significativa en nuestro conocimiento y en la capacidad para generalizar los resultados de los ensayos clínicos en esta población vulnerable.</p>

ANEXO 4. ESTUDIO DE COSTOS DE ENFERMEDAD (COI)

Anexo 4A. Variantes clínicas de la PICO



Anexo 4B. Costos totales por variante clínica

Esquema: Cetuximab más FOLFOX

PATOLOGIA					
Cáncer colorrectal metastásico irresecable - presenta obstrucción intestinal en pacientes con edades entre 10 a 18 años					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	N°	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
1120000	CONSULTA AMBULATORIA INMEDIATA	13	100%	47.00	611.00
12020100	ANÁLISIS HEMATOLÓGICO	13	100%	15.00	195.00
84520	UREA	13	100%	10.00	130.00
82565	CREATININA	13	100%	8.00	104.00
82040	ALBUMINA	13	100%	8.00	104.00
82247	BILIRRUBINAS TOTAL Y FRACCIONADA	13	100%	13.00	169.00
82248	BILIRRUBINA TOTAL Y FRACCIONADA	13	100%	8.00	104.00
84075	FOSFATASA ALCALINA	13	100%	8.00	104.00
84155	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	13	100%	10.00	130.00
84460	TRANSAMINASAS TGP	13	100%	10.00	130.00
84450	TRANSAMINASAS TGO	13	100%	10.00	130.00
83615	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	13	100%	11.00	143.00



82378	ANTIGENO CARCINOEMBRIONARIO (CEA)	13	100%	80.00	1,040.00
12010110	INMUNOHISTOQUIMICA	1	100%	135.00	135.00
81275	MUTACION DEL GEN KRAS (CODONES 12, 13, 61) POR PCR EN TIEMPO REAL IVD	1	100%	2327.00	2,327.00
14080200	TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA CON CONTRASTE (ABDOMEN)	4	100%	447.00	1,788.00
14080200	TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA CON CONTRASTE (TÓRAX)	4	100%	447.00	1,788.00
14080200	TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA CON CONTRASTE (PELVIS)	4	100%	447.00	1,788.00
45378	COLONOSCOPIA DIAGNOSTICA, FLEXIBLE	3	100%	77.00	231.00
88366	ESTUDIO BIOPSIA QUIRÚRGICA	3	100%	86.00	258.00
02010000	PACIENTE DÍA EN HOSPITALIZACIÓN	24	100%	512.00	12,288.00
96410	ADMINISTRACIÓN DE QUIMIOTERAPIA INTRAVENOSA EN INFUSION	12	100%	31.00	372.00
90781	INFUSIÓN INTRAVENOSA DE TERAPIA DE MÁS DE 2 HORAS	12	100%	46.00	552.00
93542	MANTENIMIENTO DE CATÉTER	12	100%	15.00	180.00
36489	COLOCACIÓN DE CATÉTER	1	100%	110.00	110.00
93000	ELECTROCARDIOGRAMA	1	100%	30.00	30.00
44141	COLECTOMÍA PARCIAL CON CECOSTOMIA O COLOSTOMIA CON EXTERIORIZACIÓN A LA PIEL	1	100%	339.00	339.00
02010000	PACIENTE DÍA EN HOSPITALIZACIÓN	3	100%	512.00	1,536.00
43646	BIOPSIA DE ESTÓMAGO POR LAPAROSCOPIA	1	5%	84.00	4.20
94650	OXIGENOTERAPIA, SESION EN EMERGENCIA	7	25%	8.00	14.00

992025	CONSULTA EXTERNA DERMATOLOGIA				2	80%	15.00	24.00
Subtotal								26,858.20
Medicamentos								
Código SIMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
25459	Cetuximab	5mg/mL	INY	20mL	102	100%	1008.00	102,816.00
05214	Oxaliplatino	100mg	INY		14	100%	46.90	652.85
03677	Folinato cálcico / Leucovorina	50mg	INY		132	100%	9.00	1,183.68
03622	Fluorouracilo	50mg/mL	INY	10mL	92	100%	9.00	828.58
04901	Morfina	20mg	INY	1mL	2	25%	1.63	0.61
03018	Doxiciclina	100mg	TAB		21	5%	0.01	0.01
03570	Filgrastim	300 Ug/ 1mL	INY	1 mL	3	30%	7.00	6.30
04478	Loperamida	2mg	TAB		42	11%	0.10	0.46
05161	Ondansetron	8mg	TAB		6	11%	0.08	0.05
02188	Clorhexidina	4g/100mL	SOL	120mL	3.75	10%	0.45	0.17
01841	Ciprofloxacino (solución oftálmica)	3mg/mL	SOL	5mL	1	5%	1.00	0.05
Subtotal								105,488.76
Insumos								
Código SIMED	Denominación				N°	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado

020100497	CATÉTER IMPLANTABLE CON PORT PEDIÁTRICO	1	100%	878.70	878.70
	AGUJA PARA CATÉTER PORTABLE 20G x 3/4	12	100%	17.08	204.96
Subtotal					1,083.66
Total					133,430.62

