

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

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO N° 04-2024

Marzo, 2024

**Cetuximab más FOLFOX en pacientes con
cáncer colorrectal metastásico no
resecable con tumor primario de
localización izquierda, con expresión de
EGFR, gen RAS no mutado y sin
tratamiento sistémico previo**



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

Dra. Lely Solari Zerpa
Responsable
CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

Lic. Karen Huamán Sánchez
Responsable
SUBDIRECCIÓN EVALUACION DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

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 Daniel Alcides Carrión (HNDAC).

La evaluación de la tecnología sanitaria se ha realizado considerando los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, eficacia, seguridad, balance de efectos, certeza 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 Técnico Especializado 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 cuenta con el Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS) que es el órgano línea, técnico normativo y de prestación de servicios, responsable de revisar y evaluar tecnologías en salud, y realizar evaluaciones y reportes de políticas de salud para la toma de decisiones con el fin de asegurar una adecuada y plena prestación de los servicios de prevención y atención de salud, a través del acceso y uso racional de tecnologías en salud basadas en evidencias de eficacia, seguridad y costo efectividad, en el marco de las competencias en tecnologías en salud y los ámbitos de salud pública asignados al INS, para que sea utilizadas por todo el Sistema Nacional de Salud. A través de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), formula políticas, estrategias y normas para el desarrollo de Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS).

Equipo metodológico

Andrea Mercedes Rivera Santillán. 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.

Naysha Becerra Chauca. 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.

Raúl Timaná Ruiz. 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.

José Alfredo Zavala. 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 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). **Cetuximab más FOLFOX en pacientes con cáncer colorrectal metastásico no resecable con tumor primario de localización izquierda, con expresión de EGFR y gen RAS no mutado y sin tratamiento sistémico previo.** Elaborado por Andrea Mercedes Rivera Santillán, Naysha Becerra Chauca, Raúl Timaná Ruíz. Lima: Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud, marzo de 2024. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°04-2024.

TABLA DE CONTENIDO

SIGLAS Y ABREVIATURAS	8
MENSAJES CLAVE	10
RESUMEN EJECUTIVO	12
I INTRODUCCIÓN	19
I.1 Cuadro clínico	19
I.2 Tecnología sanitaria	21
I.3 Justificación de la evaluación	23
II OBJETIVOS.....	23
III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC	23
III.1 Formulación de pregunta PICO	23
III.2 Graduación de los desenlaces	25
IV METODOLOGÍA.....	26
IV.1 Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad).....	26
IV.2 Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés ²⁹	
IV.3 Recursos necesarios (Costos)	30
IV.4 Costo-efectividad	32
IV.5 Identificación de la evidencia sobre carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad. 33	
V RESULTADOS	34
V.1 CARGA DE ENFERMEDAD	34
V.2 NECESIDAD CLÍNICA	34
V.3 EFECTOS DESEABLES Y EFECTOS INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD) 35	
V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA.....	58
V.5 BALANCE DE EFECTOS.....	58
V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN	66
V.7 EQUIDAD.....	66
V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS).....	67
V.9 COSTO-EFECTIVIDAD.....	68
VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS	69
VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN	70
VIII CONCLUSIONES.....	71

		IX	C
	CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC.....	73	
X	DECLARACIÓN DE INTERESES.....	74	
XI	FINANCIAMIENTO.....	74	
XII	REFERENCIAS.....	74	
XIII	ANEXOS.....	79	
B.	Costos Totales por Variante Clínica.....	98	

SIGLAS Y ABREVIATURAS

AVISA	Años de Vida Saludables Perdidos
AVD	Años de Vida vividos con Discapacidad
AVP	Años de Vida Perdidos por muerte prematura
BRISA	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas
CCRM	Cáncer colorrectal metastático
CDC-Perú	Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades de Perú
CETS	Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud
CFT	Comité Farmacoterapéutico
CONETEC	Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
DALY	Disability Adjusted Life Years
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
ECOG	Clasificación del estado funcional según el Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Factor de crecimiento epidérmico
EITS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
EMA	European Medicines Agency
ESSALUD	Seguro Social de Salud del Perú
EtD	Marco de la evidencia para la recomendación (del inglés "Evidence to decision / recommendation")
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
ETS-EMC	Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio
FDA	Food and Drug Administration
GBD	Global Burden of Disease
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HNDAC	Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión
IAFAS	Instituciones Administradoras de Fondos de Aseguramiento en Salud
IC	Intervalo de Confianza
IECS	Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria
INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
INS	Instituto Nacional de Salud
IPRESS	Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud
MINSA	Ministerio de Salud
MINSAL	Ministerio de Salud de Chile
OMS	Organización Mundial de la Salud

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
UIT	Unidad Impositiva Tributaria

MENSAJES CLAVE

- Este informe de ETS-EMC se realiza a solicitud del Comité Farmacoterapéutico del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión (HNDAC).
- El cáncer colorrectal es el 4° cáncer más frecuente y es la 3° causa de muerte por cáncer a nivel mundial. El 20 % de pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) es diagnosticado en etapa metastásica y hasta un 30 % tienen metástasis hepática. Entre el 12 % y 75 % tienen mutaciones RAS (las proteínas RAS participan en la activación del EGFR que conduce a la tumorigénesis de colon) y a nivel histológico, las características del tumor primario del lado izquierdo son distintas a la del lado opuesto.
- El cetuximab es un anticuerpo monoclonal quimérico de tipo IgG1, contra el EGFR. En Perú, el cetuximab cuenta con registro sanitario (N°BE00609), otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) y está aprobado en combinación con FOLFOX para pacientes con CCRM, con expresión del EGFR, con gen RAS no mutado. Actualmente, el cetuximab forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para una población con otro tipo de cáncer.
- La pregunta PICO fue la siguiente, **P**: pacientes con cáncer colorrectal metastásico no resecable con tumor primario de localización izquierda, con expresión de EGFR, gen RAS no mutado y sin tratamiento sistémico previo; **I**: cetuximab + FOLFOX; **C**: FOLFOX; **O**: Sobrevida global, Calidad de vida, Eventos adversos serios, Sobrevida Libre de progresión, Discontinuidad de la terapia por eventos adversos y Eventos adversos de grado 3 a 4.
- Los resultados sobre eficacia y seguridad de cetuximab + FOLFOX vs FOLFOX proceden de dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) uno de fase 3 y otro de fase 4.
- La evidencia es muy incierta sobre el efecto de cetuximab + FOLFOX en la sobrevida global (reducción de 12.9 % de mortalidad [IC 95 %: 3.5 % a 22.5 %], certeza de evidencia muy baja) y con alta variabilidad en los resultados entre ambos ensayos clínicos en términos de la diferencia de la mediana de sobrevida (+3 [ECA TAYLOR, hasta 44.4 meses de seguimiento] o +12.7 meses [ECA de Ye et al, hasta 25 meses de seguimiento], ambos con muy baja certeza de evidencia) por otra parte, podría ser que los eventos adversos serios aumenten en 6.0 % y 8.1 % a los 3 y 6 años, respectivamente (certeza de evidencia baja). Con estos resultados y en función de los

umbrales de significancia clínica previamente establecidos se valoró la magnitud global de los efectos deseables como pequeña, la magnitud de los efectos indeseables como moderada y la certeza global de la evidencia fue muy baja. Sobre el balance de efectos, el panel por mayoría acordó que “se desconoce” (tomo en cuenta la muy baja certeza de la evidencia y su naturaleza indirecta).

- El cetuximab no es una tecnología innovadora, su impacto en la equidad se consideró como “ningún impacto”, asimismo, su incorporación produce costos extensos, y no se tienen estudios de costo- efectividad.
- Finalmente, el grupo de trabajo emitió una recomendación en contra del uso de cetuximab + FOLFOX como tratamiento para pacientes con cáncer colorrectal metastásico no resecable con tumor primario de localización izquierda, con expresión de EGFR, gen RAS no mutado y sin tratamiento sistémico previo.

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Cuadro clínico

El cáncer colorrectal (CCR) es el 4° cáncer más frecuente y es la 3° causa de muerte por cáncer a nivel mundial. En Perú, el CCR es el 5° cáncer más frecuente y la 6° causa de muerte por cáncer a nivel nacional. El 20 % es diagnosticado en etapa metastásica. De los pacientes con CCR en etapa metastásica hasta un 30 % tienen metástasis hepática. A nivel molecular, la presencia de mutaciones RAS se reporta entre el 12 % y 75 % (las proteínas RAS participan en la activación del EGFR que conduce a la tumorigénesis de colon) y a nivel histológico, las características del tumor primario del lado izquierdo son distintas a la del lado opuesto. Sobre la carga de enfermedad, los reportes nacionales informan que el cáncer colorrectal genera 19,955 años de vida saludables perdidos (AVISA).

Con respecto al tratamiento, siendo el CCR metastásico (CCRM) una enfermedad incurable, el objetivo del tratamiento es prolongar la vida, maximizando la calidad de vida y seguridad del paciente. Dentro de las opciones de terapias sistemáticas, la quimioterapia sigue siendo una de las alternativas recomendadas, entre ellas el esquema denominado FOLFOX (compuesto por 5-fluorouracilo con leucovorina y oxaliplatino).

Tecnología sanitaria

El cetuximab un anticuerpo monoclonal quimérico de tipo IgG1, contra el EGFR. En Perú, el cetuximab cuenta con registro sanitario (N°BE00609), otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) y está aprobado en combinación con FOLFOX para pacientes con CCRM, con expresión del EGFR, con gen RAS no mutado. Actualmente, el cetuximab forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para una población con otro tipo de cáncer.

Justificación de la evaluación

Este informe de ETS-EMC se realizó a solicitud de Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión (HNDAC) mediante Oficio N°2010-2023-HNDAC-C-DG/COMITÉ FARMACOTERAPEUTICO, en el marco de la décimo quinta disposición complementaria final del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo N.º 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 de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de cetuximab + FOLFOX en pacientes con cáncer colorrectal metastásico no resecable con tumor primario de localización izquierda, con expresión de EGFR, gen RAS no mutado y sin tratamiento sistémico previo.
- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el Grupo de Trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de cetuximab + FOLFOX en este grupo de pacientes.

METODOLOGÍA

A partir de una pregunta clínica, se realizó una ETS-EMC sobre cetuximab + FOLFOX considerando diez criterios: carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables, efectos indeseables, balance de 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 decisión* (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 entrevistó a un paciente con la condición de salud de la presente evaluación para determinar si los desenlaces incluidos en la pregunta clínica guardan relación con sus valores, preferencias y expectativas de tratamiento.

Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE (a través de Embase.com), The Cochrane Library (CENTRAL), y LILACS (Biblioteca virtual en salud) desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 28 de setiembre de 2023. El proceso de selección de estudios fue desarrollado por dos revisores 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 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”).

Para evaluar la necesidad clínica, se revisó el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas y se consultaron Guías de Práctica Clínica (GPC) para pacientes con esta condición, con el objetivo de determinar si las alternativas actualmente disponibles en el del 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 29 de setiembre de 2023 aplicando filtros para estudios locales o regionales.

Recursos necesarios (costos)

Se desarrolló un estudio de costo 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 2 variantes clínicas basadas en el tipo metástasis y su condición para entrar a cirugía.

Costo-efectividad

Para informar sobre la costo-efectividad, se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (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) y 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 29 de setiembre de 2023.

Elaboración de la recomendación

Se convocó a un grupo de trabajo conformado por representantes de la entidad solicitante, de la Red Oncológica Nacional (RON), de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN), de la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN), de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), de cada una de las Instituciones Administradoras de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) públicas (FISSAL, ESSALUD, IAFAS EP, FOSMAR, FOSFAP y/o SALUDPOL) y la IPRESS solicitante (HNDAC). El equipo metodológico de INS/CETS 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:** pacientes con cáncer colorrectal metastásico no resecable con tumor primario de localización izquierda, con expresión de EGFR, gen RAS no mutado y sin tratamiento sistémico previo; **I:** cetuximab + FOLFOX; **C:** FOLFOX; **O:** Sobrevida global, calidad de vida, eventos adversos serios, sobrevida libre de progresión, discontinuidad de la terapia por eventos adversos 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 desenlaces importantes (sobrevida libre de progresión, discontinuidad de la terapia por eventos adversos serios y eventos adversos de grado 3 a 4). Para esta recomendación se consideraron los desenlaces críticos.

Necesidad clínica: No existe necesidad clínica dado que en el PNUME se cuenta con los agentes citotóxicos para brindar el esquema FOLFOX. Además, las guías de práctica clínica internacionales consideran a FOLFOX una alternativa de tratamiento para la población objetivo.

Efectos deseables e indeseables: Los resultados de los dos ECA identificados mostraron que el uso de cetuximab + FOLFOX, en comparación con solo FOLFOX, tendría efectos muy inciertos en la supervivencia (reducción de 12.9 % de mortalidad [IC 95 %: 3.5 % a 22.5 %], certeza de evidencia muy baja) y una alta variabilidad en los resultados entre ambos ensayos clínicos en términos de la diferencia de la mediana de supervivencia (+3 o +12.7 meses, ambos con muy baja certeza de evidencia) por otra parte, ningún estudio brindó evidencia sobre la calidad de vida. Con estos resultados y en función de los umbrales de significancia clínica previamente establecidos el Grupo de Trabajo valoró la magnitud global de los efectos deseables como pequeña.

Por otro lado, los resultados de los dos ECA mostraron que el uso de cetuximab + FOLFOX, en comparación con solo FOLFOX, podría aumentar los eventos adversos serios en +6.0 % (IC 95 %: -1.0 % a +17.1 %) y 8.1 % más (IC 95 %: +0.4 % a +20.1 %) a los 3 y 6 años, respectivamente (certeza de evidencia baja). Con estos resultados y basados en los umbrales previamente establecidos la magnitud global de los efectos indeseables (daños) fueron valorados por el Grupo de Trabajo, por unanimidad, como de magnitud moderada.

Balance de efectos deseables e indeseables: Tomando en cuenta que los beneficios se valoraron como pequeños, los daños se consideraron moderados, y la certeza global de la evidencia fue muy baja, se pidió al Grupo de Trabajo responder a la pregunta: ¿El balance de los efectos deseables e indeseables favorece a la intervención o al comparador? No se obtuvo un consenso inicial, y los juicios variaron entre “no favorece ni a la intervención ni al comparador”, “probablemente favorece al comparador”, “probablemente favorece a la intervención” y “se desconoce”. Dada la discrepancia fue necesario pasar a dos votaciones

adicionales. El equipo metodológico resaltó que la evidencia tiene limitaciones, que fueron tomadas en cuenta en la valoración de la certeza de evidencia y que hay que tener en cuenta la evidencia disponible para emitir el juicio más adecuado. En ese contexto, tomando en cuenta las magnitudes de los beneficios (pequeño) y daños (moderado), el balance observado sería “probablemente a favor del comparador”. Algunos miembros del panel justificaron su opinión sobre “se desconoce” señalando que la evidencia no respondía directamente a la población de la pregunta PICO y su certeza es muy baja. Finalmente, debido a que no hubo consenso, tras las nuevas votaciones, el Grupo de trabajo opino por mayoría que el balance de efectos deseables e indeseables “se desconoce”.

Nivel de innovación: Se considera que una tecnología sanitaria 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 acordó que cetuximab + FOLFOX es una tecnología no innovadora dada la incertidumbre en el balance de efectos con un nivel de certeza de evidencia global muy baja.

Equidad: No se identificaron estudios que evaluaron el impacto de cetuximab + FOLFOX en la equidad en salud: El Grupo de Trabajo deliberó y tomó en cuenta aspectos como la vía de administración, el manejo de eventos adversos, características de la implementación, poblaciones vulnerables, entre otros aspectos. Así, por mayoría, acordó que el uso de cetuximab + FOLFOX “probablemente no genere ningún impacto en la equidad”.

Recursos necesarios (costos): El cetuximab es considerado un producto farmacéutico de alto costo. El estudio de costo reportó que el uso de cetuximab + FOLFOX en lugar de solo FOLFOX en pacientes con cáncer colorrectal metastásico no resecable con tumor primario de localización izquierda, con expresión de EGFR, gen RAS no mutado y sin tratamiento sistémico previo genera un incremento anual en los costos por paciente de S/. 104,345.22 soles más. Tomando en cuenta dicha información, el grupo de trabajo consideró que cetuximab + FOLFOX genera costos extensos.

Costo-efectividad: No se hallaron estudios de costo-efectividad.

RECOMENDACIÓN FORMULADA POR EL GRUPO DE TRABAJO Y JUSTIFICACIÓN

Considerando todo lo anteriormente expuesto, el grupo de trabajo formuló la siguiente recomendación clínica:

En pacientes con cáncer colorrectal metastásico no resecable con tumor primario de localización izquierda, con expresión de EGFR, gen RAS no mutado y sin tratamiento sistémico previo, el grupo de trabajo no recomienda el uso de cetuximab + FOLFOX en lugar de solo FOLFOX (**recomendación en contra basada en una certeza global de la evidencia muy baja**).