PATOLOGIA					
Cáncer colorrectal metastásico irresecable - sin obstrucción intestinal en pacientes menores de 10 años					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	N°	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
1120000	CONSULTA AMBULATORIA INMEDIATA	13	100%	47.00	611.00
12020100	ANÁLISIS HEMATOLÓGICO	13	100%	15.00	195.00
84520	UREA	13	100%	10.00	130.00
82565	CREATININA	13	100%	8.00	104.00
82040	ALBUMINA	13	100%	8.00	104.00
82247	BILIRRUBINAS TOTAL Y FRACCIONADA	13	100%	13.00	169.00
82248	BILIRRUBINA TOTAL Y FRACCIONADA	13	100%	8.00	104.00
84075	FOSFATASA ALCALINA	13	100%	8.00	104.00
84155	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	13	100%	10.00	130.00
84460	TRANSAMINASAS TGP	13	100%	10.00	130.00
84450	TRANSAMINASAS TGO	13	100%	10.00	130.00
83615	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	13	100%	11.00	143.00
82378	ANTIGENO CARCINOEMBRIONARIO (CEA)	13	100%	80.00	1,040.00
12010110	INMUNOHISTOQUIMICA	1	100%	135.00	135.00
81275	MUTACION DEL GEN KRAS (CODONES 12, 13, 61) POR PCR EN TIEMPO REAL IVD	1	100%	2327.00	2,327.00
14080200	TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA CON CONTRASTE (ABDOMEN)	4	100%	447.00	1,788.00
14080200	TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA CON CONTRASTE (TÓRAX)	4	100%	447.00	1,788.00
14080200	TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA CON CONTRASTE (PELVIS)	4	100%	447.00	1,788.00
45378	COLONOSCOPIA DIAGNOSTICA, FLEXIBLE	3	100%	77.00	231.00
88366	ESTUDIO BIOPSIA QUIRÚRGICA	3	100%	86.00	258.00
02010000	PACIENTE DÍA EN HOSPITALIZACIÓN	24	100%	512.00	12,288.00
96410	ADMINISTRACIÓN DE QUIMIOTERAPIA INTRAVENOSA EN INFUSION	12	100%	31.00	372.00
90781	INFUSIÓN INTRAVENOSA DE TERAPIA DE MÁS DE 2 HORAS	12	100%	46.00	552.00
93542	MANTENIMIENTO DE CATÉTER	12	100%	15.00	180.00

36489	COLOCACIÓN DE CATÉTER				1	100%	110.00	110.00
43646	BIOPSIA DE ESTÓMAGO POR LAPAROSCOPIA				1	5%	84.00	4.20
94650	OXIGENOTERAPIA, SESION EN EMERGENCIA				7	25%	8.00	14.00
992025	CONSULTA EXTERNA DERMATOLOGIA				2	80%	15.00	24.00
Subtotal								24,953.20
Medicamentos								
Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
25459	Cetuximab	5mg/mL	INY	20mL	77	100%	1008.00	77,616.00
05214	Oxaliplatino	100mg	INY		10	100%	46.90	487.95
03677	Folinato cálcico / Leucovorina	50mg	INY		98	100%	9.00	881.28
03622	Fluorouracilo	50mg/mL	INY	10mL	69	100%	9.00	616.86
04901	Morfina	20mg	INY	1mL	2	25%	1.63	0.61
03018	Doxiciclina	100mg	TAB		21	5%	0.01	0.01
03570	Filgrastim	300 Ug/ 1mL	INY	1 mL	3	30%	7.00	6.30
04478	Loperamida	2mg	TAB		42	11%	0.10	0.46
05161	Ondansetron	8mg	TAB		6	11%	0.08	0.05
02188	Clorhexidina	4g/100mL	SOL	120mL	3.75	10%	0.45	0.17
01841	Ciprofloxacino (solución oftálmica)	3mg/mL	SOL	5mL	1	5%	1.00	0.05
Subtotal								79,609.74
Insumos								
Código SISMED	Denominación				N°	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
020100497	CATÉTER IMPLANTABLE CON PORT PEDIÁTRICO				1	100%	878.70	878.70
	AGUJA PARA CATÉTER PORTABLE 20G x 3/4				12	100%	17.08	204.96
Subtotal								1,083.66
Total								105,646.60

PATOLOGIA					
Cáncer colorrectal metastásico irresecable - sin obstrucción intestinal en pacientes con edades entre 10 a 18 años					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	N°	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
1120000	CONSULTA AMBULATORIA INMEDIATA	13	100%	47.00	611.00
12020100	ANÁLISIS HEMATOLÓGICO	13	100%	15.00	195.00
84520	UREA	13	100%	10.00	130.00
82565	CREATININA	13	100%	8.00	104.00
82040	ALBUMINA	13	100%	8.00	104.00
82247	BILIRRUBINAS TOTAL Y FRACCIONADA	13	100%	13.00	169.00
82248	BILIRRUBINA TOTAL Y FRACCIONADA	13	100%	8.00	104.00
84075	FOSFATASA ALCALINA	13	100%	8.00	104.00
84155	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	13	100%	10.00	130.00
84460	TRANSAMINASAS TGP	13	100%	10.00	130.00
84450	TRANSAMINASAS TGO	13	100%	10.00	130.00
83615	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	13	100%	11.00	143.00
82378	ANTIGENO CARCINOEMBRIONARIO (CEA)	13	100%	80.00	1,040.00
12010110	INMUNOHISTOQUIMICA	1	100%	135.00	135.00

81275	MUTACION DEL GEN KRAS (CODONES 12, 13, 61) POR PCR EN TIEMPO REAL IVD	1	100%	2327.00	2,327.00			
14080200	TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA CON CONTRASTE (ABDOMEN)	4	100%	447.00	1,788.00			
14080200	TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA CON CONTRASTE (TÓRAX)	4	100%	447.00	1,788.00			
14080200	TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA CON CONTRASTE (PELVIS)	4	100%	447.00	1,788.00			
45378	COLONOSCOPIA DIAGNOSTICA, FLEXIBLE	3	100%	77.00	231.00			
88366	ESTUDIO BIOPSIA QUIRÚRGICA	3	100%	86.00	258.00			
02010000	PACIENTE DÍA EN HOSPITALIZACIÓN	24	100%	512.00	12,288.00			
96410	ADMINISTRACIÓN DE QUIMIOTERAPIA INTRAVENOSA EN INFUSION	12	100%	31.00	372.00			
90781	INFUSIÓN INTRAVENOSA DE TERAPIA DE MÁS DE 2 HORAS	12	100%	46.00	552.00			
93542	MANTENIMIENTO DE CATÉTER	12	100%	15.00	180.00			
36489	COLOCACIÓN DE CATÉTER	1	100%	110.00	110.00			
43646	BIOPSIA DE ESTÓMAGO POR LAPAROSCOPIA	1	5%	84.00	4.20			
94650	OXIGENOTERAPIA, SESION EN EMERGENCIA	7	25%	8.00	14.00			
992025	CONSULTA EXTERNA DERMATOLOGIA	2	80%	15.00	24.00			
Subtotal					24,953.20			
Medicamentos								
Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
25459	Cetuximab	5mg/mL	INY	20mL	102	100%	1008.00	102,816.00

05214	Oxaliplatino	100mg	INY		14	100%	46.90	652.85
03677	Folinato cálcico / Leucovorina	50mg	INY		132	100%	9.00	1,183.68
03622	Fluorouracilo	50mg/mL	INY	10mL	92	100%	9.00	828.58
04901	Morfina	20mg	INY	1mL	2	25%	1.63	0.61
03018	Doxiciclina	100mg	TAB		21	5%	0.01	0.01
03570	Filgrastim	300 Ug/ 1mL	INY	1 mL	3	30%	7.00	6.30
04478	Loperamida	2mg	TAB		42	11%	0.10	0.46
05161	Ondansetron	8mg	TAB		6	11%	0.08	0.05
02188	Clorhexidina	4g/100mL	SOL	120mL	3.75	10%	0.45	0.17
01841	Ciprofloxacino (solución oftálmica)	3mg/mL	SOL	5mL	1	5%	1.00	0.05
Subtotal								105,488.76
Insumos								
Código SIMED	Denominación				N°	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
020100497	CATÉTER IMPLANTABLE CON PORT PEDIÁTRICO				1	100%	878.70	878.70
	AGUJA PARA CATÉTER PORTABLE 20G x 3/4				12	100%	17.08	204.96
Subtotal								1,083.66
Total								131,525.62

PATOLOGIA					
Cáncer colorrectal metastásico irresecable - presenta obstrucción intestinal en pacientes menores de 10 años					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	N°	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
1120000	CONSULTA AMBULATORIA INMEDIATA	13	100%	47.00	611.00
12020100	ANÁLISIS HEMATOLÓGICO	13	100%	15.00	195.00
84520	UREA	13	100%	10.00	130.00
82565	CREATININA	13	100%	8.00	104.00
82040	ALBUMINA	13	100%	8.00	104.00
82247	BILIRRUBINAS TOTAL Y FRACCIONADA	13	100%	13.00	169.00
82248	BILIRRUBINA TOTAL Y FRACCIONADA	13	100%	8.00	104.00
84075	FOSFATASA ALCALINA	13	100%	8.00	104.00
84155	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	13	100%	10.00	130.00
84460	TRANSAMINASAS TGP	13	100%	10.00	130.00
84450	TRANSAMINASAS TGO	13	100%	10.00	130.00
83615	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	13	100%	11.00	143.00
82378	ANTIGENO CARCINOEMBRIONARIO (CEA)	13	100%	80.00	1,040.00
12010110	INMUNOHISTOQUIMICA	1	100%	135.00	135.00
81275	MUTACION DEL GEN KRAS (CODONES 12, 13, 61) POR PCR EN TIEMPO REAL IVD	1	100%	2327.00	2,327.00
14080200	TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA CON CONTRASTE (ABDOMEN)	4	100%	447.00	1,788.00
14080200	TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA CON CONTRASTE (TÓRAX)	4	100%	447.00	1,788.00
14080200	TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA CON CONTRASTE (PELVIS)	4	100%	447.00	1,788.00
45378	COLONOSCOPIA DIAGNOSTICA, FLEXIBLE	3	100%	77.00	231.00
88366	ESTUDIO BIOPSIA QUIRÚRGICA	3	100%	86.00	258.00
02010000	PACIENTE DÍA EN HOSPITALIZACIÓN	24	100%	512.00	12,288.00
96410	ADMINISTRACIÓN DE QUIMIOTERAPIA INTRAVENOSA EN INFUSION	12	100%	31.00	372.00
90781	INFUSIÓN INTRAVENOSA DE TERAPIA DE MÁS DE 2 HORAS	12	100%	46.00	552.00
93542	MANTENIMIENTO DE CATÉTER	12	100%	15.00	180.00