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance de los efectos deseables e indeseables se desconoce.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue muy baja.
Tipo de desenlace evaluado	Todos (críticos e importantes) fueron desenlaces finales.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	No se hallaron estudios de costo-efectividad.
Recomendación en contra del uso de la TS	

PALABRAS CLAVES: cetuximab, FOLFOX, antineoplásicos, cáncer colorrectal metastásico, evaluación de tecnología sanitaria.

I INTRODUCCIÓN

I.1 Cuadro clínico

El cáncer colorrectal es el cuarto cáncer más frecuente en todo el mundo con una tasa de incidencia estandarizada por edad (TIEE), al 2020, de 19.5 casos por cada 100 000 habitantes. Asimismo, es la tercera causa de muerte por cáncer, registrándose más de 935 000 muertes en todo el mundo (1). En el Perú, para el mismo año, se estimó una TIEE de 11.4 casos por cada 100 000 habitantes y 2365 muertes por cáncer colorrectal, representando así el quinto cáncer más frecuente y la sexta causa de muerte por cáncer a nivel nacional (1). De manera general, la sobrevivida de los pacientes con cáncer colorrectal a 5 años varía alrededor del mundo, siendo de 65 % en Estados Unidos, 55 % otros países desarrollados, 14% en África Subsahariana y 39% en países en vías de desarrollo como el Perú (2).

La clasificación del cáncer colorrectal a nivel histopatológico describe tres grandes tipos: tumores epiteliales, tumores no epiteliales y otros tumores secundarios (2). La gran mayoría de neoplasias malignas que se originan de intestino grueso son adenocarcinomas epiteliales que derivan de células epiteliales columnares en la capa mucosa del colon y recto. Estos adenocarcinomas usualmente se originan de pólipos que resultan de proliferación y displasia. Generalmente, los pólipos ocurren de forma esporádica y en individuos de edad avanzada (3).

La manifestación clínica del cáncer colorrectal puede ser de tres formas: i) pacientes con signos y síntomas sospechosos, ii) pacientes asintomáticos diagnosticados mediante exámenes de rutina o iii) pacientes con ingreso a emergencias post obstrucción intestinal, perforaciones o hemorragia gastrointestinal. Los síntomas más comunes incluyen: cambio en los hábitos intestinales, sangrado rectal, masa rectal, anemia por deficiencia de hierro y dolor abdominal (3). La mayoría de los pacientes (entre 70 % al 90 %) se diagnostican en etapas avanzadas cuando el paciente presenta síntomas debido al crecimiento del tumor hacia la luz o estructuras adyacentes (3). De estos pacientes, el 20 % se encuentra en etapa metastásica (4).

El cáncer colorrectal metastásico (CCRM) puede diseminarse más comúnmente a los ganglios linfáticos regionales, el hígado, los pulmones y el peritoneo (3). Los pacientes pueden presentar signos o síntomas relacionados a cualquiera de estas áreas. La

presencia de dolor en el cuadrante superior derecho, distensión abdominal, saciedad temprana, adenopatía supraclavicular o nódulos periumbilicales suele indicar enfermedad avanzada, a menudo metastásica. Tomando en cuenta el drenaje venoso del tracto intestinal (sistema porta) el primer sitio de diseminación hematológica suele ser el hígado, seguido de los pulmones, los huesos y muchos otros sitios, incluido el cerebro (3). Se reporta que los pacientes con CCR presentan entre 12 % al 25 % de metástasis hepáticas sincrónicas (es decir al diagnóstico) y entre 12 % al 30 % metástasis hepáticas metacrónicas (durante la evolución de su enfermedad) (5–7).

Sobre los aspectos moleculares, la activación de la cascada de señalización del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés) es una vía bien descrita que conduce a la tumorigénesis de colon. En esta vía de activación “downstream” del EGFR participan, entre otras proteínas, las proteínas RAS. Las mutaciones de los oncogenes RAS (KRAS y NRAS) conducen a su activación constitutiva, incluso si el EGFR está bloqueado. En consecuencia, los tumores con KRAS y NRAS mutados no responden a la terapia anti-EGFR (8). Se ha reportado la presencia de estas mutaciones RAS entre el 12 y el 75 % de pacientes con cáncer colorrectal (8).

Según la ubicación anatómica del tumor primario, el CCR puede ser derecho o izquierdo. Los tumores que inician en el lado derecho (colon proximal) y el lado izquierdo (colon distal) muestran diferentes características moleculares e histológicas. Los tumores de lado derecho presentan comúnmente mutaciones en la vía de reparación de errores del ADN y una histología plana; en tanto que, los tumores de lado izquierdo presentan mutaciones relacionadas con la vía de inestabilidad cromosómica, como KRAS entre otros, y son de morfología similar a la de un polipode (9). En función de estas diferencias, se espera una respuesta distinta a los tratamientos. Por ejemplo, se describe que los pacientes con tumores de lado izquierdo se beneficiarían más de las quimioterapias basadas en 5-fluorouracilo (5-FU), y de las terapias dirigidas contra el EGFR (9).

Sobre la carga de enfermedad, el cáncer colorrectal produce una carga de enfermedad relevante a nivel mundial y peruano. La medición de la carga de enfermedad se realiza a través del indicador de años de vida saludables perdidos (AVISA o DALY por sus siglas en inglés), el cual es resultado de la suma de los años de vida perdidos por muerte prematura (AVPP) y los años de vida vividos con discapacidad (AVD). A nivel mundial, al 2019, se ha reportado que el cáncer colorrectal generó 32 801.70 AVISA por 100

000 habitantes (IC 95%: 29 535.03 a 36 319.46) (10). A nivel de América del Sur, el cáncer colorrectal produjo 27 212.89 AVISA por cada 100 000 habitantes (IC 95%: 24 255.43 a 30 652.42). A nivel de América Latina Andina (Perú, Bolivia, Ecuador, Argentina, Chile, Colombia y Venezuela) el cáncer colorrectal generó 24 426.41 AVISA por cada 100 000 habitantes (IC 95 %: 20 731.71 a 28 675.07) (10). Datos más recientes reportan que para el Perú, en 2019, el cáncer colorrectal generó 22 085.03 AVISA por cada 100 000 habitantes (IC 95 %: 17 980.24 a 26 624.88) (10). En el Perú, el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC) a cargo del Ministerio de Salud realizó el análisis de carga de enfermedad de distintas patologías con datos al 2016 (11). Este análisis reportó la estimación de AVISA que combina el número de AVPP y AVD. Específicamente para el cáncer colorrectal, reportó 19,955 AVISA, 18685 AVPP y 1270 AVD (11).

Con respecto al tratamiento, en el contexto de enfermedad metastásica e irresecable, siendo esta una enfermedad incurable, es prolongar la vida, maximizando la calidad de vida y seguridad del paciente. Tradicionalmente, el uso de la quimioterapia, como terapia sistémica, ha sido el tratamiento de elección. Estos agentes incluyen a las fluoropirimidinas (por ejemplo: 5- fluorouracilo [FU]), leucovorina [LV], capecitabina, irinotecan, oxaliplatino, entre otros. Estos se administran en combinaciones como FOLFOX (5-FU con leucovorina y oxaliplatino) o FOLFIRI (5-FU con leucovorina e irinotecán), entre otras combinaciones (12). No obstante, en los últimos años se han desarrollado nuevos agentes sistémicos para el tratamiento del CCRM tomando en cuenta la biología del tumor (12). Estos nuevos agentes incluyen a los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el EGFR (por ejemplo, cetuximab), anticuerpos contra el factor de crecimiento endotelial vascular, anticuerpos contra el receptor de muerte programada 1, entre otros anticuerpos monoclonales. Las decisiones de uso de los nuevos agentes están en relación a la característica biológica y expresión de marcadores mutaciones del tumor colorrectal. Así el uso de anticuerpos contra EGFR estaría restringido solo para aquellos tumores con genes RAS no mutados (13).

I.2 Tecnología sanitaria

El cetuximab es un anticuerpo monoclonal quimérico (ratón – humano), de tipo IgG1, contra el factor de crecimiento epidérmico humano (EGFR). Esta molécula, EGFR, está presente en muchas células humanas normales y se sobre expresa en varias formas de cáncer (14).

El cetuximab fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en el año 2004 como tratamiento para pacientes con CCRM refractarios y en el año 2012 como tratamiento de primera línea, en combinación con FOLFIRI, en pacientes con CCRM sin mutación en los genes KRAS. Actualmente, también está aprobado, en combinación con irinotecan, como tratamiento para pacientes refractarios a quimioterapias basadas en irinotecan y como monoterapia en pacientes refractarios a quimioterapias basadas en oxaliplatino o irinotecan.(15,16). Por su parte, la *European Medicines Agency* (EMA), en 2012, aprobó el uso del cetuximab, en combinación con quimioterapia basada en irinotecan o en combinación con FOLFOX, como tratamiento de primera línea para pacientes con CCRM con expresión del EGFR y con gen RAS no mutado (17,18). La dosis aprobada y recomendada por ambas agencias es de una primera dosis de 400 mg de cetuximab por cada 1 m² de superficie corporal, administrada por infusión intravenosa, una vez por semana. Las dosis semanales posteriores de cetuximab son de 250 mg/m² cada una (16,18). El tratamiento continúa hasta progresión de la enfermedad o hasta que la toxicidad sea inaceptable(16,18).

En Perú, el cetuximab cuenta con registro sanitario vigente otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo el nombre comercial Erbitux® (N° de registro sanitario: BE00609), cuyas características están descritas en la **Tabla 1**; y está aprobado en pacientes en pacientes con CCRM, con expresión del EGFR, con gen RAS no mutado para su uso

i) en combinación con quimioterapia basada en irinotecan o ii) en primera línea en combinación con FOLFOX o iii) en monoterapia en aquellos pacientes en los que haya fracasado el tratamiento con oxaliplatino e irinotecan(19). Actualmente, el cetuximab no forma parte del PNUME (20).

La dosis recomendada del cetuximab según la etiqueta aprobada por DIGEMID (19) es de 400 mg de cetuximab por m² de superficie corporal para la primera dosis y de 250 mg de cetuximab por m² de superficie corporal para las dosis siguientes. El cetuximab se administra una vez por semana por infusión intravenosa. La duración del tratamiento es hasta progresión de la enfermedad o hasta que aparezca una toxicidad inaceptable (19).

Las principales reacciones adversas con cetuximab son las reacciones cutáneas, que se producen en el 80 % de los pacientes; hipomagnesemia, que se produce en más del

10 % de los pacientes y reacciones relacionadas a la perfusión, que se producen con síntomas leves a moderados en más del 10 % de los pacientes y con síntomas graves en más del 1 % de los pacientes. Otros eventos adversos frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) son deshidratación secundaria a diarrea o mucositis, hipocalcemia, cefalea, conjuntivitis, náuseas y vómitos. Y otros eventos poco frecuentes son: embolia pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial. Sobre las contraindicaciones, el cetuximab está contraindicado en pacientes con reacciones de hipersensibilidad graves (grado 3 o 4) conocidas a cetuximab. Además, la combinación del cetuximab con quimioterapia basada en oxaliplatino (ejem; FOLFOX) está contraindicada en pacientes con CCRM con gen RAS mutado o en los pacientes con CCRM en los que el estado mutacional del gen RAS se desconoce.

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

Nombre de la tecnología sanitaria y presentación	Costo unitario (S/) *	Dosis recomendada **	Cantidad anual por paciente	Costo estimado anual por paciente (S/)
ERBITUX® (cetuximab) 5mg/ml vial de 20 ml contiene 100 mg	1028.00	Primera dosis 400mg /1 vez x semana Dosis posteriores 250 mg/1 vez x semana	157 viales	161,396.00

*El precio fue obtenido del Catálogo de Precios (CATPREC) del Seguro Integral de Salud con información actualizada al periodo 2022-12. Disponible en <http://www.sis.gob.pe/ipresspublicas/guias.html>.

**Se tomó en cuenta la dosis recomendada en la ficha técnica de cetuximab aprobada por DIGEMID.

I.3 Justificación de la evaluación

Este informe de ETS-EMC se realiza a solicitud de Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión (HNDAC), mediante Oficio N°2010-2023-HNDAC- C-DG/COMITÉ FARMACOTERAPEUTICO, en el marco del artículo 13, numeral 13.5 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 de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación,

equidad, recursos necesarios y costo- efectividad para la evaluación multicriterio del cetuximab en pacientes con diagnóstico de CCRM limitado al hígado, no resecable, con tumor primario de localización izquierda, con expresión de EGFR, gen RAS no mutado y sin tratamiento sistémico previo.

- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el Grupo de Trabajo de la ETS-EMC respecto al uso del cetuximab 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 HNDAC se presenta en la **Tabla 2**.

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

Población	Pacientes adultos con cáncer de colon metastásico limitado al hígado, no resecable, con tumor primario de localización izquierda* y genes RAS nomutados *Lado izquierdo: desde ángulo esplénico, colon descendente, colon sigmoides y unión rectosigmoidea
Intervención	Cetuximab + quimioterapia** **quimioterapia: FOLFOX o FOLFIRI
Comparador	Quimioterapia** **quimioterapia: FOLFOX o FOLFIRI
Desenlaces	Sobrevida global, sobrevida libre de progresión, eventos adversos y calidad de vida

Una vez recibida la solicitud para el desarrollo de la ETS-EMC, se analizó la propuesta inicial de 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. Además, se recopiló información sobre los desenlaces importantes para los pacientes mediante una entrevista con una paciente y se evaluó si los desenlaces intermedios

propuestos inicialmente, califican como desenlaces subrogados válidos, tal como lo señala el manual de elaboración de evaluaciones multicriterio (21).

Sobre la validez del desenlace de sobrevida libre de progresión como subrogado de sobrevida global o calidad de vida, se identificó un estudio que evaluó su correlación con la sobrevida global, evaluando datos procedentes de ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con cáncer colorrectal avanzado (22). Dicho estudio informó un coeficiente de correlación de 0.82 (IC 95%: 0.82 a 0.83). Tomando en cuenta los criterios internacionales propuestos por el *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), los resultados informados por el estudio permiten considerar a la sobrevida libre de progresión como un desenlace subrogado válido de la sobrevida global (22).

La evidencia se presentó en una reunión técnica para ajustar la pregunta PICO con participación del médico especialista en oncología del HNDAC y un representante de la entidad solicitante (HNDAC), 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, las opiniones del paciente, 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	Pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico limitado al hígado, no resecable, con tumor primario de localización izquierda*, con expresión de EGFR y gen RAS no mutado, sin tratamiento sistémico previo
Intervención	Cetuximab** + FOLFOX
Comparador	FOLFOX
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> ● Supervivencia global ● Calidad de vida ● Eventos adversos serios ● Sobrevida libre de progresión ● Discontinuidad de la terapia por eventos adversos ● Eventos adversos de grado 3 a 4

*Lado izquierdo: desde ángulo esplénico, colon descendente, colon sigmoides y unión rectosigmoidea.

**Se utilizará la dosis del cetuximab mencionada en la ficha técnica: Dosis inicial 400 mg una vez/semana y dosis posteriores de 250 mg una vez/semana, hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

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 (23). Este proceso se llevó a cabo a través de una reunión con los participantes en 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
Discontinuidad de la terapia por eventos adversos	Importante
Eventos adversos de grado 3 a 4	Importante
Sobrevida libre de progresión	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 del cetuximab como tratamiento de pacientes con CCRM limitado al hígado, no resecable, con tumor primario de localización izquierda, con expresión de EGFR, gen RAS no mutado y sin tratamiento sistémico previo, se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE (Embase.com), The Cochrane Library (CENTRAL) y LILACS (Biblioteca virtual en salud), que incluyó términos en lenguaje controlado y términos libres. La fecha de búsqueda fue el 28 de setiembre de 2023 y el periodo de búsqueda incluyó desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 28 de setiembre de 2023. Asimismo, se verificaron las listas de referencias de los estudios identificados con la finalidad de incluir cualquier referencia adicional relevante.

Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes criterios pueden ser consultadas en el

Anexo 1a.

B. Criterios de elegibilidad

Se incluyeron Revisiones Sistemáticas (RS) de Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) con o sin meta análisis y ECA de fase III, que respondieron a la pregunta PICO de la presente evaluación. Se incluyeron estudios en idioma inglés o español. No hubo restricciones por fecha de publicación. Se excluyeron los 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 metodológico y verificada por un segundo revisor metodológico. La selección fue conducida 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 la 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 V2. 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 dos evaluadores metodológicos, 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 (24) y *Risk of Bias 1.0 Tool* (RoB 1.0) de la colaboración Cochrane para la evaluación de ECA (25). 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 (26) y fue revisada por un segundo evaluador metodológico. 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 confusores (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 ECA, la valoración comienza con un nivel de certeza de evidencia alto, y pueden disminuir su nivel de certeza según qué tan serias o no 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 evidencia bajo, y pueden disminuir su nivel de certeza según qué tan serias o no 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 aspectos de: 1) tamaño de efecto de gran magnitud, 2) gradiente dosis-respuesta, y 3) efecto de los potenciales factores de confusión residual.

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 (27).

Luego de asignar el nivel de certeza de la evidencia para todos los desenlaces de interés, se asignó la certeza de evidencia global 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.

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

Los juicios sobre cuán sustanciales son los efectos tuvo en cuenta la magnitud absoluta del efecto (sea de beneficio o daño) de los desenlaces críticos y su certeza de evidencia. 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. Los umbrales estuvieron en base a diferencias mínimas importantes y la determinación de los mismos se realizó antes de la presentación de la evidencia sobre la eficacia y seguridad del cetuximab para evitar cualquier influencia sobre sus decisiones.

Para identificar las diferencias mínimas importantes se realizó una búsqueda sistemática de estudios en MEDLINE (a través de PubMed) que determinan estas diferencias para los desenlaces críticos en la población de interés para la presente ETS o en poblaciones similares. La estrategia 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 lo cual se construyó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed). La fecha de búsqueda fue el 29 de setiembre de 2023. La estrategia de búsqueda puede ser consultada en el **Anexo 1c**. Se seleccionaron aquellos estudios que presentaron información cualitativa o cuantitativa sobre el valor que le asignan los pacientes (población de la PICO) a los desenlaces de interés. Se seleccionaron RS o estudios primarios en inglés o español, sin restricciones por fecha de publicación.

Asimismo, se realizó una búsqueda de estudios sobre costo-efectividad a través de la plataforma EVID@Easy. Se especificó una selección de estudios para neoplasias colorrectales desde el aspecto de la identificación de estudios sobre los valores y preferencias de los usuarios que pueden influir en la aceptabilidad de las opciones.

Así también, se tomó en consideración la consulta a los pacientes, sus familiares o

cuidadores y/o la experiencia del Grupo de Trabajo derivada de la interacción con los pacientes que presentan la condición de interés para la presente evaluación. Para ello, se entrevistó a un paciente con CCRM previamente identificado por la institución solicitante de la ETS-EMC. La entrevista contó con la participación del equipo metodológico. Posterior al consentimiento del paciente, el equipo metodológico inició la entrevista en donde se indagó respecto a los puntos de vista y perspectivas sobre su condición médica, así como los valores y preferencias de los resultados esperados con el tratamiento.

IV.3 Recursos necesarios (Costos)

Para la estimación de los recursos necesarios para la incorporación de cetuximab al tratamiento de pacientes adultos con CCRM limitado al hígado, no resecable, con tumor primario de localización izquierda, con expresión de EGFR, gen RAS no mutado y sin tratamiento sistémico previo, 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 HNDAC y se complementa con la búsqueda de evidencia disponible sobre el tema. Por último, se discutió con el experto que solicitó la ETS 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 HNDAC 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 sobre los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas.

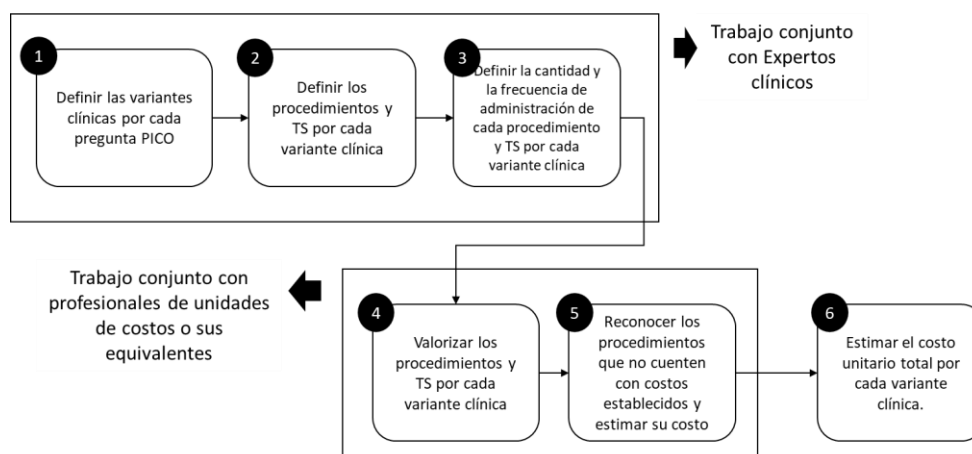
- **Paso 3:** En este paso juntamente con el experto que solicitó la ETS se definieron las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes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



IV.4 Costo-efectividad

Para informar sobre los resultados de evaluaciones de costo-efectividad del uso de cetuximab en pacientes con CCRM limitado al hígado, no resecable, con tumor primario de localización izquierda, con expresión de EGFR, gen RAS no mutado y sin tratamiento sistémico previo (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 neoplasias colorrectales 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 del cetuximab para la población objetivo, en un contexto local o regional. La fecha de búsqueda fue el 29 de setiembre de 2023. 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 respondieron a la pregunta PICO de la presente evaluación.

Los estudios encontrados fueron evaluados considerando los criterios del *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards* (CHEERS) (28).

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) (10), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del 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*”).

Para la evaluación de la necesidad clínica del cetuximab en pacientes con CCRM limitado al hígado, no resecable, con tumor primario de localización izquierda, con expresión de EGFR, gen RAS no mutado y sin tratamiento sistémico previo, se revisó el PNUME aprobado mediante Resolución Ministerial N.º 633-2023-MINSA(29). Asimismo, se consultaron sobre los tratamientos recomendados por GPC internacionales como la de *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) para pacientes con CCRM (30), con el objetivo de determinar si las alternativas actualmente disponibles en PNUME eran consideradas opciones de tratamientos para estos pacientes.

Para informar el impacto en la equidad en salud del cetuximab, se realizó una búsqueda de estudios sobre equidad a través de la plataforma EVID@Easy. Se especificó una selección de estudios para neoplasias colorrectales 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 29 de setiembre de 2023. 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

Actualmente, distintas GPC internacionales recomiendan el uso de agentes de quimioterapia como opciones de tratamientos de primera línea para los pacientes adultos con CCRM sin mutación en el gen RAS, indistintamente del tipo de metástasis (por ejem: limitado al hígado) o del lado de inicio del tumor. Entre las opciones de quimioterapias recomendadas se encuentra el esquema FOLFOX, el cual es el tratamiento actualmente disponible en el PNUME (20) y comparador en la pregunta PICO de la presente evaluación. La guía de la NCCN del 2023 recomienda tanto el

uso de FOLFOX como de cetuximab + FOLFOX en pacientes con CCRM sin mutación en el gen RAS, aunque el uso del cetuximab está restringido para aquellos con inicio del tumor del lado izquierdo (31). La guía del *National Institute for Health and Care Excellence* (NCE) para el tratamiento de pacientes con CCR, recomienda el uso de quimioterapia en pacientes con CCRM con metástasis al hígado, aunque no especifica alguna recomendación específica según el lado de inicio del tumor (32). La guía de la *European Society For Medical Oncology* (ESMO) recomienda tanto la quimioterapia (por ejemplo: FOLFOX) como cetuximab + quimioterapia para pacientes con CCR metastásico, con gen RAS no mutado; sin embargo, para aquellos con tumor de inicio del lado izquierdo recomienda específicamente el uso combinado de cetuximab + FOLFOX. Ninguna de las recomendaciones especifican el sitio de la metástasis (33). Por su parte la guía de la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) del 2016 recomienda el uso de quimioterapia (grado de recomendación: A) o de cetuximab + FOLFOX (grado de recomendación: B) como opciones de tratamiento de primera línea para pacientes con CCRM (cetuximab específicamente para aquellos con RAS no mutado); no obstante, la recomendación de uso de quimioterapia fue valorada con mayor fuerza. Específicamente para aquellos con metástasis hepáticas irresecables, la guía recomienda el uso de FOLFOX (grado de recomendación: D) (34).

Los clínicos especialistas que forman parte del Grupo de Trabajo, en línea con lo descrito en las GPC internacionales, consideraron que el comparador establecido en la pregunta PICO (quimioterapia con FOLFOX) es una alternativa de tratamientos adecuadas para la población objetivo y está disponible en el PNUME, por lo tanto, concluyeron que no existe necesidad clínica.

V.3 EFECTOS DESEABLES Y EFECTOS INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD)

A. Resultados de la búsqueda y selección de estudios.

Se identificaron 170 artículos procedentes de 4 bases de datos, de los cuales 16 fueron seleccionados para su evaluación a texto completo. Luego de evaluar estos 16 artículos, 2 de ellos fueron incluidos como parte del cuerpo de evidencia por brindar información que permite responder a la pregunta PICO de interés. Estos documentos presentan los resultados de dos ECA fase III y de fase IV, uno publicado por Qin et al

2018 (ECA TAYLOR) (35) y otro publicado por Ye et al 2013(36), respectivamente. 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 identificados

Los estudios incluidos, si bien no presentan resultados para la población específica de la pregunta PICO, evalúan poblaciones más amplias que incluyen a la población objetivo. Cabe señalar que uno de los estudios (ECA TAYLOR) presenta resultados para pacientes con CCRM, con gen RAS no mutado, tumor de lado izquierdo, pero no únicamente con metástasis hepática; por otro lado, el otro ECA presentado por Ye et al, muestra resultados para pacientes con CCRM, gen RAS no mutado, limitado al hígado, pero no únicamente tumor de lado izquierdo ni evalúa solo cetuximab + FOLFOX sino también otra quimioterapia. En ese sentido, ambos estudios brindan evidencia indirecta para la población objetivo de la presente evaluación.

El ECA TAYLOR (NCT01228734) es un ensayo clínico aleatorizado de fase III, de etiqueta abierta, multicéntrico, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de cetuximab + FOLFOX-4, en comparación con FOLFOX-4 solo, como tratamiento de primera línea en pacientes con CCRM con gen RAS no mutado (35).

El estudio incluyó pacientes adultos de China con CCRM con gen RAS no mutado y sin tratamiento previo. Los pacientes fueron asignados al azar en una proporción de 1:1 para recibir cetuximab una vez cada 7 días (400 mg /m² como primera dosis y 250 mg/m² como dosis posteriores) + FOLFOX-4 (FOLFOX-4: Oxaliplatino [85 mg/m²] fue administrado en el día 1 de cada ciclo de tratamiento de 2 semanas; ácido folínico [200 mg/m²] y 5-FU [bolo de 400 mg/m² y luego a infusión continua de 22 horas de 600 mg/m²] fueron administrados en los días 1 y 2) vs FOLFOX-4 solo. La aleatorización se realizó en bloques y no fue estratificada.

El desenlace primario fue la sobrevida libre de progresión (SLP) y los desenlaces secundarios incluyeron a la sobrevida global (SG) y eventos adversos (EA). Se señaló que la revisión de los datos clínicos y resultados de imágenes, para el criterio de SLP, fueron realizadas por un comité independientes ciego. El tiempo de seguimiento se calculó desde la fecha de la asignación aleatoria hasta la fecha en que se supo por última vez que el paciente estaba vivo. Para los pacientes fallecidos,

el tiempo de seguimiento se censuró según la fecha de muerte. La SLP se definió como el tiempo desde la asignación aleatoria hasta la primera observación de enfermedad progresiva confirmada radiológicamente o muerte.

De los 397 pacientes aleatorizados a cetuximab + FOLFOX-4 (n=193) o FOLFOX-4 (n=200), solo 393 recibieron el tratamiento de intervención correspondiente (población por intención a tratar modificada). Cabe señalar que no se especifica el motivo por el cual no fueron tratados. Dado que un paciente asignado a FOLFOX-4 recibió cetuximab + FOLFOX-4, este se analizó según la intención de tratar (ITT) modificada, para el análisis de eficacia, pero fue considerado en el grupo FOLFOX para el análisis de seguridad. La mediana de seguimiento fue de 44.4 meses y 48.7 meses para los grupos cetuximab + FOLFOX-4 y FOLFOX-4 solo, respectivamente. Las características principales del estudio se detallan en la **Tabla 6**.

Tabla 6. Características de los estudios incluidos.

	TAYLOR Qin et al 2018 (35)
Registro	NCT01228734
Diseño / fase	Ensayo Clínico Aleatorizado de etiqueta abierta / Fase III
Lugar / periodo de enrolamiento	Multicéntrico (25 centros de China: Fujian, Cantón, Heilongjiang, Hubei, Jilin, Shandong, Zhejiang, China) / Inicio del estudio: 9 de setiembre del 2010; Finalización Primaria: 25 de enero del 2016 (fecha de corte para el análisis del desenlace primario del estudio, SLP).

Participantes	<p>Total, de pacientes aleatorizados: n=397, de los cuales solo 393 recibieron el tratamiento (población por ITT modificada). No se especifica las razones de porque no recibieron tratamiento ni a que grupo fueron asignados esos 4 participantes.</p> <p><u>Características basales (intervención. n=193 / control. n=200)</u></p> <p>Mediana de edad (rango): 56 (21-83) / 56 (21-78)</p> <p>Sexo masculino, n (%): 127 (65.8) / 139 (69.5)</p> <p>ECOG 0, n (%): 63 (32.6) / 66 (33.0)</p> <p>N° de sitios de metástasis, n (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1: 72 (37.3) / 80 (40.0) - 2: 81 (42.0) / 63 (31.5) - 3: 27 (14.0) / 36 (18) - > 3: 13 (6.7) / 21 (10.5) <p>Solo metástasis hepática, n (%): 52 (26.9) / 56 (28.0)</p> <p>Localización del tumor primario, n (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Solo colon: 93 (48.2) / 105 (52.5) - Solo recto: 98 (50.8) / 95 (47.5)
----------------------	--

	TAYLOR Qin et al 2018 (35)
	<p>Lado del tumor primario, n (%)*:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Izquierdo: 146 (77.2) / 162 (81.0) - Derecho: 45 (23.3) / 38 (19.0)
Intervención	Cetuximab + FOLFOX-4
Comparador	FOLFOX-4
Desenlaces reportados (seguimiento)	<ul style="list-style-type: none"> ● Sobrevida global (1 año) ● Eventos adversos serios (1 año) ● Eventos adversos serios (3 años) – ClinicalTrial.gov ● Sobrevida libre de progresión (1 año) ● Discontinuación de la terapia por eventos adversos (1 año) ● Eventos adversos grado 3 o 4 (1 año)
Financiamiento	Merck KGaA, Darmstadt, Alemania

Abreviaturas empleadas: **ECA:** ensayo controlado aleatorizado; **ECOG:** clasificación del estado funcional según el *Eastern Cooperative Oncology Group*.

*Dos pacientes en grupo cetuximab + FOLFOX-4 no fueron evaluables para localización del tumor.

El ECA presentado por Ye et al. (NCT01564810) es un ensayo clínico aleatorizado de fase IV, de etiqueta abierta, realizado en un único centro en China. El objetivo de este estudio fue evaluar el uso de cetuximab más quimioterapia vs solo quimioterapia. La quimioterapia incluía el uso de FOLFOX o FOLFIRI (no evaluado en la presente ETS-MC). Incluyó pacientes adultos con CCRM, con KRAS no mutado, limitado al hígado, irresecable, EGFR positivo, ECOG 0-1 y evidencia de tumor medible. No obstante, no se precisa la proporción de pacientes incluidos con tumor primario de lado izquierdo. Se excluyó a los pacientes expuestos previamente a alguna terapia dirigida, quimioterapia, radioterapia o terapia de intervención para el CCRM. También se excluyeron pacientes con sospecha de metástasis cerebral u otros cánceres (con excepción del carcinoma de células escamosas de piel y cáncer de cuello uterino in situ) en los 5 años anteriores.

Los pacientes fueron asignados al azar en una proporción de 1:1 para recibir cetuximab más quimioterapia (FOLFOX-6 [fluoro uracilo, leucovorina y oxaliplatino modificados] o FOLFIRI [fluoro uracilo, leucovorina e irinotecán]) correspondiente al grupo A o quimioterapia sola correspondiente al grupo B. Se dio cetuximab una vez por semana (con una dosis de carga inicial de 400 mg/m² y posteriormente 250 mg/m²) o una vez cada 2 semanas (realizada después 2011; 500 mg/m² el día 1 y una vez cada 2 semanas a partir de entonces). El esquema de FOLFOX-6 consistió en día 1: oxaliplatino 85 mg/m², ácido folínico 400 mg/m² y fluoro uracilo 400 mg/m² bolo intravenoso, luego 2400 mg/m² durante 46 horas en infusión continua).