36489	COLOCACIÓN DE CATÉTER				1	100%	110.00	110.00
93000	ELECTROCARDIOGRAMA				1	100%	30.00	30.00
44141	COLECTOMÍA PARCIAL CON CECOSTOMIA O COLOSTOMIA CON EXTERIORIZACIÓN A LA PIEL				1	100%	339.00	339.00
02010000	PACIENTE DÍA EN HOSPITALIZACIÓN				3	100%	512.00	1,536.00
43646	BIOPSIA DE ESTÓMAGO POR LAPAROSCOPIA				1	5%	84.00	4.20
94650	OXIGENOTERAPIA, SESION EN EMERGENCIA				7	25%	8.00	14.00
992025	CONSULTA EXTERNA DERMATOLOGIA				2	80%	15.00	24.00
Subtotal								26,858.20
Medicamentos								
Código SIMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
25459	Cetuximab	5mg/mL	INY	20mL	77	100%	1008.00	77,616.00
05214	Oxaliplatino	100mg	INY		10	100%	46.90	487.95
03677	Folinato cálcico / Leucovorina	50mg	INY		98	100%	9.00	881.28
03622	Fluorouracilo	50mg/mL	INY	10mL	69	100%	9.00	616.86
04901	Morfina	20mg	INY	1mL	2	25%	1.63	0.61
03018	Doxiciclina	100mg	TAB		21	5%	0.01	0.01
03570	Filgrastim	300 Ug/ 1mL	INY	1 mL	3	30%	7.00	6.30
04478	Loperamida	2mg	TAB		42	11%	0.10	0.46
05161	Ondansetron	8mg	TAB		6	11%	0.08	0.05
02188	Clorhexidina	4g/100mL	SOL	120mL	3.75	10%	0.45	0.17
01841	Ciprofloxacino (solución oftálmica)	3mg/mL	SOL	5mL	1	5%	1.00	0.05
Subtotal								79,609.74
Insumos								
Código SIMED	Denominación				N°	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
020100497	CATÉTER IMPLANTABLE CON PORT PEDIÁTRICO				1	100%	878.70	878.70
	AGUJA PARA CATÉTER PORTABLE 20G x 3/4				12	100%	17.08	204.96
Subtotal								1,083.66
Total								107,551.60

Esquema: FOLFOX

PATOLOGIA					
Cáncer colorrectal metastásico irreseccable - presenta obstrucción intestinal en pacientes menores de 10 años					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	N°	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
1120000	CONSULTA AMBULATORIA INMEDIATA	13	100%	47.00	611.00
12020100	ANÁLISIS HEMATOLÓGICO	13	100%	15.00	195.00
84520	UREA	13	100%	10.00	130.00
82565	CREATININA	13	100%	8.00	104.00
82040	ALBUMINA	13	100%	8.00	104.00
82247	BILIRRUBINAS TOTAL Y FRACCIONADA	13	100%	13.00	169.00
82248	BILIRRUBINA TOTAL Y FRACCIONADA	13	100%	8.00	104.00
84075	FOSFATASA ALCALINA	13	100%	8.00	104.00
84155	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	13	100%	10.00	130.00
84460	TRANSAMINASAS TGP	13	100%	10.00	130.00
84450	TRANSAMINASAS TGO	13	100%	10.00	130.00
83615	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	13	100%	11.00	143.00
82378	ANTIGENO CARCINOEMBRIONARIO (CEA)	13	100%	80.00	1,040.00

12010110	INMUNOHISTOQUIMICA	1	100%	135.00	135.00
81275	MUTACION DEL GEN KRAS (CODONES 12, 13, 61) POR PCR EN TIEMPO REAL IVD	1	100%	2327.00	2,327.00
14080200	TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA CON CONTRASTE (ABDOMEN)	4	100%	447.00	1,788.00
14080200	TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA CON CONTRASTE (TÓRAX)	4	100%	447.00	1,788.00
14080200	TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA CON CONTRASTE (PELVIS)	4	100%	447.00	1,788.00
45378	COLONOSCOPIA DIAGNOSTICA, FLEXIBLE	3	100%	77.00	231.00
88366	ESTUDIO BIOPSIA QUIRÚRGICA	3	100%	86.00	258.00
02010000	PACIENTE DÍA EN HOSPITALIZACIÓN	24	100%	512.00	12,288.00
96410	ADMINISTRACIÓN DE QUIMIOTERAPIA INTRAVENOSA EN INFUSION	12	100%	31.00	372.00
90781	INFUSIÓN INTRAVENOSA DE TERAPIA DE MÁS DE 2 HORAS	12	100%	46.00	552.00
93542	MANTENIMIENTO DE CATÉTER	12	100%	15.00	180.00
36489	COLOCACIÓN DE CATÉTER	1	100%	110.00	110.00
93000	ELECTROCARDIOGRAMA	1	100%	30.00	30.00
44141	COLECTOMÍA PARCIAL CON CECOSTOMIA O COLOSTOMIA CON EXTERIORIZACIÓN A LA PIEL	1	100%	339.00	339.00
02010000	PACIENTE DÍA EN HOSPITALIZACIÓN	3	100%	512.00	1,536.00
43646	BIOPSIA DE ESTÓMAGO POR LAPAROSCOPIA	1	5%	84.00	4.20
Subtotal					26,820.20

Medicamentos

Código SIMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
05214	Oxaliplatino	100mg	INY		10	100%	46.90	487.95
03677	Folinato cálcico / Leucovorina	50mg	INY		98	100%	9.00	881.28
03622	Fluorouracilo	50mg/mL	INY	10mL	69	100%	9.00	616.86



03570	Filgrastim	300 Ug/ 1mL	INY	1 mL	3	10%	7.00	2.10
04478	Loperamida	2mg	TAB		42	60%	0.10	2.52
05161	Ondansetron	8mg	TAB		6	60%	0.08	0.29
02188	Clorhexidina	4g/100mL	SOL	120mL	3.75	2%	0.45	0.03
Subtotal								1,991.03
Insumos								
Código SISMED	Denominación				N°	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
020100497	CATÉTER IMPLANTABLE CON PORT PEDIÁTRICO				1	100%	878.70	878.70
	AGUJA PARA CATÉTER PORTABLE 20G x 3/4				12	100%	17.08	204.96
Subtotal								1,083.66
Total								29,894.89