El desenlace primario fue la tasa de pacientes convertidos a resección por metástasis hepáticas. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la SLP, la SG y los eventos adversos. La SLP se definió como el tiempo desde la fecha de asignación aleatoria hasta la fecha de progresión de la enfermedad o muerte. La SG se calculó a partir de la asignación aleatoria a la muerte resultante de cualquier causa o fecha del último seguimiento, momento en el que se censuraron los datos. La mediana de seguimiento fue de 25 meses.

Tabla 7. Características de los estudios incluidos.

	Ye et al 2013 (36)
Registro	NCT01564810
Diseño / fase	Ensayo Clínico Aleatorizado de etiqueta abierta / Fase IV
Lugar / periodo de enrolamiento	Un solo centro en China (Hospital Zhongshan) / Inicio del estudio: setiembre del 2006; Finalización Primaria: junio 2012 (fecha de corte para los datos de sobrevida).
Participantes	<p>Total, de pacientes aleatorizados: n=138 (población por intención a tratar [ITT]), de los cuales 22 interrumpieron el tratamiento dentro de los primeros cuatro ciclos.</p> <p><u>Características basales (intervención, n=70 / control, n=68)</u></p> <p>Mediana de edad (rango): 57 (26-75) / 59 (35-75)</p> <p>Sexo masculino, n (%): 46 (65.7) / 42 (61.8)</p> <p>ECOG 0, n (%): 58 (82.9) / 54 (79.4)</p> <p>N° de metástasis hepáticas, n (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1: 14 (20.0) / 10 (14.7) - 2-4: 26 (37.1) / 28 (41.2) - > 4: 30 (42.9) / 30 (44.1) <p>Régimen de quimioterapia, n (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> - FOLFOX-6: 36 (51.4) / 31 (45.6) - FOLFIRI: 22 (31.4) / 21 (30.9)

	Ye et al 2013 (36)
	- Ambos (uno tras otro): 12 (17.1) / 16 (23.5) Lado del tumor primario: No se describe en este estudio
Intervención	Cetuximab + FOLFOX-6 Cetuximab + FOLFIRI (no evaluado en la presente ETS-MC)
Comparador	FOLFOX-6 o FOLFIRI (no evaluado en la presente ETS-MC)
Desenlaces reportados (seguimiento)	<ul style="list-style-type: none"> ● Sobrevida global (25 meses) ● Sobrevida Libre de Progresión (25 meses) ● Eventos adversos grado 3 o 4 (25 meses)
Financiamiento	Jianmin Xu

Abreviaturas empleadas: **ECA:** ensayo controlado aleatorizado; **ECOG:** clasificación del estado funcional según el *Eastern Cooperative Oncology Group*.

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

Tanto el ECA TAILOR de fase III como el ECA de Ye et al de fase IV, brindan evidencia indirecta para la población objetivo de la presente evaluación.

ECA TAYLOR

El ECA TAYLOR fue incluido en la presente evaluación porque presenta resultados para pacientes con CCRM, con gen RAS no mutado, tumor de lado izquierdo; sin embargo, no únicamente con metástasis hepática. Además, evalúa a la intervención y el comparador propuestos en la pregunta PICO de interés.

Sobre terapias adicionales distintas a las evaluadas, el ECA TAYLOR, evaluó el uso de cetuximab + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 solo; sin embargo, permitió el uso de terapias subsecuentes después de la progresión. Ello podría conllevar a un tratamiento posterior diferenciado entre los grupos, o a un cuidado diferenciado por parte de los investigadores del estudio, más aun considerando su diseño de etiqueta abierta

Con respecto al análisis de subgrupos, el análisis de subgrupos según la localización del tumor primario, consistió en un análisis post-hoc exploratorio; es decir este análisis fue posterior a la aleatorización. Al respecto, cabe señalar que los investigadores especificaron que cuando el tumor primario se originó en el ángulo esplénico, colon descendente, colon sigmoides o recto fue clasificado como localización izquierda. Los tumores originados en el apéndice, ciego, colon ascendente o ángulo esplénico fueron clasificados como de localización derecha. Los tumores del colon transversal se valoraron en dos análisis separados, clasificándolos como de localización derecha o excluyéndolos.

Es importante señalar que la localización del tumor no se consideró para una aleatorización estratificada, lo que podría llevar al desbalance de las características basales entre ambos grupos de tratamiento, lo que podría conllevar al reporte de resultados erróneos debido a diversos factores de confusión. Además, se debe tener en cuenta que, de acuerdo a lo descrito por los autores del estudio, la ubicación del tumor no mostró tener un efecto predictivo sobre ninguno de los desenlaces de eficacia (incluyendo la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión) evaluados en el estudio (valor de p de la interacción = 0.0839 para la SG y valor p de la interacción para la SLP = 0.4575, ajustados por tratamiento, sexo, tratamiento adyuvante previo y estado BRAF). En ese sentido, se debe señalar que los análisis de subgrupos no pre especificados, a su vez, aumentan las probabilidades de detectar diferencias estadísticamente significativas cuando en realidad no las hay, esto debido a errores aleatorios que resultan de las múltiples comparaciones llevadas a cabo en el estudio, sin el debido ajuste de la significancia estadística.

Por otro parte, con la información reportada en el estudio, no fue posible interpretar los resultados de SG dado que no se reportaron los riesgos absolutos o tasas de SG con cada intervención. De igual forma, no fue posible corroborar si el análisis de SG cumplía con los supuestos de riesgos proporcionales requerido para realizar este tipo de análisis (no se mostraron las curvas de Kaplan-Meier para el sub grupo de tumores primarios de localización izquierda). Además, la prueba de interacción estadística no mostró que la presencia de tumores primarios de localización izquierda modifique el efecto de cetuximab más FOLFOX-4 en comparación con FOLFOX-4 solo sobre la SG o la SLP. Por lo descrito, existe incertidumbre en el beneficio obtenido con cetuximab más FOLFOX-4 en comparación con FOLFOX-4 solo en términos de la SG de los pacientes con CCRM, no resecable, con gen RAS no

mutado y tumor primario de localización izquierda, sin tratamiento previo, indistintamente de la ubicación de la metástasis.

En referencia a la validez externa de los resultados, es importante tener en cuenta que la población evaluada por el ECA TAYLOR correspondió únicamente a pacientes procedentes de China, lo cual limita la extrapolación de sus resultados a otras poblaciones. Además, respecto a la característica de metástasis limitada al hígado, solo una proporción correspondió a pacientes con solo metástasis hepáticas (27 %), característica de interés para la población objetivo de la pregunta PICO de la presente evaluación.

En relación a la validez interna, la principal limitación fue su diseño de etiqueta abierta, por lo cual los investigadores y participantes conocían el tratamiento asignado, incrementando así el riesgo de sesgo. En ese sentido, la calificación de alto riesgo de sesgo para todos los desenlaces (sobrevida global, eventos adversos serios, supervivencia libre de progresión, eventos adversos de grado 3 o 4 y discontinuación por eventos adversos) fue por limitaciones en los dominios de cegamiento de los participantes y del personal, ya que su diseño de etiqueta abierta podría conducir a que los participantes recibieran cuidados adicionales de manera diferenciada; más aún, tomando en cuenta que la población evaluada recibió terapia posterior a la progresión. Adicionalmente a lo descrito, el estudio presenta riesgo de sesgo de notificación debido a que no se reportaron las tasas de supervivencia con cada tratamiento, tanto para la población general como para el subgrupo con tumor primario de localización izquierda, tampoco se reportaron las curvas de Kaplan-Meier del análisis de subgrupos (tumor primario de localización izquierda) por lo cual no fue posible verificar si el análisis de la supervivencia cumplía con los supuestos de riesgos proporcionales requerido para hacer dicho análisis. Los detalles de la evaluación del riesgo de sesgo con la herramienta RoB 1.0 se encuentran en el **Anexo 4a.**

ECA presentado por Ye et al

Los resultados de este estudio presentan evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO. Este estudio fue incluido en la presente evaluación porque incluye pacientes con CCRM, gen RAS no mutado, limitado al hígado; sin embargo, no describe la proporción de pacientes con tumor de lado izquierdo ni evalúa solo cetuximab + FOLFOX-6 sino también FOLFIRI, otro tipo de quimioterapia. Tomando

en cuenta que el estudio presenta resultados para el subgrupo de pacientes que recibieron cetuximab + FOLFOX-6 vs FOLFOX-6 solo, se consideró la inclusión de este estudio para la presente evaluación.

Sobre los análisis de subgrupos no pre especificados y de tipo retrospectivos, como en este caso, es importante precisar que, aumentan las probabilidades de detectar diferencias estadísticamente significativas cuando en realidad no las hay, esto debido a errores aleatorios que resultan de las múltiples comparaciones llevadas a cabo en el estudio, sin el debido ajuste de la significancia estadística. A su vez, este tipo de análisis rompe la aleatorización inicial del estudio, por lo cual existe el riesgo de desbalances en la comparabilidad de los grupos.

Por otro lado, el estudio no describe qué tratamientos recibieron los pacientes posteriores a la progresión, y por su diseño de etiqueta abierta, existe el riesgo de que los pacientes reciban cuidados adicionales de manera diferenciada. Estas limitaciones introducen sesgo de realización al estudio. Asimismo, existe alto riesgo de sesgo de notificación dado que no se reportaron las tasas de sobrevida con cada tratamiento para el subgrupo con tratado con FOLFOX-6 o cetuximab + FOLFOX-6, tampoco se reportó las curvas de Kaplan-Meier del análisis de subgrupos, por lo cual no fue posible verificar si el análisis de la sobrevida cumplía con los supuestos de riesgos proporcionales requerido para hacer dicho análisis. Los detalles de la evaluación del riesgo de sesgo con la herramienta RoB 1.0 se encuentran en el **Anexo 4b**.

D. Principales resultados

A continuación, se describe los resultados de eficacia (SG, SLP) reportados en los estudios para los subgrupos de pacientes con tumor primario de localización izquierda (n=308), indistintamente del tipo de metástasis (ECA TAYLOR) o el subgrupo de pacientes que recibió cetuximab + FOLFOX (n=67), indistintamente del lado de tumor primario (ECA de Ye et al). Los resultados de seguridad se reportan para toda población de estudio de cada ECA y no por subgrupos.

1. Sobrevida global

Según el ECA TAYLOR, a una mediana de seguimiento de 44.4 meses para el grupo cetuximab + FOLFOX-4 y de 48.7 meses para el grupo FOLFOX-4

(aproximadamente 4 años), la mediana de sobrevida para los grupos que recibieron cetuximab + FOLFOX-4 (n=146) y FOLFOX-4 (n=162) fueron 22.0 meses y 18.7 meses. El Hazard Ratio (HR) estimado fue 0.69 (IC del 95 %: 0.53 a 0.90; p=0.006) (35). No se informó sobre las tasas de sobrevida para ninguno de los sub grupos evaluados. Tampoco se presentaron las curvas de Kaplan-Meier para el análisis de subgrupo de paciente con tumor primario de localización izquierda, por lo cual no fue posible corroborar que se cumpla el supuesto de proporcionalidad requerido para dicho análisis. La diferencia absoluta de riesgos fue - 12.9 % (IC 95 %: -22.5 % a -3.5 %) (35). La certeza de evidencia fue considerada muy baja, habiendo penalizado 1 nivel por riesgo de sesgo serio (estudio con diseño de etiqueta abierta, alto riesgo de sesgo de notificación, alto riesgo de sesgo por cegamiento de los participantes y del personal, cegamiento de los evaluadores del desenlace. Así también, existe alto riesgo de sesgo debido a que los pacientes recibieron terapias posteriores a la progresión como quimioterapia, otro anti-EGFR, entre otros tratamientos). Asimismo, se disminuyó 1 nivel debido a evidencia indirecta (solo 27 % tuvo metástasis solo al hígado), 1 nivel de evidencia por imprecisión (el IC cruzó los tres umbrales de magnitud del efecto) y 1 nivel de evidencia debido a otras consideraciones (los resultados proceden de un análisis de sub grupos no pre especificados lo cual aumenta la probabilidad de encontrar diferencias estadísticamente significativas cuando en realizada no las hay, esto debido a errores aleatorios que resultan de las múltiples comparaciones llevadas a cabo en el estudio). Esto quiere decir que la evidencia es incierta sobre el efecto de cetuximab + FOLFOX en la sobrevida global en pacientes con CCRM no resecable con tumor primario de localización izquierda, con expresión de EGFR, gen RAS no mutado y sin tratamiento sistémico previo a los 44 meses de seguimiento (35).

Según Ye et al, a una mediana de seguimiento de 25 meses (aproximadamente 2 años), la mediana de sobrevida para los grupos que recibieron cetuximab + FOLFOX-6 (n=36) y FOLFOX-6 (n=31) fueron 34.8 meses y 22.1 meses. No se reportó la incidencia de muerte o la tasa de sobrevida para ninguno de los subgrupos evaluados, tampoco se reportó el HR o el riesgo relativo (RR) estimado, ni se presentaron las curvas de Kaplan-Meier para el análisis de subgrupo de paciente, por lo cual no fue posible corroborar que se cumpla el supuesto de proporcionalidad requerido para dicho análisis (36). No fue posible estimar la diferencia absoluta de riesgos en la tasa de muerte. Únicamente se valoró la diferencia de medianas que fue de +12.7 meses para el grupo que recibió

cetuximab + FOLFOX-6 en comparación con el grupo que recibió solo FOLFOX-6. La certeza de evidencia fue considerada muy baja, habiendo penalizado 2 niveles por riesgo de sesgo serio (estudio con diseño de etiqueta abierta, alto riesgo de sesgo de selección, alto riesgo de sesgo de notificación, alto riesgo de sesgo por cegamiento de los participantes y del personal, cegamiento de los evaluadores del desenlace. Así también, existe alto riesgo de sesgo debido a que los pacientes recibieron terapias posteriores a la progresión). Asimismo, se disminuyó 1 nivel debido a evidencia indirecta (se desconoce la proporción de pacientes con tumor primario de lado izquierdo) y 1 nivel debido a otras consideraciones (los resultados proceden de un análisis de sub grupos no preespecificados lo cual aumenta la probabilidad de encontrar diferencias estadísticamente significativas cuando en realidad no las hay. Esto debido a errores aleatorios que resultan de las múltiples comparaciones llevadas a cabo en el estudio). Esto quiere decir que la evidencia es incierta sobre el efecto de cetuximab + FOLFOX en la supervivencia global en pacientes con CCRM no resecable con tumor primario de localización izquierda, con expresión de EGFR, gen RAS no mutado y sin tratamiento sistémico previo a los 25 meses de seguimiento (36).

2. **Calidad de vida**

Los estudios encontrados no proporcionaron información para este desenlace.

3. **Eventos adversos serios**

Según el ECA TAYLOR, a una mediana de seguimiento de 44.4 meses para el grupo cetuximab + FOLFOX-4 y de 48.7 meses para el grupo FOLFOX-4 (aproximadamente 4 años), la incidencia de EA serios fue de 19.1 % en quienes recibieron cetuximab + FOLFOX-4 (n=194) y 13.1 % en quienes recibieron FOLFOX-4 (n=199). Cabe señalar que el estudio reportó 8 muertes relacionadas a EA en el grupo que recibió cetuximab + FOLFOX-4 y 5 muertes en el grupo FOLFOX-4 (35). El equipo metodológico de la presente ETS-EMC estimó el RR y sus intervalos de confianza al 95% para poder determinar las diferencias absolutas entre ambos grupos de intervención. El RR estimado fue de 1.46 (IC 95 %: 0.92 a 2.31) y la diferencia absoluta de riesgos fue de +6.0 % (IC 95%: -1.0 % a +17.1 %). La certeza de la evidencia fue considerada baja, habiéndose penalizado 1 nivel por riesgo de sesgo serio (alto riesgo de sesgo debido a falta de cegamiento de los participantes, del personal, y de los evaluadores del desenlace), 1 nivel debido a evidencia indirecta (solo un 27 % de la población evaluada presentó únicamente

metástasis hepática). Esto quiere decir que el uso de cetuximab + FOLFOX en lugar del uso de solo FOLFOX podría producir 60 casos más de eventos adversos serios por cada 1000 pacientes tratados (IC 95%: de 10 menos a 171 más) (35).

Según lo reportado en ClinicalTrial.gov para el ECA TAYLOR, a 333 semanas de seguimiento (aproximadamente 6 años) la incidencia de EA serios fue de 21.65 % (42/194) en quienes recibieron cetuximab + FOLFOX-4 y de 13.57 % (27/199) en quienes recibieron FOLFOX-4. El equipo metodológico de la presente ETS-EMC estimó el RR y sus intervalos de confianza al 95% para poder determinar las diferencias absolutas entre ambos grupos de intervención. El RR estimado fue de 1.60 (IC 95 %: 1.03 a 2.48) y la diferencia absoluta de riesgos fue de +8.1 % (IC 95%: +0.4 % a +20.1 %). La certeza de la evidencia fue considerada baja, habiéndose penalizado 1 nivel por riesgo de sesgo serio (alto riesgo de sesgo debido a falta de cegamiento de los participantes, del personal, y de los evaluadores del desenlace), 1 nivel debido a evidencia indirecta (solo un 27% de la población evaluada presentó únicamente metástasis hepática). Esto quiere decir que el uso de cetuximab + FOLFOX en lugar del uso de solo FOLFOX podría producir 81 casos más de eventos adversos serios por cada 1000 pacientes tratados (IC 95%: de 4 más a 201 más).

El ECA de Ye et al no presentó información para este desenlace (36) y tampoco reporta los resultados en ClinicalTrials.gov.

4. **Sobrevida Libre de Progresión**

Según el ECA TAYLOR, a una mediana de seguimiento de 44.4 meses para el grupo cetuximab + FOLFOX-4 y de 48.7 meses para el grupo FOLFOX-4 (aproximadamente 3 años), la mediana de la SLP para los grupos que recibieron cetuximab + FOLFOX-4 (n=146) y FOLFOX-4 (n=162) fueron 9.2 meses y 7.6 meses. El Hazard Ratio (HR) estimado fue 0.68 (IC del 95 %: 0.50 a 0.91) (35). No se informó sobre las tasas de supervivencia para ninguno de los subgrupos evaluados. Tampoco se presentaron las curvas de Kaplan-Meier para el análisis de subgrupo de paciente con tumor primario de localización izquierda, por lo cual no fue posible corroborar que se cumpla el supuesto de proporcionalidad requerido para dicho análisis. La diferencia absoluta de riesgos fue -12.1 % (IC 95 %: -20.1 % a -3.2 %)(35). La certeza de evidencia fue considerada muy baja, habiendo penalizado 1

nivel por riesgo de sesgo serio (estudio con diseño de etiqueta abierta, alto riesgo de sesgo de notificación, alto riesgo de sesgo por cegamiento de los participantes y del personal, cegamiento de los evaluadores del desenlace). Asimismo, se disminuyó 1 nivel debido a evidencia indirecta (solo 27 % tuvo metástasis solo al hígado), 1 nivel de evidencia por imprecisión (el IC cruzó los tres umbrales de magnitud del efecto) y 1 nivel de evidencia debido a otras consideraciones (los resultados proceden de un análisis de sub grupos no pre especificados lo cual aumenta la probabilidad de encontrar diferencias estadísticamente significativas cuando en realizada no las hay, esto debido a errores aleatorios que resultan de las múltiples comparaciones llevadas a cabo en el estudio). Esto quiere decir que la evidencia es incierta sobre el efecto de cetuximab + FOLFOX en la SLP en pacientes con CCRM no resecable con tumor primario de localización izquierda, con expresión de EGFR, gen RAS no mutado y sin tratamiento sistémico previo a los 44 meses de seguimiento (35).

Según Ye et al, a una mediana de seguimiento de 25 meses (aproximadamente 2 años), la mediana de sobrevivida para los grupos que recibieron cetuximab + FOLFOX-6 (n=36) y FOLFOX-6 (n=31) fueron 10.1 meses y 6.4 meses. No se reportó la tasa de SLP para ninguno de los subgrupos evaluados, tampoco se reportó el HR estimado, ni se presentaron las curvas de Kaplan-Meier para el análisis de subgrupo de paciente, por lo cual no fue posible corroborar que se cumpla el supuesto de proporcionalidad requerido para dicho análisis (36). No fue posible estimar la diferencia absoluta de riesgos en la tasa SLP. Únicamente se valoró la diferencia de medianas de la SLP que fue de +3.7 meses para el grupo que recibió cetuximab

+ FOLFOX-6 en comparación con el grupo que recibió solo FOLFOX-6. La certeza de evidencia fue considerada muy baja, habiendo penalizado 2 niveles por riesgo de sesgo serio (estudio con diseño de etiqueta abierta, alto riesgo de sesgo de selección, alto riesgo de sesgo de notificación, alto riesgo de sesgo por cegamiento de los participantes y del personal, cegamiento de los evaluadores del desenlace). Asimismo, se disminuyó 1 nivel debido a evidencia indirecta (se desconoce la proporción de pacientes con tumor primario de lado izquierdo) y 1 nivel de evidencia por debido a otras consideraciones (los resultados proceden de un análisis de sub grupos no pre especificados lo cual aumenta la probabilidad de encontrar diferencias estadísticamente significativas cuando en realizada no las hay, esto debido a errores aleatorios que resultan de las múltiples comparaciones llevadas a cabo en

el estudio). Esto quiere decir que la evidencia es incierta sobre el efecto de cetuximab + FOLFOX en la SLP en pacientes con CCRM no resecable con tumor primario de localización izquierda, con expresión de EGFR, gen RAS no mutado y sin tratamiento sistémico previo a los 25 meses de seguimiento (36).

5. **Discontinuación de la terapia por eventos adversos**

Según el ECA TAYLOR, a una mediana de seguimiento de 44.4 meses para el grupo cetuximab + FOLFOX-4 y de 48.7 meses para el grupo FOLFOX-4 (aproximadamente 3 años), la incidencia de discontinuación de la terapia por eventos adversos fue de 39.2 % en quienes recibieron cetuximab + FOLFOX-4 (n=194) y 27.1 % en quienes recibieron FOLFOX-4 (n=199) (35). El equipo metodológico de la presente ETS-EMC estimó el RR y sus intervalos de confianza al 95% para poder determinar las diferencias absolutas entre ambos grupos de intervención. El RR estimado fue de 1.44 (IC 95 %: 1.08 a 1.92) y la diferencia absoluta de riesgos fue de +11.9 % (IC 95%: -1.0 % a +17.1 %). La certeza de la evidencia fue considerada baja, habiéndose penalizado 1 nivel por riesgo de sesgo serio (alto riesgo de sesgo debido a falta de cegamiento de los participantes, del personal, y de los evaluadores del desenlace), 1 nivel debido a evidencia indirecta (solo un 27 % de la población evaluada presentó únicamente metástasis hepática). Esto quiere decir que el uso de cetuximab + FOLFOX en lugar del uso de solo FOLFOX podría producir 119 casos más de discontinuación de la terapia por eventos adversos por cada 1000 pacientes tratados (IC 95%: de 22 más a 250 más)(35).

El ECA de Ye et al no presentó información para este desenlace (36).

6. **Eventos adversos de grado 3 o 4**

Según el ECA TAYLOR, a una mediana de seguimiento de 44.4 meses para el grupo cetuximab + FOLFOX-4 y de 48.7 meses para el grupo FOLFOX-4 (aproximadamente 3 años), la incidencia de eventos adversos de grado 3 o 4, para el grupo cetuximab + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 fueron: rash (13.9 % vs 0 %), dermatitis acneiforme (7.2 % vs 0 %), neutropenia (61.9 % vs 43.2 %), fatiga (12.9 % vs 9.5 %), trombocitopenia (10.3 % vs 6.5 %), estomatitis (6.2 % vs 0.5 %), diarrea (5.7 % vs 2.0 %), insuficiencia de médula ósea (4.6 % vs 6.0 %) (35). La certeza de la evidencia fue considerada baja, habiéndose penalizado 1 nivel por riesgo de sesgo serio (alto riesgo de sesgo debido a falta de

cegamiento de los participantes, del personal, y de los evaluadores del desenlace), 1 nivel debido a evidencia indirecta (solo un 27 % de la población evaluada presentó únicamente metástasis hepática). Esto quiere decir que el uso de cetuximab + FOLFOX en lugar del uso de solo FOLFOX podría más eventos adversos grado 3 a 4 en pacientes con CCRM no resecable con tumor primario de localización izquierda, con expresión de EGFR, gen RAS no mutado y sin tratamiento sistémico previo (35).

Según Ye et al, a una mediana de seguimiento de 25 meses (aproximadamente 2 años), la incidencia de eventos adversos de grado 3 o 4, para el grupo cetuximab + FOLFOX-4 vs FOLFOX-4 fueron: rash (12.9 % vs 2.9 %), leucopenia (11.4 % vs 8.8 %), neuropatía periférica (4.3 % vs 5.9 %), diarrea (5.7 % vs 4.4 %), náuseas/vómitos (4.3 % vs 4.4 %), (36). La certeza de evidencia fue considerada muy baja, habiendo penalizado 2 niveles por riesgo de sesgo serio (estudio con diseño de etiqueta abierta, alto riesgo de sesgo de selección, alto riesgo de sesgo de notificación, alto riesgo de sesgo por cegamiento de los participantes y del personal, cegamiento de los evaluadores del desenlace). Asimismo, se disminuyó 1 nivel debido a evidencia indirecta (se desconoce la proporción de pacientes con tumor primario de lado izquierdo, la cual es una característica de la población objetivo para la presente evaluación) y 1 nivel de evidencia por debido a otras consideraciones (los resultados proceden de un análisis de sub grupos no pre especificados lo cual aumenta la probabilidad de encontrar diferencias estadísticamente significativas cuando en realizada no las hay, esto debido a errores aleatorios que resultan de las múltiples comparaciones llevadas a cabo en el estudio). Esto quiere decir que la evidencia es incierta sobre el efecto de cetuximab + FOLFOX en la incidencia de eventos adversos grado 3 a 4 en pacientes con CCRM no resecable con tumor primario de localización izquierda, con expresión de EGFR, gen RAS no mutado y sin tratamiento sistémico previo a los 25 meses de seguimiento (36).

E. Tabla de resumen de evidencia (SoF) de GRADE

Población: Pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico limitado al hígado, no resecable, con tumor primario de localización izquierda, con expresión de EGFR y genRAS no mutado, sin tratamiento sistémico previo

Intervención: Cetuximab + FOLFOX-4

Comparador: FOLFOX-4 **Bibliografía por desenlace:**

- **Sobrevida global:** ECA TAYLOR, Qin et al. 2018
- **Calidad de vida:** El estudio encontrado no proporcionó evidencia para este desenlace.
- **Eventos adversos serios:** ECA TAYLOR, Qin et al. 2018
- **Sobrevida libre de progresión:** ECA TAYLOR, Qin et al. 2018
- **Discontinuación de la terapia por eventos adversos:** ECA TAYLOR, Qin et al. 2018
- **Eventos adversos grado 3 o 4:** ECA TAYLOR, Qin et al. 2018.

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios (muestra)	Intervención: Cetuximab + FOLFOX-4 (n=193)	Comparación: FOLFOX-4 (n=200)	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia absoluta (IC 95%)	Certeza de la evidencia	Interpretación**
Sobrevida global* [Tiempo hasta la mortalidad]	CRÍTICO	1 ECA fase III (subgrupo de n=308)	n=146 Incidencia de mortalidad: No reportada Porcentaje de sobrevida: No reportado	n=162 Incidencia de mortalidad: No reportada Porcentaje de sobrevida: No reportado	HR: 0.69 (0.53 a 0.90)	- 12.9 %*** (-22.5 % a - 3.5 %) [129 menos por cada 1000 (de 225 menos a 35menos)]	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c,f}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de cetuximab + FOLFOX en la sobrevida global en pacientes adultos con CCRM, limitado al hígado, no resecable, con tumor primario de localización izquierda, con expresión de EGFR y gen RAS no mutado, sin tratamiento sistémico previo a 44 meses de seguimiento.
			Mediana: 22.0 meses	Mediana: 18.7 meses	-	Diferencia de medianas +3.3		
Calidad de vida	CRÍTICO	El estudio encontrado no proporcionó evidencia para este desenlace						
Eventos adversos serios*	CRITICO	1 ECA fase III (n=393)	n=194 19.1 % (37/194)	n=199 13.1 % (26/199)	RR=1.46 (0.92 a 2.31)	+ 6.0 % (-1.0 % a +17.1 %) [60 más por cada 1000 (de	⊕⊕○○ BAJA ^{d,e}	Podría ser que el uso de cetuximab + FOLFOX en lugar del uso de solo FOLFOX aumente el número de pacientes que desarrollan eventos adversos

						10 menos a 171 más)]		serios en 60 más por cada 1000 adultos con CCRM, limitado al hígado, no resecable, con tumor primario de localización izquierda, con expresión de EGFR y gen RAS no mutado, sin tratamiento sistémico previo, a 44 meses de seguimiento.
Eventos adversos serios a 333 semanas (6 años)	CRITICO	1 ECA faseIII (n=393)	n=194 21.65 % (42/194)	n=199 13.57 % (27/199)	RR=1.60 (1.03 a 2.48)	+ 8.1 % (+0.4 % a +20.1 %) [81 más por cada 1000 (de 4 más a 201 más)]	⊕⊕○○ BAJA ^{d,e}	Podría ser que el uso de cetuximab +FOLFOX en lugar del uso de solo FOLFOX aumente el número de pacientes que desarrollan eventos adversos serios en 81 más por cada 1000 adultos con CCRM, limitado al hígado, no resecable, con tumor primario de localización izquierda, con expresión de EGFR y gen RAS no mutado, sin tratamiento sistémico previo, a 333 semanas (6 años) de seguimiento.
Sobrevida Libre de Progresión*	IMPORTANTE	1 ECA faseIII (subgrupo de n=308)	n=146 Incidencia de mortalidad: No reportada	n=162 Incidencia de mortalidad: No reportada	HR: 0.68 (0.50 a 0.91)	- 12.1 %*** (-20.1 % a - 3.2 %) [121 menos por cada 1000 (de 201 menos a 32 menos)]	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de cetuximab + FOLFOX en la supervivencia libre de progresión en pacientes adultos con CCRM, limitado al hígado, no resecable, con tumor primario de localización izquierda, con expresión de EGFR y gen RAS no mutado, sin tratamiento sistémico previo a 44 meses de seguimiento.
			Porcentaje desobrevida: No reportado	Porcentaje desobrevida: No reportado	-	Diferencia de medianas +1.6		
			Mediana: 9.2 meses	Mediana: 7.6 meses				

Descontinuación de la terapia (quimioterapia) por eventos adversos*	IMPORTANTE	1 ECA fase III (n=393)	n=194 39.2 % (76/194) Adicionalmente 16 % discontinuó cetuximab por EA	n=199 27.1 % (54/199)	RR=1.44 (1.08 a 1.92)	+ 11.9 % (+2.2 % a +25.0 %) [119 más por cada 1000 (de 22 más a 250 más)]	⊕⊕○○ BAJA ^{d,e}	Podría ser que el uso de cetuximab +FOLFOX en lugar del uso de solo FOLFOX aumente el número de pacientes que discontinúan la terapia por eventos adversos en 119 más por cada 1000 adultos con CCRM, limitado al hígado, no resecable, con tumor primario de localización izquierda, con expresión de EGFR y gen RAS no mutado, sin tratamiento sistémico previo, a 44 meses de seguimiento.
Eventos adversos grado 3 a 4*	IMPORTANTE	1 ECA fase III (n=393)	Rash 13.9 % (27/194)	Rash 0 % (0/199)	RR: No estimable	No estimable	⊕⊕○○ BAJA ^{d,e}	Podría ser que el uso de cetuximab +FOLFOX en lugar del uso de solo FOLFOX aumente el número de pacientes que desarrollan eventos adversos de grado 3 a 4 en 186 más (neutropenia), 33 más (fatiga), 38 más (trombocitopenia), 57 más (estomatitis), 37 más (diarrea); o disminuya el número de pacientes con insuficiencia de médula ósea en 14 menos, por cada 1000 adultos con CCRM, limitado al hígado, no resecable, con tumor primario de localización izquierda, con expresión de EGFR y gen RAS no mutado, sin tratamiento sistémico previo, a 44 meses de seguimiento.
			Dermatitis acneiforme 7.2 % (14/194)	Dermatitis acneiforme 0 % (0/194)	RR: No estimable	No estimable		
			Neutropenia 61.9 % (120/194)	Neutropenia 43.2 % (86/113)	RR=1.43 3(1.18 a 1.74)	+ 18.6 % (+7.8 % a +32.0 %) [186 más por cada 1000 (de 78 más a 320 más)]		
			Fatiga 12.9 % (25/194)	Fatiga 9.5 % (19/199)	RR=1.35 (0.77 a 2.37)	+ 3.3 % (-2.2 % a +13.1.0 %) [33 más por cada 1000 (de		

						22 menos a 131 más)]	Solo el uso de cetuximab + FOLFOX, y no el de FOLFOX solo, reportó eventos adversos de grado 3 a 4 de tipo Rash y Dermatitis acneiformes en adultos con CCRM, limitado al hígado, no resecable, con tumor primario de localización izquierda, con expresión de EGFR y gen RAS no mutado, sin tratamiento sistémico previo, a 44 meses de seguimiento.
		Trombocitopenia 10.3 % (20/194)	Trombocitopenia 6.5 % (13/199)	RR=1.58 (0.81 a 3.08)	+ 3.8 % (-1.2 % a +13.6 %) [38 más por cada 1000 (de 12 menos a 136 más)]		
		Estomatitis 6.2 %	Estomatitis 0.5 %	RR=12.31 (1.62 a 93.76)	+ 5.7 % (+0.3 % a +46.0 %) [57 más por cada 1000 (de 3 más a 460 más)]		
		Diarrea 5.7 %	Diarrea 2.0 %	RR=2.82 (0.91 a 8.71)	+ 3.7 % (-0.2 % a +15.5 %) [37 más por cada 1000 (de 2 menos a 155 más)]		
		Insuficiencia de Medula Ósea 4.6 %	Insuficiencia de Medula Ósea 6.0 %	RR=0.77 (0.33 a 1.78)	- 1.4 % (-4.0 % a +4.7 %) [14 menos por cada 1000 (de 40 menos a 47 más)]		

Abreviaturas utilizadas: **IC:** Intervalo de confianza; **ECA:** Ensayo clínico aleatorizado; **EA:** Evento adverso; **RR:** Riesgo relativo; **HR:** Hazard ratio o razón de Hazard.