PATOLOGIA					
Cáncer colorrectal metastásico irresecable - sin obstrucción intestinal en pacientes menores de 10 años					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	N°	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
1120000	CONSULTA AMBULATORIA INMEDIATA	13	100%	47.00	611.00
12020100	ANÁLISIS HEMATOLÓGICO	13	100%	15.00	195.00
84520	UREA	13	100%	10.00	130.00
82565	CREATININA	13	100%	8.00	104.00
82040	ALBUMINA	13	100%	8.00	104.00
82247	BILIRRUBINAS TOTAL Y FRACCIONADA	13	100%	13.00	169.00
82248	BILIRRUBINA TOTAL Y FRACCIONADA	13	100%	8.00	104.00
84075	FOSFATASA ALCALINA	13	100%	8.00	104.00
84155	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	13	100%	10.00	130.00
84460	TRANSAMINASAS TGP	13	100%	10.00	130.00
84450	TRANSAMINASAS TGO	13	100%	10.00	130.00
83615	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	13	100%	11.00	143.00
82378	ANTIGENO CARCINOEMBRIONARIO (CEA)	13	100%	80.00	1,040.00
12010110	INMUNOHISTOQUIMICA	1	100%	135.00	135.00
81275	MUTACION DEL GEN KRAS (CODONES 12, 13, 61) POR PCR EN TIEMPO REAL IVD	1	100%	2327.00	2,327.00
14080200	TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA CON CONTRASTE (ABDOMEN)	4	100%	447.00	1,788.00

14080200	TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA CON CONTRASTE (TÓRAX)	4	100%	447.00	1,788.00			
14080200	TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA CON CONTRASTE (PELVIS)	4	100%	447.00	1,788.00			
45378	COLONOSCOPIA DIAGNOSTICA, FLEXIBLE	3	100%	77.00	231.00			
88366	ESTUDIO BIOPSIA QUIRÚRGICA	3	100%	86.00	258.00			
02010000	PACIENTE DÍA EN HOSPITALIZACIÓN	24	100%	512.00	12,288.00			
96410	ADMINISTRACIÓN DE QUIMIOTERAPIA INTRAVENOSA EN INFUSION	12	100%	31.00	372.00			
90781	INFUSIÓN INTRAVENOSA DE TERAPIA DE MÁS DE 2 HORAS	12	100%	46.00	552.00			
93542	MANTENIMIENTO DE CATÉTER	12	100%	15.00	180.00			
36489	COLOCACIÓN DE CATÉTER	1	100%	110.00	110.00			
43646	BIOPSIA DE ESTÓMAGO POR LAPAROSCOPIA	1	5%	84.00	4.20			
Subtotal					24,915.20			
Medicamentos								
Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
05214	Oxaliplatino	100mg	INY		10	100%	46.90	487.95
03677	Folinato cálcico / Leucovorina	50mg	INY		98	100%	9.00	881.28
03622	Fluorouracilo	50mg/mL	INY	10mL	69	100%	9.00	616.86
03570	Filgrastim	300 Ug/ 1mL	INY	1 mL	3	10%	7.00	2.10
04478	Loperamida	2mg	TAB		42	60%	0.10	2.52
05161	Ondansetron	8mg	TAB		6	60%	0.08	0.29
02188	Clorhexidina	4g/100mL	SOL	120mL	3.75	2%	0.45	0.03

Subtotal					1,991.03
Insumos					
Código SISMED	Denominación	N°	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
020100497	CATÉTER IMPLANTABLE CON PORT PEDIÁTRICO	1	100%	878.70	878.70
	AGUJA PARA CATÉTER PORTABLE 20G x 3/4	12	100%	17.08	204.96
Subtotal					1,083.66
Total					27,989.89

PATOLOGIA					
Cáncer colorrectal metastásico irresecable - presenta obstrucción intestinal en pacientes con edades entre 10 a 18 años					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	N°	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
1120000	CONSULTA AMBULATORIA INMEDIATA	13	100%	47.00	611.00
12020100	ANÁLISIS HEMATOLÓGICO	13	100%	15.00	195.00
84520	UREA	13	100%	10.00	130.00
82565	CREATININA	13	100%	8.00	104.00
82040	ALBUMINA	13	100%	8.00	104.00
82247	BILIRRUBINAS TOTAL Y FRACCIONADA	13	100%	13.00	169.00
82248	BILIRRUBINA TOTAL Y FRACCIONADA	13	100%	8.00	104.00
84075	FOSFATASA ALCALINA	13	100%	8.00	104.00
84155	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	13	100%	10.00	130.00
84460	TRANSAMINASAS TGP	13	100%	10.00	130.00
84450	TRANSAMINASAS TGO	13	100%	10.00	130.00
83615	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	13	100%	11.00	143.00
82378	ANTIGENO CARCINOEMBRIÓNARIO (CEA)	13	100%	80.00	1,040.00
12010110	INMUNOHISTOQUIMICA	1	100%	135.00	135.00
81275	MUTACION DEL GEN KRAS (CODONES 12, 13, 61) POR PCR EN TIEMPO REAL IVD	1	100%	2327.00	2,327.00
14080200	TOMOGRFÍA COMPUTARIZADA CON CONTRASTE (ABDOMEN)	4	100%	447.00	1,788.00
14080200	TOMOGRFÍA COMPUTARIZADA CON CONTRASTE (TÓRAX)	4	100%	447.00	1,788.00
14080200	TOMOGRFÍA COMPUTARIZADA CON CONTRASTE (PELVIS)	4	100%	447.00	1,788.00
45378	COLONOSCOPIA DIAGNOSTICA, FLEXIBLE	3	100%	77.00	231.00
88366	ESTUDIO BIOPSIA QUIRÚRGICA	3	100%	86.00	258.00
02010000	PACIENTE DÍA EN HOSPITALIZACIÓN	24	100%	512.00	12,288.00
96410	ADMINISTRACIÓN DE QUIMIOTERAPIA INTRAVENOSA EN INFUSION	12	100%	31.00	372.00
90781	INFUSIÓN INTRAVENOSA DE TERAPIA DE MÁS DE 2 HORAS	12	100%	46.00	552.00
93542	MANTENIMIENTO DE CATÉTER	12	100%	15.00	180.00
36489	COLOCACIÓN DE CATÉTER	1	100%	110.00	110.00

93000	ELECTROCARDIOGRAMA				1	100%	30.00	30.00
44141	COLECTOMÍA PARCIAL CON CECOSTOMIA O COLOSTOMIA CON EXTERIORIZACIÓN A LA PIEL				1	100%	339.00	339.00
02010000	PACIENTE DÍA EN HOSPITALIZACIÓN				3	100%	512.00	1,536.00
43646	BIOPSIA DE ESTÓMAGO POR LAPAROSCOPIA				1	5%	84.00	4.20
Subtotal								26,820.20
Medicamentos								
Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
05214	Oxaliplatino	100mg	INY		14	100%	46.90	652.85
03677	Folinato cálcico / Leucovorina	50mg	INY		132	100%	9.00	1,183.68
03622	Fluorouracilo	50mg/mL	INY	10mL	92	100%	9.00	828.58
03570	Filgrastim	300 Ug/ 1mL	INY	1 mL	3	10%	7.00	2.10
04478	Loperamida	2mg	TAB		42	60%	0.10	2.52
05161	Ondansetron	8mg	TAB		6	60%	0.08	0.29
02188	Clorhexidina	4g/100mL	SOL	120mL	3.75	2%	0.45	0.03
Subtotal								2,670.05
Insumos								
Código SISMED	Denominación				N°	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
020100497	CATÉTER IMPLANTABLE CON PORT PEDIÁTRICO				1	100%	878.70	878.70
	AGUJA PARA CATÉTER PORTABLE 20G x 3/4				12	100%	17.08	204.96
Subtotal								1,083.66
Total								30,573.91

PATOLOGIA					
Cáncer colorrectal metastásico irresecable - sin obstrucción intestinal en pacientes de edades entre 10 años a 18 años					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	N°	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
1120000	CONSULTA AMBULATORIA INMEDIATA	13	100%	47.00	611.00
12020100	ANÁLISIS HEMATOLÓGICO	13	100%	15.00	195.00
84520	UREA	13	100%	10.00	130.00
82565	CREATININA	13	100%	8.00	104.00
82040	ALBUMINA	13	100%	8.00	104.00
82247	BILIRRUBINAS TOTAL Y FRACCIONADA	13	100%	13.00	169.00
82248	BILIRRUBINA TOTAL Y FRACCIONADA	13	100%	8.00	104.00
84075	FOSFATASA ALCALINA	13	100%	8.00	104.00
84155	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	13	100%	10.00	130.00
84460	TRANSAMINASAS TGP	13	100%	10.00	130.00
84450	TRANSAMINASAS TGO	13	100%	10.00	130.00
83615	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	13	100%	11.00	143.00
82378	ANTIGENO CARCINOEMBRIONARIO (CEA)	13	100%	80.00	1,040.00
12010110	INMUNOHISTOQUIMICA	1	100%	135.00	135.00

81275	MUTACION DEL GEN KRAS (CODONES 12, 13, 61) POR PCR EN TIEMPO REAL IVD	1	100%	2327.00	2,327.00
14080200	TOMOGRFÍA COMPUTARIZADA CON CONTRASTE (ABDOMEN)	4	100%	447.00	1,788.00
14080200	TOMOGRFÍA COMPUTARIZADA CON CONTRASTE (TÓRAX)	4	100%	447.00	1,788.00
14080200	TOMOGRFÍA COMPUTARIZADA CON CONTRASTE (PELVIS)	4	100%	447.00	1,788.00
45378	COLONOSCOPIA DIAGNOSTICA, FLEXIBLE	3	100%	77.00	231.00
88366	ESTUDIO BIOPSIA QUIRÚRGICA	3	100%	86.00	258.00
02010000	PACIENTE DÍA EN HOSPITALIZACIÓN	24	100%	512.00	12,288.00
96410	ADMINISTRACIÓN DE QUIMIOTERAPIA INTRAVENOSA EN INFUSION	12	100%	31.00	372.00
90781	INFUSIÓN INTRAVENOSA DE TERAPIA DE MÁS DE 2 HORAS	12	100%	46.00	552.00
93542	MANTENIMIENTO DE CATÉTER	12	100%	15.00	180.00
36489	COLOCACIÓN DE CATÉTER	1	100%	110.00	110.00
43646	BIOPSIA DE ESTÓMAGO POR LAPAROSCOPIA	1	5%	84.00	4.20
Subtotal					24,915.20

Medicamentos

Código SIMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
05214	Oxaliplatino	100mg	INY		14	100%	46.90	652.85
03677	Folinato cálcico / Leucovorina	50mg	INY		132	100%	9.00	1,183.68
03622	Fluorouracilo	50mg/mL	INY	10mL	92	100%	9.00	828.58