* A una mediana de seguimiento de 44.4 meses para el grupo cetuximab + FOLFOX-4 y de 48.7 meses para el grupo FOLFOX-4

**Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término; moderada = probablemente; baja = podría ser; muy baja = la evidencia es muy incierta.

***Dado que no se reportó la incidencia de muerte o sobrevida global, o sobrevida libre de progresión, se tomó en cuenta la incidencia de muerte para la población total del estudio (72.0 % [139/193] para cetuximab + FOLFOX-4 y 80.5 % [161/200] para FOLFOX-4), en el cual también se obtuvieron resultados a favor de la intervención con cetuximab + FOLFOX-4.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- a. Se disminuyó 1 nivel de evidencia debido a riesgo de sesgo serio: **alto riesgo de sesgo de notificación** (no se reportaron las tasas de sobrevida global o sobrevida libre de progresión con cada tratamiento, tanto para la población general como para el subgrupo con tumor primario de localización izquierda, tampoco se reportó las curvas de Kaplan-Meyer del análisis de subgrupos [tumor primario de localización izquierda]), **alto sesgo de selección**, debido a que se trató de un análisis de subgrupo que rompe la aleatorización, y **otros sesgos** (los pacientes recibieron terapia posterior a la progresión de la enfermedad, el 15 % del grupo FOLFOX y el 1.6 % del grupo cetuximab +FOLFOX recibieron anti-EGFR de segunda línea, entre otros tratamientos. Este manejo diferenciado entre los grupos, posterior a la progresión, introduce riesgo de sesgo al estudio).
- b. Se disminuyó un nivel debido a evidencia indirecta: solo un porcentaje de la población total evaluada presentó metástasis hepática (27 %) y no se especifica que porcentaje del subgrupo de pacientes de interés para la presente evaluación (tumor primario de lado izquierdo) presentó únicamente metástasis hepáticas, que es una característica de la población objetivo de la pregunta PICO.
- c. Se disminuyó un nivel de evidencia debido a otras consideraciones. Corresponde a un análisis de subgrupo de tipo exploratorio no preespecificado (*post hoc*, tal como señalan los autores), cuyos resultados deben corroborarse con futuros estudios clínicos diseñados para ello. La aleatorización de los participantes fue no estratificada y no considero la característica lado del tumor primario para la asignación del tratamiento. En ese sentido, los análisis de subgrupos no preespecificados, a su vez, aumentan las probabilidades de detectar diferencias estadísticamente significativas cuando en realidad no las hay, esto debido a errores aleatorios que resultan de las múltiples comparaciones llevadas a cabo en el estudio, sin el debido ajuste de la significancia estadística.
- d. Se disminuyó un nivel de evidencia debido a riesgo de sesgo serio: alto riesgo de sesgo de selección, realización y detección dado su diseño de etiqueta abierta (existe el riesgo de que los pacientes reciban cuidados adicionales de manera diferenciada y diferencias sistemáticas en la evaluación de los resultados de las intervenciones entre los grupos).
- e. Se disminuyó un nivel debido a evidencia indirecta: solo un porcentaje de la población total evaluada presentó metástasis hepática (27 %) y la población incluyó tanto a aquellos con tumor primario de lado izquierdo como derecho. Este último no corresponde con la población de la pregunta PICO.
- f. Se disminuye un nivel debido a imprecisión, el IC cruzó los umbrales desde un efecto trivial hasta un efecto grande

Población: Pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico limitado al hígado, no resecable, con tumor primario de localización izquierda, con expresión de EGFR y genRAS no mutado, sin tratamiento sistémico previo

Intervención: Cetuximab + FOLFOX-6

Comparador: FOLFOX-6 **Bibliografía por desenlace:**

- **Sobrevida global:** ECA Fase 4, Ye et al. 2013 (NCT01564810)
- **Calidad de vida:** El estudio encontrado no proporcionó evidencia para este desenlace.
- **Eventos adversos serios:** ECA Fase 4, Ye et al. 2013
- **Sobrevida libre de progresión:** ECA Fase 4, Ye et al. 2013
- **Discontinuación de la terapia por eventos adversos:** ECA Fase 4, Ye et al. 2013
- **Eventos adversos grado 3 o 4:** ECA Fase 4, Ye et al. 2013

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	de	Importancia	Número y Tipo de estudios (muestra)	Intervención: Cetuximab + FOLFOX-6 (n=70)	Comparación: quimioterapia (n=68)	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia absoluta (IC 95%)	Certeza de la evidencia	Interpretación**
Sobrevida global* [Tiempo hasta la mortalidad]		CRÍTICO	1 ECA fase IV (n=138)	Cetuximab + FOLFOX, n=36 Incidencia de mortalidad: No reportada Porcentaje de sobrevida: No reportado	FOLFOX, n=31 Incidencia de mortalidad: No reportada Porcentaje de sobrevida: No reportado	No reportado por el estudio (HR ni RR), solo se informa valor p=0.041	No estimable	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de cetuximab + FOLFOX en la sobrevida global en pacientes adultos con CCRM, limitado al hígado, no resecable, con tumor primario de localización izquierda, con expresión de EGFR y gen RAS no mutado, sin tratamiento sistémico previo a 25 meses de seguimiento.
				Mediana: 34.8 meses (23.4 a 40.6)	Mediana: 22.1 meses (16.9 a 23.1)	-	Diferencia de medianas +12.7 meses		
Calidad de vida		CRÍTICO	El estudio encontrado no proporcionó evidencia para este desenlace						
Eventos adversos serios		CRÍTICO	El estudio encontrado no proporcionó evidencia para este desenlace						

Sobrevida Libre de Progresión*	IMPORTANTE	1 ECA faseIV (n=67)	Cetuximab + FOLFOX, n=36 Incidencia de mortalidad: No reportada Porcentaje desobrevida: No reportado	FOLFOX, n=31 Incidencia de mortalidad: No reportada Porcentaje de sobrevida: No reportado	No reportado por el estudio (HR ni RR), solose informa valor $p=0.048$	No estimable	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de cetuximab + FOLFOX en la sobrevida libre de progresión en pacientes adultos con CCRM, limitado al hígado, no resecable, con tumor primario de localización izquierda, con expresión de EGFR y gen RAS no mutado, sin tratamiento sistémico previo a 25 meses de seguimiento.
			Mediana: 10.1 meses (8.2 a 13.8)	Mediana: 6.4 meses (4.7 a 7.3)	-	Diferencia de medianas +3.7 meses		
Eventos adversos grado3 a 4*	IMPORTANTE	1 ECA faseIV (n=138)	Rash 12.9 % (9/70)	Rash 2.9 % (2/68)	RR=4.25 (0.95 a 18.97)	+ 9.6 % (-0.1 % a +52.9%) [96 más por cada 1000 (de 1 menos a 529 más)]	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,d}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de cetuximab + FOLFOX en la presencia de eventos adversos de grado 3 A 4 en pacientes adultos con CCRM, limitado al hígado, no resecable, con tumor primario de localización izquierda, con expresión de EGFR y gen RAS no mutado, sin tratamiento sistémico previo a 25 meses de seguimiento.
			Leucopenia /neutropenia 11.4 % (8/70)	Leucopenia /neutropenia 8.8 % (6/68)	RR=1.30 (0.47 a 3.54)	+ 2.6 % (-4.7% a +22.4%) [26 más por cada 1000 (de 47 menos a 224 más)]		
			Neuropatía periférica 4.3 % (3/70)	Neuropatía periférica 5.9 % (4/68)	RR=0.73 (0.17 a 3.13)	- 1.6 % (-4.9% a +12.5%) [16 menos por cada 1000 (de 49 menos a 125 más)]		
			Diarrea 5.7 % (4/70)	Diarrea 4.4 % (3/68)	RR=1.30 (0.30 a 5.57)	+ 1.3 % (-3.1 % a +20.2%)		

						[13 más por cada 1000 (de 31 menos a 202 más)]	
			Náuseas / vómitos 4.3 % (3/70)	Náuseas / vómitos 4.4 % (3/68)	RR=0.97 (0.20 a 4.65)	- 0.1 % (-3.5 % a +16.1 %) [1 menos por cada 1000 (de 35 menos a 161 más)]	

Abreviaturas utilizadas: **IC:** Intervalo de confianza; **ECA:** Ensayo clínico aleatorizado; **EA:** Evento adverso; **RR:** Riesgo relativo; **HR:** Hazard ratio o razón de Hazard.

* A una mediana de seguimiento de 25 meses para toda la cohorte.

**Términos estandarizados según la certeza de la evidencia: alta = ningún término; moderada = probablemente; baja = podría ser; muy baja = la evidencia es muy incierta.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- Se disminuyó 2 niveles de evidencia debido a riesgo de sesgo serio: **existe alto riesgo de sesgo de selección**, esto debido a que no describe el método de la generación de la secuencia aleatoria para la asignación de los tratamientos evaluados. Además, el análisis de la sobrevida para la población de interés de la presente evaluación proviene de un análisis de subgrupos retrospectivo que rompe la aleatorización inicial del estudio y por lo cual existe el riesgo de desbalances en la comparabilidad de los grupos. Además, el estudio no describe que tratamientos recibieron los pacientes posteriores a la progresión, aunado a ello, su diseño de etiqueta abierta existe el riesgo de que los pacientes reciban cuidados adicionales de manera diferenciada, lo cual incrementa el **riesgo de sesgo de realización**. Así también, **existe alto riesgo de sesgo de notificación** (no se reportaron las tasas de sobrevida con cada tratamiento para el subgrupo con tratado con FOLFOX o cetuximab + FOLFOX, tampoco se reportó las curvas de Kaplan-Meier del análisis de subgrupos, por lo cual no fue posible verificar si el análisis de la sobrevida cumplía con los supuestos de riesgos proporcionales requerido para hacer dicho análisis).
- Se disminuyó un nivel debido a evidencia indirecta: el estudio no describe que porcentaje de pacientes evaluados presentó tumor primario de lado izquierdo, la cual es una característica de la población objetivo de la pregunta PICO. Además, para los eventos adversos serios y discontinuación de la terapia por eventos adversos, los resultados corresponden a pacientes tratados con FOLFOX o FOLFIRI, este último tratamiento no corresponde a la presente evaluación.
- Se disminuyó un nivel de evidencia debido a otras consideraciones. Corresponde a un análisis de subgrupo de tipo exploratorio no preespecificado (*post hoc*, tal como señalan los autores), cuyos resultados deben corroborarse con futuros estudios clínicos diseñados para ello. En ese sentido, los análisis de subgrupos no preespecificados, a su vez, aumentan las probabilidades de detectar diferencias estadísticamente significativas cuando en realidad no las hay, esto debido a errores aleatorios que resultan de las múltiples comparaciones llevadas a cabo en el estudio, sin el debido ajuste de la significancia estadística.
- Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión debido a que el IC 95% atraviesa uno de los dos puntos de corte 0.75 o 1.25.

V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA

Entre los desenlaces críticos, la SG tuvo una certeza de evidencia muy baja, mientras que el desenlace crítico de eventos adversos serios tuvo una certeza de evidencia baja. Entre los desenlaces importantes la SLP tuvo una certeza de evidencia muy baja y la discontinuación por eventos adversos, así como los eventos adversos de grado 3 a 4 tuvieron una certeza de evidencia baja. Según el Documento Técnico “Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de Tecnologías Sanitarias oncológicas de alto costo” (21), cuando la certeza de evidencia difiere entre los diferentes desenlaces, la menor certeza de evidencia para cualquier desenlace relevante determina la certeza global. En este sentido, la certeza global de la evidencia fue considerada muy baja.

V.5 BALANCE DE 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 se identificaron cuatro estudios (37–40). Si bien estos estudios no fueron específicos para la población objetivo (pacientes con CCRM, limitado al hígado, no resecable, con tumor primario de localización izquierda, con expresión de EGFR y gen RAS no mutado, sin tratamiento sistémico previo), presenta resultados de las preferencias de los pacientes para una población más amplia (pacientes con CCRM) que recibieron terapia de primera línea. A continuación, se describen los principales resultados presentados en cada uno de los cuatro estudios.

Fu et al. entrevistaron a 107 pacientes con CCR que estaban recibiendo o habían completado al menos un régimen de quimioterapia, para conocer que eventos adversos al tratamiento les parecen más o menos tolerables. Como parte de la encuesta se les pidió que calificaran en algún nivel (nada importante, algo importante, muy importante o extremadamente importante) a 15 eventos adversos relacionados con el tratamiento en su toma de decisiones sobre su tratamiento. El promedio de edad de los participantes fue 56.9 años (rango: 30 a 84 años), 50 % fueron del sexo masculino 68

% de raza blanca, 63 % en estadio IV o metástasis y 51 % recibía actualmente quimioterapia. Los resultados mostraron que, los pacientes en etapa metastásica consideran que el ataque cardiaco (76 %), el accidente cerebrovascular (74 %), coagulo de sangre en los pulmones o las piernas (71 %), la perforación intestinal (64 %) y el sangrado (tos con sangre, sangrado estomacal o nasal) (30 %) son los eventos adversos más importantes en la toma de decisiones sobre su tratamiento. Los 5 eventos adversos siguientes fueron: hipertensión (17 %), depresión (17 %), Dolor (12 %), Neuropatía (11 %) y diarrea (11 %). Los últimos 5 fueron: fatiga (11 %), pérdida de cabello (11 %), náuseas y vómitos (9 %), erupción y cambios en la piel (8 %) y problemas sexuales (8 %). Asimismo, se calificó la disposición a tolerar el evento (menor puntaje menor disposición a tolerar el evento). Los eventos menos tolerables para los pacientes en etapa metastásica fueron: problemas sexuales (0.71), neuropatía (0.73), depresión (0.75), accidente cerebrovascular (0.78), diarrea (0.78), dolor (0.78), ataque cardiaco (0.79). Sobre los conflictos de interés, uno de los autores del estudio declaró tener conflictos de interés con 4 industrias, una de ellas (Amgen) es responsable de comercializar un medicamento biosimilar de cetuximab (37).

Por su parte, el estudio de Wong et al (38) realizado en pacientes con CCRM evaluó las preferencias de los pacientes al comparar dos escenarios de tratamientos con terapias dirigidas en función de la importancia relativa del costo, la mejora de la eficacia, evitar de efectos secundarios y la conveniencia de la terapia. Se evaluó a 169 pacientes con CCRM de los cuales el 58 % fue del sexo masculino, con una edad promedio de 62 años (DS: 11) y 85 % de ellos fueron de China. Luego de encuestar a 169 pacientes los resultados mostraron que para los pacientes prefieren o toman, en ese orden: el costo mensual, la severidad del sangrado, problemas de piel (rash o acné), sobrevida libre de progresión y la frecuencia de administración. Asimismo, al evaluar diversos escenarios, los pacientes estaban dispuestos a intercambiar cierto grado de beneficio (en términos de sobrevida libre de progresión) para evitar la gravedad de los efectos secundarios. Por lo tanto, para los pacientes evaluados fue más importante su seguridad y calidad de vida, que la probabilidad de prolongar su vida (SLP). Con respecto al conflicto de interés, los autores declararon no tener conflictos de interés (38).

EL estudio realizado por Heinemann et al en 2020 (39), evaluó las preferencias de los pacientes con CCRM alemanes a la hora de tomar decisiones sobre sus tratamientos. Se consultaron sus preferencias a través de encuestas. Los resultados mostraron que

el factor más importante en la decisión de tratamiento de los pacientes fue la sobrevida global, seguida de los factores relacionados con la seguridad y la frecuencia de administración. La sobrevida global fue el principal factor en todos los subgrupos analizados. El riesgo de toxicidades cutáneas graves era más importante para las mujeres que para los hombres. En pacientes con experiencia previa de efectos secundarios, el riesgo de sufrir efectos secundarios representó el 45% de la decisión del paciente, en comparación con el 35% en aquellos sin experiencia previa. Los investigadores concluyeron que la sobrevida global sigue siendo el factor más importante en las preferencias de los pacientes con CCRM (39).