03570	Filgrastim	300 Ug/ 1mL	INY	1 mL	3	10%	7.00	2.10
04478	Loperamida	2mg	TAB		42	60%	0.10	2.52
05161	Ondansetron	8mg	TAB		6	60%	0.08	0.29
02188	Clorhexidina	4g/100mL	SOL	120mL	3.75	2%	0.45	0.03
Subtotal								2,670.05
Insumos								
Código SISMED	Denominación				N°	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
020100497	CATÉTER IMPLANTABLE CON PORT PEDIÁTRICO				1	100%	878.70	878.70
	AGUJA PARA CATÉTER PORTABLE 20G x 3/4				12	100%	17.08	204.96
Subtotal								1,083.66
Total								28,668.91

ANEXO 5. LISTADO DE PARTICIPANTES EN EL PROCESO DE VALORACIÓN DE LA ETS-EMC Y FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

N°	Nombres y Apellidos	Profesión / experticia	Institución de procedencia	Rol en el proceso
1	José Manuel MONTES ALVIS	Médico Cirujano	INS/CETS	Equipo metodológico
2	Stefany María HUAMÁN CAMACHO	Economista, responsable del estudio de costos	INS/CETS	Equipo metodológico
3	Sergio André GOICOCHEA LUGO	Médico Cirujano	INS/CETS	Equipo metodológico
4	Fanny TARRILLO LEIVA	Médica Oncóloga	HNERM, EsSalud	Integrante del grupo de trabajo
5	Virgilio FAILOC ROJAS	Médico Cirujano	RON	Integrante del grupo de trabajo
6	Luis CHAVEZ GRANADOS	Economista	IAFAS (EsSalud)	Integrante del grupo de trabajo
7	Arturo VEGA RENGIFO	Químico Farmacéutico	DPCAN	Integrante del grupo de trabajo
8	Cristopher DÁVILA ESPINOZA	Químico Farmacéutico	DIGEMID	Integrante del grupo de trabajo
9	Ricardo Jhon ESPINOZA LIPA	Médico Cirujano	DGAIN	Integrante del grupo de trabajo
10	Milagros Rosmery ZAPATA SEQUEIROS	Médica Gestora	IAFAS (FISSAL)	Integrante del grupo de trabajo

ANEXO 6. RESULTADO DE LA EVALUACIÓN DE LOS INTERESES DECLARADOS POR CADA PARTICIPANTE EN LA ETS-MC

N°	Nombres y Apellidos	Rol en la ETS-EMC	Tipo de interés(es) declarados	Limitación para la participación
1	José Manuel MONTES ALVIS	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
2	Stefany María HUAMÁN CAMACHO	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
3	Sergio André GOICOCHEA LUGO	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
4	Fanny TARRILLO LEIVA	Integrante del grupo de trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
5	Virgilio FAILOC ROJAS	Integrante del grupo de trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
6	Luis CHAVEZ GRANADOS	Integrante del grupo de trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
7	Arturo VEGA RENGIFO	Integrante del grupo de trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
8	Cristopher DÁVILA ESPINOZA	Integrante del grupo de trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
9	Ricardo Jhon ESPINOZA LIPA	Integrante del grupo de trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
10	Milagros Rosmery ZAPATA SEQUEIROS	Integrante del grupo de trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna

ANEXO 7. TABLA DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN (ETD)
PREGUNTA:

¿Debería usarse cetuximab más FOLFOX en lugar de solo FOLFOX para el tratamiento de primera línea en personas menores de 18 años con cáncer colorrectal izquierdo metastásico irresecable con inestabilidad microsatelital y genes RAS no mutados que son elegibles a terapia intensiva?

Población:	Personas menores de 18 años con cáncer colorrectal izquierdo metastásico irresecable con inestabilidad microsatelital y genes RAS no mutados que son elegibles a terapia intensiva
Intervención:	Cetuximab más FOLFOX, en tratamiento de primera línea
Comparador:	FOLFOX
Desenlaces principales / Tipo de desenlace	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global / crítico • Calidad de vida / crítico • Eventos adversos serios / crítico • Eventos adversos de grado 3 a 4 / importante
Contexto:	Establecimiento de salud del sector público del país
Perspectiva:	Sistema de salud público
Conflictos de interés:	Los miembros del grupo de trabajo declararon no tener ningún conflicto de interés en relación con la tecnología a evaluar

EVALUACIÓN:

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Necesidad clínica - <u>Existe una alternativa de tratamiento en el PNUME</u> - No existe una alternativa de tratamiento en el PNUME	El grupo de trabajo valoró este criterio como "EXISTE ALTERNATIVA" (necesidad cubierta) por unanimidad dado que el tratamiento estándar de primera línea consiste en el uso de solo quimioterapia.	
Efectos deseables <i>¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables anticipados (beneficios)?</i> - Trivial - Pequeño - Moderado - Grande - Varía - No lo sé	No se pudo determinar la magnitud de los efectos deseables de cetuximab más FOLFOX debido a la falta de evidencia que aborde específicamente la población de interés. Teniendo en cuenta ello, el grupo de trabajo valoró por mayoría simple que los efectos deseables se desconocen ("NO LO SÉ").	
Efectos indeseables <i>¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables anticipados (daños)?</i> - Grande - Moderado - Pequeño	No se pudo determinar la magnitud de los efectos indeseables de cetuximab más FOLFOX debido a la falta de evidencia que aborde específicamente la población de interés. Teniendo en cuenta ello, el grupo de trabajo valoró por mayoría	

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> - Trivial - Varía - No lo sé 	<p>simple que los efectos indeseables se desconocen (“NO LO SÉ”).</p>	
<p>Certeza global de la evidencia <i>¿Cuál es la certeza global de la evidencia sobre los efectos?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Alta - Moderada - Baja - Muy baja - Ningún estudio incluido 	<p>No se pudo determinar la certeza global de la evidencia debido a la falta de estudios que aborden específicamente la población de interés. Teniendo en cuenta ello, el grupo de trabajo valoró este criterio como “NINGÚN ESTUDIO INCLUIDO” por unanimidad.</p>	
<p>Balance de los efectos <i>¿El balance entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o al comparador?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Favorece al comparador - Probablemente favorece al comparador - No favorece a la intervención ni al comparador - Probablemente favorece a la intervención - Favorece a la intervención - Varía - No lo sé 	<p>No se pudo determinar el balance de los efectos deseables e indeseables de cetuximab más FOLFOX debido a la falta de evidencia que aborde específicamente la población de interés. Teniendo en cuenta ello, el grupo de trabajo valoró por unanimidad que el balance de los efectos deseables e indeseables se desconocen (“NO LO SÉ”).</p>	
<p>Nivel de innovación <ul style="list-style-type: none"> - TS no innovadora - TS innovadora </p>	<p>Se considera que una tecnología sanitaria (TS) es innovadora si genera una mejora sustancial en los desenlaces relevantes para la salud de los pacientes, en términos de mayor eficacia o seguridad en comparación con el mejor tratamiento disponible, basado en evidencia con certeza al menos moderada. El grupo de trabajo valoró por mayoría simple que cetuximab es una “TS NO INNOVADORA” debido a la ausencia de estudios que reporten los efectos deseables e indeseables en la población de interés. Esta falta de información impide determinar el balance de los efectos y la certeza global de la evidencia, lo que genera incertidumbre respecto a estos criterios.</p>	

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<p>Equidad ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reducida - Probablemente reducida - Probablemente ningún impacto - Probablemente aumentada - Aumentada - Varía - No lo sé 	<p>No se identificaron estudios que evaluaran el impacto de cetuximab más FOLFOX en la equidad. Teniendo en cuenta ello, el grupo de trabajo valoró por mayoría simple que el impacto de cetuximab en la equidad en salud se desconoce (“NO LO SÉ”).</p>	
<p>Recursos necesarios ¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Costos extensos - Costos moderados - Costos y ahorros mínimos - Ahorros moderados - Ahorros extensos - Varía - No lo sé 	<p>El análisis de recursos necesarios (costos) determinó que el uso de cetuximab más FOLFOX en la población objetivo genera un incremento anual en los costos por paciente entre en los costos por paciente entre 77,656.71 soles y 102,85.71 soles. Tomando en cuenta dicha información, el grupo de trabajo tuvo que realizar dos votaciones para este criterio, valorándose finalmente, por mayoría simple, como “COSTOS EXTENSOS”. Esto se debió a la falta de consenso durante la primera votación.</p>	
<p>Costo-efectividad ¿Los resultados de costo-efectividad favorecen a la intervención o a la comparación?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Favorece al comparador - Probablemente favorece al comparador - No favorece ni a la intervención ni al comparador - Probablemente favorece a la intervención - Varía - Ningún estudio incluido 	<p>No se identificó ningún estudio nacional o regional sobre la costo-efectividad del uso de cetuximab más FOLFOX en la población específica de la presente ETS-EMC. Así, la costo-efectividad se valoró como “NINGÚN ESTUDIO INCLUIDO”, por unanimidad.</p>	

RESUMEN DE JUICIOS

Criterios	Juicio						
		Existe alternativa				No existe alternativa	
Necesidad clínica		Existe alternativa				No existe alternativa	
Efectos deseables	No lo sé	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía
Efectos indeseables	No lo sé	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía
Certeza global de la evidencia	Ningún estudio incluido	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	
Balace de los efectos	No lo sé	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía
Nivel de innovación		TS no innovadora				TS innovadora	
Equidad	No lo sé	Reducida	Probablemente reducida	Probablement e ningún impacto	Probablemente aumentada	Aumentada	Varía
Recursos necesarios	No lo sé	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros mínimos	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía
Costo-efectividad	Ningún estudio incluido	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía

TIPO DE RECOMENDACIÓN

RECOMENDACIÓN EN CONTRA

Se recomienda no usar la intervención

REDACCIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

A. Recomendación formulada por el grupo de trabajo de la ETS-EMC

En personas menores de 18 años con cáncer colorrectal izquierdo metastásico irresecable con inestabilidad microsatelital y genes RAS no mutados que son elegibles a terapia intensiva, el grupo de trabajo recomienda no usar cetuximab más FOLFOX en lugar de solo FOLFOX (**recomendación en contra de la intervención basada en la ausencia de evidencia sobre los beneficios y daños en la población de interés para esta ETS-EMC**).

B. Justificación

El grupo de trabajo de la ETS-EMC se basó en los siguientes criterios para justificar la recomendación:

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance de los efectos no se pudo determinar	No se pudo determinar el balance de los efectos debido a la falta de evidencia que aborde específicamente la población de interés.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global de la evidencia no se pudo determinar	No se pudo determinar la certeza global de la evidencia debido a la falta de estudios que aborden específicamente la población de interés.
Tipo de desenlace evaluado	Ningún desenlace final incluido	No se contaron con desenlaces finales debido a la falta de evidencia que abordara específicamente la población de interés.
Costo-efectividad ¿La TS es costoefectiva?	Ningún estudio incluido	No se pudo determinar la costo-efectividad debido a la falta de estudios que evalúen la costo-efectividad de la intervención en la población de interés.
Recomendación en contra del uso de la TS		