El estudio de Gonzalez del 2017 (40) evaluó a 127 pacientes con CCRM que no había o habían recibido terapia de primera línea. Los pacientes le dieron una mayor preferencia a evitar el riesgo de un paro cardiopulmonar, en segundo lugar, a evitar riesgos de sangrado severo, en tercer lugar, a la SLP y cuarto lugar al riesgo de rash o perforaciones intestinales. No se consultó a los pacientes por el desenlace de sobrevida general. En conclusión, los pacientes les dan mayor prioridad a los eventos adversos graves del tratamiento considerándolos como los primeros aspectos a tomar en cuenta en sus decisiones y seguido a ello se encuentra la SLP (40).

Asimismo, se tomó en consideración la consulta a los pacientes, sus familiares o cuidadores y/o la experiencia del Grupo de Trabajo derivada de la interacción con los pacientes que presentan la condición de interés para la presente evaluación. Los resultados de dicha consulta y graduación de los desenlaces se muestran en la **Tabla 4** del presente informe. Cabe resaltar que el paciente consultado manifestó que para él la mejora en la calidad de vida (ausencia de dolor) y la seguridad (no problemas dérmicos como *rash*) son desenlaces relevantes, lo cual va en línea con lo reportados en los estudios previamente descritos.

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 y su certeza de evidencia. 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. Los umbrales estuvieron en base a diferencias mínimas importantes y la determinación de los

mismos se realizó antes de la presentación de la evidencia sobre la eficacia y seguridad del cetuximab, para evitar cualquier influencia sobre sus decisiones. Para identificar las diferencias mínimas importantes se realizó una búsqueda sistemática de estudios que determinen estas diferencias para los desenlaces críticos en la población de interés para la presente ETS-EMC o en poblaciones similares. Producto de la búsqueda, se encontraron tres estudios que proporcionaron información indirecta de las diferencias mínimas importantes para los desenlaces de sobrevida global y calidad de vida. La información sobre las diferencias mínimas importantes fue presentada al Grupo de Trabajo y se presenta en la **Tabla 8**.

Tabla 8. Umbrales propuestos como referencia según la literatura revisada

Desenlace	Diferencia mínima importante	Comentario	Fuente
Sobrevida global	4 a 6 meses	Si bien el artículo no referencia puntualmente a pacientes con CCRM, proporciona un rango de relevancia clínica para la supervivencia global que el grupo metodológico consideró importante evaluar.	Jenei K et al (2022). Cancermedicines on the WHO Model List of Essential Medicines: processes, challenges, and a way forward. (41)
Calidad de vida	Mejora: +5.86 Deterioro: -8.13	La población fueron pacientes con CCRM que recibieron quimioterapia El instrumento utilizado fue European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ- C30)	Musoro et al.(2020). EORTC Quality of Life, Gastro-intestinal Groups. Minimally important differences for interpreting the EORTC QLQ-C30 in patients with advanced colorectal cancer treated with chemotherapy. (42)
	5 a 10 puntos (pequeño) 10 a 20 puntos (moderado) >20 puntos (grande)	Si bien la población fueron mujeres con cáncer de mama recurrente o metastásico que recibieron quimioterapia y adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas, este estudio se consideró relevante pues también ha sido utilizado en ensayos clínicos para pacientes con cáncer colorrectal. El instrumento utilizado fue EORTC QLQ-C30	Osova et al. (1998). Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. (43)
Eventos adversos serios	No se encontraron estudios al momento que aborden pacientes con la condición de interés y establezcan una diferencia mínima importante para este desenlace.		

Abreviaturas empleadas: EORTC QLQ-C30: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire.*

El 26 de octubre de 2023, 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 equipo de trabajo conformado por representantes de la Red Oncológica Nacional (RON), la institución prestadora de servicios de salud (IPRESS) solicitante (HNDAC), la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), la Dirección de Prevención y Control del cáncer (DPCAN) y la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) pública del Seguro Integral de Salud, Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL).

Una vez determinado el primer umbral de diferencias mínimas importantes (U1), que delimita el umbral entre un efecto trivial y pequeño, se estimaron los dos umbrales siguientes (U2 y U3) considerando la evidencia presentada, el valor basal obtenido con el comparador para la población objetivo según el reporte de estudios, la esperanza de vida de los pacientes, el contexto de primera línea de tratamiento, el valor máximo de beneficio esperado o daño máximo tolerable. De esta forma, luego de la reunión se establecieron los siguientes umbrales:

Tabla 9. Determinación de Umbrales para cada desenlace crítico.

Desenlace	Efecto esperado con FOLFOX*	Dirección del efecto	Efecto esperado con cetuximab + FOLFOX			
			Trivial	Pequeño	Moderado	Grande
Sobrevida-mortalidad	80.5 % a 82 % a (3 años de seguimiento)	Beneficio	Disminución absoluta de mortalidad < 10 %	Disminución absoluta de mortalidad ≥ 10 %	Disminución absoluta de mortalidad ≥15 %	Disminución absoluta de mortalidad ≥ 25 %
		Daño	Incremento absoluto de mortalidad < 10 %	Incremento absoluto de mortalidad ≥ 10 %	Incremento absoluto de mortalidad ≥15 %	Incremento absoluto de mortalidad ≥ 25 %
Sobrevida - tiempo de supervivencia	18.7 a 22.1 meses (3 años de seguimiento)	Beneficio	Incremento de la supervivencia < 6 meses	Incremento de la supervivencia ≥6 meses	Incremento de la supervivencia ≥ 9 meses	Incremento de la supervivencia ≥ 12 meses
		Daño	Disminución de la supervivencia < 6 meses	Disminución de la supervivencia ≥ 6 meses	Disminución de la supervivencia ≥ 9 meses	Disminución de la supervivencia ≥ 12 meses

Calidad de vida - escala EORTC QLQ-C30	-	Beneficio	Incremento de la calidad de vida < 6 puntos	Incremento de la calidad de vida ≥ 6 puntos	Incremento de la calidad de vida ≥ 12 puntos	Incremento de la calidad de vida ≥ 24 puntos
		Daño	Disminución de la calidad de vida < 8 puntos	Disminución de la calidad de vida ≥ 8 puntos	Disminución de la calidad de vida ≥ 16 puntos	Disminución de la calidad de vida ≥ 24 puntos
Eventos adversos serios	13.1 % (3 años de seguimiento)	Beneficio	Disminución absoluta de eventos serios < 3 %	Disminución absoluta de eventos serios ≥ 3 %	Disminución absoluta de eventos adversos serios ≥ 5 %	Disminución absoluta de eventos adversos serios ≥ 10 %
		Daño	Incremento absoluto de eventos adversos Serios < 3 %	Incremento absoluto de eventos adversos Serios ≥ 3 %	Incremento absoluto de eventos adversos Serios ≥ 5 %	Incremento absoluto de eventos adversos Serios ≥ 10 %

Abreviaturas empleadas: QT: quimioterapia; **EORTC QLQ-C30:** escala *European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire*.

* Los efectos esperados con FOLFOX fueron obtenidos del estudio Qin et al (35) y Ye et al (36).

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

Para determinar la magnitud de los efectos deseables e indeseables y la valoración del balance de efectos de cetuximab + FOLFOX en comparación con FOLFOX, como tratamiento para pacientes con CCRM no resecable con tumor primario de localización izquierda, con expresión de EGFR, gen RAS no mutado y sin tratamiento sistémico previo, se llevó a cabo una reunión de diálogo deliberativo el 10 de noviembre de 2023 (en adelante *Reunión de Deliberación*). En dicha reunión participó el equipo metodológico del INS y el equipo de trabajo conformado por representantes de la Red Oncológica Nacional, la IPRESS solicitante (HNDAC), la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN), DIGEMID, DPCAN y IAFAS pública (FISSAL-Seguro Integral de Salud).

En función de la evidencia sobre la eficacia y seguridad de cetuximab + FOLFOX en pacientes con CCRM no resecable con tumor primario de localización izquierda, con expresión de EGFR, gen RAS no mutado y sin tratamiento sistémico previo, presentado de manera detallada en la Tabla de resumen de evidencia (SoF) de GRADE, a los umbrales clínicos previamente definidos para las magnitudes de efecto (Tabla 9), y a la certeza de evidencia para cada desenlace, se obtuvieron las magnitudes de efecto para cada desenlace crítico (Tabla 10).

Tabla 10. Determinación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables del uso de cetuximab + FOLFOX vs FOLFOX

Desenlace (seguimiento) [importancia]	Diferencia (IC 95%) y certeza de evidencia	Conclusión de la magnitud según los umbrales clínicos establecidos
Sobrevida global según porcentaje de muertes (44 meses o 4 años) [CRÍTICO]	-12.9 % (-3.5 % a -22.5 %) Muy Baja ⊕○○○	Beneficio de magnitud pequeña con certeza de evidencia muy baja .
Sobrevida global según tiempo a evento de muerte (44 meses o 4 años de seguimiento) [CRÍTICO]	+3 meses (No reportado) Muy Baja ⊕○○○	Beneficio de magnitud trivial con certeza de evidencia muy baja .
Sobrevida global según tiempo a evento de muerte (25 meses) [CRÍTICO]	+12.7 meses (No reportado) Muy Baja ⊕○○○	Beneficio de magnitud grande con certeza de evidencia muy baja .
Eventos adversos serios (44 meses o 4 años) [CRÍTICO]	+6.0 % (-1.0 % a +17.1 %) Baja ⊕⊕○○	Daño de magnitud moderada con certeza de evidencia baja .
Eventos adversos serios (333 semanas o 6 años) [CRÍTICO]	+8.1 % (+0.4 % a +20.1 %) Baja ⊕⊕○○	Daño de magnitud moderada con certeza de evidencia baja .

Con esta información (**Tabla 10**) se pidió al Grupo de Trabajo emitir su juicio sobre la magnitud global de los efectos deseables e indeseables

1. Magnitud de los efectos deseables (beneficios):

Con respecto a los efectos deseables, dos miembros del Grupo de Trabajo consideraron que la magnitud del beneficio es “trivial”, otros dos miembros consideraron que la magnitud del beneficio es “pequeña” y el miembro restante consideró que la magnitud del beneficio es “moderada”. Cabe señalar que uno de los miembros que consideró que la magnitud del beneficio es “trivial”, resaltó que la certeza de evidencia fue muy baja, la población de los estudios no es específica de la población objetivo y los estudios presentaron alto riesgo de sesgo. Dado que no se alcanzó la mayoría de votos se procedió a una segunda votación. En esta segunda votación, cada uno de los participantes del Grupo de Trabajo expuso las razones que determinaban su juicio sobre la magnitud del beneficio y por qué deciden mantener o cambiar su voto. Así, en la segunda votación, tres miembros señalaron que consideran que la magnitud del beneficio es “pequeña” y dos miembros consideraron que la magnitud del beneficio es “trivial”. Por lo tanto, por mayoría se determinó que la magnitud de los efectos deseables del uso de cetuximab + FOLFOX en lugar de solo FOLFOX es “**pequeña**”.

2. Magnitud de los efectos indeseables (daños):

Con respecto a los efectos indeseables, en función de los umbrales de magnitud del efecto, previamente establecidos por el Grupo de Trabajo, la magnitud de los efectos indeseables es “moderada”. Siguiendo la metodología se procedió a consultar el juicio de cada miembro del grupo. Así, el Grupo de Trabajo, por unanimidad, consideró que la magnitud de los efectos indeseables del uso de cetuximab + FOLFOX en lugar de solo FOLFOX es “**moderada**”.

3. Balance entre los efectos deseables e indeseables:

Tomando en cuenta que los beneficios se consideran pequeños, los daños se consideran moderados, y la certeza global de la evidencia fue muy baja, se pidió al Grupo de Trabajo responder a la pregunta: ¿El balance de los efectos deseables e

indeseables favorece a la intervención (cetuximab + FOLFOX) o al comparador (FOLFOX)? No se obtuvo un consenso inicial, dado que dos miembros del panel opinaron que el balance de los efectos “probablemente favorece al comparador”, un miembro opinó que “probablemente favorece a la intervención”, dos miembros consideraron que “se desconoce” y el miembro restante opinó que “no favorece ni a la intervención ni al comparador”. Se procedió a una segunda votación, y cada miembro del panel expuso sus razones para mantener o cambiar su juicio sobre el balance de efectos. Así, en la segunda votación, la mitad del Grupo de Trabajo consideró que el balance de los efectos “probablemente favorece al comparador” y la otra mitad opinó que “se desconoce”. Los miembros que indicaron “se desconoce” el balance de efectos, señalaron que la evidencia no respondía directamente a la población de la pregunta PICO, en ese contexto el equipo técnico del INS resaltó que la evidencia tiene limitaciones, que fueron tomadas en cuenta en la valoración de la certeza de evidencia y que hay que tener en cuenta la evidencia disponible. Finalmente, luego de una tercera votación, el Grupo de Trabajo, por mayoría, consideró que el balance de efectos “**se desconoce**”.

V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN

Para valorar este criterio, el Grupo de Trabajo tomó en consideración que cetuximab + FOLFOX pueda ofrecer una mejora sustancial en los desenlaces relevantes para la salud de los pacientes con CCRM no reseccable con tumor primario de localización izquierda, con expresión de EGFR, gen RAS no mutado y sin tratamiento sistémico previo, ya sea en términos de mayor eficacia o seguridad en comparación con brindar solo FOLFOX, basado en evidencia con certeza al menos moderada.

Por lo tanto, tomando en cuenta que el juicio del panel sobre el balance de los efectos fue “se desconoce” y que la certeza global de la evidencia es “muy baja”, el Grupo de Trabajo, por mayoría, concluyó que cetuximab + FOLFOX es una tecnología sanitaria **no innovadora**.

V.7 EQUIDAD

No se identificaron estudios que evaluaron el impacto del uso de cetuximab + FOLFOX en la equidad en salud para los pacientes con CCRM.

Por otra parte, durante la reunión de deliberación, se le pidió al Grupo de Trabajo tomar en consideración las siguientes preguntas: ¿Hay grupos o escenarios que puedan estar en desventaja con relación a las intervenciones consideradas?, ¿Existen razones plausibles para anticipar diferencias en la efectividad de la intervención para escenarios y grupos en desventaja?, ¿Hay condiciones iniciales diferentes entre los grupos o escenarios que afecten la efectividad absoluta de la intervención para escenarios o grupos en desventaja?, ¿Hay consideraciones importantes que deben hacerse al implementar la intervención para asegurar que las desigualdades se reduzcan si es posible o que aumenten?. Con ello, poner en contexto el posible impacto de incorporar la tecnología según sus experiencias clínicas previas. La mayoría de los miembros del panel señalaron que no tenían razones para pensar en que la inclusión de cetuximab + FOLFOX tendría algún impacto en la equidad, adicionalmente se mencionó que las vías de administración de ambos tratamientos, intervención y comparador (vía endovenosa), son similares, por lo que se requieren similares infraestructuras y seguimientos de pacientes para su implementación. Finalmente, se pidió al Grupo de Trabajo responder a la pregunta: ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud si se recomienda brindar la intervención en lugar del comparador? El Grupo de Trabajo acordó, por mayoría, que el uso de cetuximab + FOLFOX **“probablemente no genere ningún impacto en la equidad”**.

V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS)

Teniendo en cuenta la población de la pregunta PICO se plantearon 2 variantes clínicas (**Anexo 5a**). Para cada una de las 2 variantes clínicas se estimaron los costos unitarios siguiendo la metodología propuesta e incorporando los datos de cada de las fuentes establecidas, tanto para el comparador como para la tecnología sanitaria que se evalúa. A continuación, se presentan los resultados (consultar el **Anexo 5b** para ver el costeo detallado de cada una de las variantes clínicas):

Tabla 11. Costos unitarios de las variantes clínicas para el manejo de CCRM, con tumor primario de localización izquierda, gen RAS no mutado y sin tratamiento sistémico previo

Variante clínica	Costos	S/.		
		Procedimientos	Medicamentos	Costo total Variante
Cáncer de Colon Izquierdo Mx Hígado Cirugía Cetuximab + FOLFOX	HNDAC	11,224.58	106,335.88	117,560.46
Cáncer de Colon Izquierdo Mx Hígado Cetuximab + FOLFOX	HNDAC	7,726.20	106,335.88	114,062.08
Cáncer de Colon Izquierdo Mx Hígado Cirugía FOLFOX	HNDAC	11,224.58	1,990.66	13,215.24
Cáncer de Colon Izquierdo Mx Hígado FOLFOX	HNDAC	7,726.20	1,990.66	9,716.86

HNDAC: Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión

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 12**. La diferencia de costos con el precio mínimo de un año de tratamiento de un paciente con CCRM, con tumor primario de localización izquierda, resecable (cirugía), entre el esquema de cetuximab + FOLFOX vs FOLFOX es de S/. 104,345.22 más. Asimismo, la diferencia de costos con el precio mínimo de un año de tratamiento de un paciente con CCRM, con tumor primario de localización izquierda, irresecable entre de cetuximab + FOLFOX vs FOLFOX es de S/. 104,345.22 más.

Tabla 12. Diferencia de costos entre cetuximab + FOLFOX y FOLFOX

Variante clínica	Costos	S/.		
		Cetuximab + FOLFOX	FOLFOX	Diferencia
Cáncer de Colon Izquierdo Mx Hígado (que ingresa a cirugía)	HNDAC	117,560.46	13,215.24	104,345.22
Cáncer de Colon Izquierdo Mx Hígado	HNDAC	114,062.08	9,716.86	104,345.22

Tomando en cuenta la información antes descrita, el Grupo de Trabajo consideró, por unanimidad, que cetuximab + FOLFOX generaba **costos extensos**.

V.9 COSTO-EFECTIVIDAD

Luego de la búsqueda de información sobre la costo-efectividad de cetuximab + FOLFOX en comparación con solo FOLFOX para la población objetivo, en el contexto peruano o latinoamericano, no se identificó ningún estudio que brinde información específica para responder a la pregunta PICO de la presente evaluación. Cabe señalar, que si bien se tienen algunos estudios que evaluaron la costo-efectividad del uso del

cetuximab a nivel local (peruano) desarrollados por parte de la DIGEMID, ninguno de estos estudios son específicos para la población objetivo y/o no evalúa puntualmente la intervención de interés (cetuximab + FOLFOX) (44–47). Durante la reunión de deliberación se presentó los resultados de dos estudios de costo-efectividad desarrollados por parte de la CONITEC de Brasil. No obstante, también se informó sobre las limitaciones de incluir estos estudios como parte del cuerpo de la evidencia para evaluar cetuximab + FOLFOX en la presente evaluación. De manera general, el primer estudio de la CONITEC evaluó en pacientes adultos con CCRM, RAS no mutado, limitado al hígado, el uso de cetuximab + quimioterapia como tratamiento de primera línea. Dicho estudio no presenta resultados de costo-efectividad solo para cetuximab + FOLFOX vs FOLFOX sino de manera conjunta para quimioterapia (FOLFOX y FOLFIRI), indicando una tasa de costo efectividad incremental (RCEI) de R\$ 56,750.00 por cada año de vida ganado (AVG). La CONITEC concluye en no recomendar su inclusión al sistema de salud de Brasil (48). El segundo estudio de CONITEC evaluó los pacientes adultos con CCRM, RAS no mutado, EGFR positivo, el uso de cetuximab + quimioterapia como tratamiento de primera línea. En este estudio presenta resultados para la comparación cetuximab + FOLFOX vs FOLFOX, no obstante, se basa en resultados procedentes de ensayos clínicos en los que se evaluó otra quimioterapia llamada FOLFIRI (ECA CRYSTAL) y un ensayo clínico denominado OPUS que incluye pacientes con o sin mutaciones RAS. Así, informó que la RCEI fue de R\$ 109,236.53 por AVG. La CONITEC concluye también en no recomendar su inclusión al sistema de salud de Brasil (49).

Por lo tanto, tomando en cuenta la evidencia descrita previamente sobre la costo-efectividad de cetuximab + FOLFOX en comparación con solo FOLFOX en el contexto peruano, el Grupo de Trabajo acordó la costo-efectividad, por unanimidad, como **“ningún estudio”**.

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 13**.

Tabla 13. 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	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	No lo sé
Efectos indeseables	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	No lo sé
Certeza de la evidencia	Muy baja	Baja		Moderada	Alta		Ningún estudio incluido
Balance de los efectos	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	No lo sé
Nivel de innovación	TS no innovadora				TS innovadora		
Equidad	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentada	Aumentada	Varía	No lo sé
Recursos necesarios	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros mínimos	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	No lo sé
Costo-efectividad	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	Ningún estudio incluido

VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

a. Recomendación formulada por el Grupo de Trabajo de la ETS-EMC

En pacientes con cáncer colorrectal metastásico no resecable con tumor primario de localización izquierda, con expresión de EGFR, gen RAS no mutado y sin tratamiento sistémico previo, el Grupo de Trabajo no recomienda el uso de cetuximab + FOLFOX en lugar de solo FOLFOX (**recomendación en contra basada en una certeza global de la evidencia muy baja**).

b. Justificación

El Grupo de Trabajo de la ETS-EMC basó su recomendación en base a los siguientes criterios:

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	Este criterio fue valorado por el Grupo de Trabajo como “se desconoce”	Tomando en cuenta que los beneficios se valoraron como pequeños, los daños se consideraron moderados, y la certeza global de la evidencia fue muy baja, se pidió al Grupo de Trabajo responder a la pregunta: ¿El balance de los efectos deseables e indeseables favorece a la intervención o al comparador? No se obtuvo un consenso inicial, y los juicios variaron entre “no favorece ni a la intervención ni al comparador”, “probablemente favorece al comparador”, “probablemente favorece a la intervención” y “se desconoce”. Dada la discrepancia fue necesario pasar a dos votaciones adicionales. El equipo metodológico resaltó que la evidencia tiene limitaciones, que fueron tomadas en cuenta en la valoración de la certeza de evidencia y que hay que tener en cuenta la evidencia disponible para emitir el juicio más adecuado. En ese contexto, tomando en cuenta las magnitudes de los beneficios (pequeño) y daños (moderado), el balance observado sería “probablemente a favor del comparador”. Algunos miembros del panel justificaron su opinión sobre “se desconoce” señalando que la evidencia no respondía directamente a la población de la pregunta PICO y su certeza es muy baja. Finalmente, debido a que no hubo consenso, tras las nuevas votaciones, el Grupo de trabajo opino por mayoría que el balance de efectos deseables e indeseables “se desconoce”.

Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue calificada como muy baja.	Se tomó en cuenta la menor certeza de evidencia de los desenlaces evaluados. La certeza de evidencia para sobrevida global fue de muy baja, mientras que para los eventos adversos serios fue baja.
Tipo de desenlace evaluado	Todos corresponden a desenlaces finales.	La recomendación fue emitida valorando los efectos en los desenlaces críticos de sobrevida global y eventos adversos serios. Todos fueron desenlaces finales.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Ningún estudio	No se identificó ningún estudio que evaluara la costo-efectividad de cetuximab + FOLFOX vs FOLFOX en pacientes con cáncer colorrectal metastásico no resecable con tumor primario de localización izquierda, con expresión de EGFR, gen RAS no mutado y sin tratamiento sistémico previo.

VIII CONCLUSIONES

- El CCR es el 4° cáncer más frecuente y es la 3° causa de muerte por cáncer a nivel mundial. El 20 % es diagnosticado en etapa metastásica. De los pacientes con CCR en etapa metastásica hasta un 30 % tienen metástasis hepática. A nivel molecular, la presencia de mutaciones RAS se reporta entre el 12 % y 75 % (las proteínas RAS participan en la activación del EGFR que conduce a la tumorigénesis de colon) y a nivel histológico, las características del tumor primario del lado izquierdo son distintas a la del lado opuesto.
- El cetuximab es un anticuerpo monoclonal quimérico de tipo IgG1, contra el EGFR.
- El objetivo de esta ETS-EMC fue evaluar cetuximab + FOLFOX, en comparación con solo FOLFOX, para el tratamiento de los pacientes con CCRM no resecable con tumor primario de localización izquierda, con expresión de EGFR, gen RAS no mutado y sin tratamiento sistémico previo bajo 10 criterios como son: carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables (eficacia), efectos indeseables (seguridad), certeza global de evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad.
- Sobre el criterio de carga de enfermedad, al 2016 en Perú el CDC-Perú reportó 19,955 AVISA, 18,685 AVPP y 1,270 AVD para el cáncer colorrectal.

- No existe necesidad clínica dado en el PNUME se cuenta con los agentes citotóxicos para brindar el esquema FOLFOX. Además, guías de práctica clínica internacionales consideran a FOLFOX una alternativa de tratamiento para la población objetivo.
- Se identificaron dos ECA: uno de fase III y otro de fase IV, que evaluaron la eficacia y seguridad de cetuximab + FOLFOX, en comparación con solo FOLFOX, como tratamiento de primera línea en una población más amplia a la de la población objetivo. Debido a ello, los estudios brindaron evidencia indirecta.
- El uso de cetuximab + FOLFOX, en comparación con solo FOLFOX, tendría efectos muy inciertos en la sobrevida (reducción de 12.9 % de mortalidad [IC 95 %: 3.5 % a 22.5 %], certeza de evidencia muy baja) y con alta variabilidad en los resultados entre ambos ensayos clínicos en términos de la diferencia de la mediana de sobrevida (+3 o +12.7 meses, ambos con muy baja certeza de evidencia) por otra parte, podría ser que los eventos adversos serios aumenten en 6.0 % y 8.1 % a los 3 y 6 años, respectivamente (certeza de evidencia baja). Con estos resultados y en función de los umbrales de significancia clínica previamente establecidos se valoró la magnitud global de **los efectos deseables como pequeña**, la magnitud de los **efectos indeseables como moderada** y la certeza global de la evidencia fue **muy baja**. Sobre el balance de efectos, el panel por mayoría acordó que **“se desconoce”** (tomo en cuenta la muy baja certeza de la evidencia y su naturaleza indirecta). Así también, cetuximab + FOLFOX fue calificada como **TS no innovadora**.
- El Grupo de Trabajo consideró que el uso de cetuximab + FOLFOX, probablemente no tenga **ningún impacto en la equidad**, que los costos producidos serían **extensos**. Se desconoce el estado de costo-efectividad.
- Finalmente, el Grupo de trabajo emitió una recomendación en contra del uso de cetuximab + FOLFOX pacientes con CCRM no resecable con tumor primario de localización izquierda, con expresión de EGFR, gen RAS no mutado y sin tratamiento sistémico previo.

IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC

Nombres y Apellidos	Rol	Contribución
Andrea Mercedes RIVERA SANTILLAN	Equipo metodológico	Búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia. 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.
Naysha BECERRA CHAUCA	Equipo metodológico	Coordinación y soporte metodológico durante la búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia. Guía durante la realización de los marcos de la evaluación multicriterio para la formulación de la recomendación. Revisión del informe de la ETS-EMC.
Raúl TIMANÁ RUIZ	Equipo metodológico	Responsable de la elaboración del estudio de costos de la enfermedad.
Ronald VENTOSILLA VILLANUEVA	Médico especialista solicitante (HDAC)	Participación en el ajuste de la pregunta PICO y graduación de desenlaces.
Pablo JAUREGUI	Representante la entidad solicitante (HDAC)	Participación en el ajuste de la pregunta PICO y graduación de desenlaces.
Vladimir FLORES BENITES	Representante de FISSAL Grupo de Trabajo	Participación en la determinación de los umbrales clínicos.
Milagros ZAPATA SEQUEIROS	Representante de FISSAL Grupo de Trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Magaly HERNANDEZ	Representante de DIGEMID Grupo de Trabajo	Participación en la determinación de los umbrales clínicos. Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Víctor PALACIOS	Representante de DPCAN Grupo de Trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Teresa SUAREZ	Representante de DGAIN Grupo de Trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.

Karina Mayra ALIAGA LLERENA	Representante de la Red Oncológica Nacional (RON), Grupo de Trabajo	Participación en la determinación de los umbrales clínicos. Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Javier T. SOSA CABEZAS	Representante de DPCAN Grupo de Trabajo	Participación en la determinación de los umbrales clínicos.
Paciente de iniciales PS	Paciente o Representante de paciente	Proporcionar información sobre los desenlaces importantes para el grupo de pacientes con la condición de interés, así como su orden de prioridad.

X DECLARACIÓN 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. GLOBOCAN [Internet]. Cancer today. Accedido: 2023 [Internet]. 2023 [citado 22 de septiembre de 2023]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>
2. Calva A, Acevedo T. Revisión y actualización general en cáncer colorrectal. [Internet]. 2009. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenl.cgi?IDARTICULO=30528>
3. Finlay M, Aparna P, Rocco R. Clinical presentation, diagnosis, and staging of colorectal cancer -UpToDate [Internet]. 2023 [citado 19 de septiembre de 2023]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-staging-of-colorectal-cancer?search=cancer%20colorrecta&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H14
4. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. CA Cancer J Clin. enero de 2023;73(1):17-48.
5. Picaporte Fuentes P, Baquedano Rodríguez J, Fernández Bueno F, Gutiérrez Ortega C, Sánchez Vélez A, Picaporte Fuentes P, et al. Metástasis hepáticas en cáncer colorrectal: Situación en el Hospital Central de la Defensa “Gómez Ulla” entre los años 2012 y 2017. Sanid Mil. junio de 2019;75(2):80-6.

6. Martin J, Petrillo A, Smyth EC, Shaida N, Khwaja S, Cheow HK, et al. Colorectal liver metastases: Current management and future perspectives. *World J Clin Oncol*. 24 de octubre de 2020;11(10):761-808.
7. Hu D, Pan Y, Chen G. Colorectal cancer liver metastases: An update of treatment strategy and future perspectives. *Surg Pract Sci*. 1 de diciembre de 2021;7:100042.
8. Compton CC. Pathology and prognostic determinants of colorectal cancer - UpToDate [Internet]. 2023 [citado 20 de septiembre de 2023]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/pathology-and-prognostic-determinants-of-colorectal-cancer?search=Pathology%20and%20prognostic%20determinants%20of%20colorectal%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H1022797966
9. Baran B, Mert Ozupek N, Yerli Tetik N, Acar E, Bekcioglu O, Baskin Y. Difference Between Left- Sided and Right-Sided Colorectal Cancer: A Focused Review of Literature. *Gastroenterol Res*. agosto de 2018;11(4):264-73.
10. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden of Disease (GBD). Global Health Data Exchange (GHDx). Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Accedido: 21/02/2024 [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.healthdata.org/data-visualization/gbd-results>
11. CDC MINSa. Carga de enfermedad en el Perú: Estimación de los años de vida saludables perdidos 2016 [Internet]. 2018 [citado 24 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/informes-publicaciones/276778-carga-de-enfermedad-en-el-peru-estimacion-de-los-anos-de-vida-saludables-perdidos-2016>
12. Clark JW, Hanna S. Systemic therapy for nonoperable metastatic colorectal cancer: Selecting the initial therapeutic approach [Internet]. 2023 [citado 20 de septiembre de 2023]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/systemic-therapy-for-nonoperable-metastatic-colorectal-cancer-selecting-the-initial-therapeutic-approach?sectionName=EGFR%20inhibitors%20versus%20bevacizumab%20and%20the%20influence%20of%20tumor%20sidedness&search=Pathology%20and%20prognostic%20determinants%20of%20colorectal%20cancer&topicRef=2484&anchor=H35&source=see_link#
13. Clark JW, Hanna S. Systemic chemotherapy for metastatic colorectal cancer: General principles -UpToDate [Internet]. 2023. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/systemic-chemotherapy-for-metastatic-colorectal-cancer-general-principles?sectionName=Agents%20targeting%20the%20EGFR&search=Pathology%20and%20prognostic%20determinants%20of%20colorectal%20cancer&topicRef=2503&anchor=H1552816825&source=see_link#H1552816825
14. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Cetuximab. [Updated 2017 Oct 3]. En: LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet] [Internet]. National Institute of Diabetes and Digestive

- and Kidney Diseases; 2017 [citado 20 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547908/>
15. Drugs.com [Internet]. Drugs.com. 2023 [citado 11 de octubre de 2023]. Erbitux (cetuximab) FDA Approval History. Disponible en: <https://www.drugs.com/history/erbitux.html>
 16. FDA. ERBITUX® (cetuximab) injection, for intravenous use [Internet]. 2021. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125084s279lbl.pdf
 17. EMA. European Medicines Agency. 2022 [citado 12 de octubre de 2023]. Erbitux. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erbitux>
 18. EMA. Erbitux 5 mg/ml solución para perfusión. Ficha técnica o resumen de las características del producto [Internet]. 2023. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erbitux-epar-product-information_es.pdf
 19. DIGEMID [Internet]. DIGEMID. 2023 [citado 12 de octubre de 2023]. Fichas Técnicas de Productos Biológicos. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/webDigemid/fichas- tecnicas-de-productos-biologicos/>
 20. MINSA. Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales Para el Sector Salud N° 1361- 2018/MINSA [Internet]. 2018. Disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/264297/Resoluci%C3%B3n_Ministerial_N_1361-2018-MINSA.pdf?v=1546278547
 21. Perú. Instituto Nacional de Salud. R.J. N° 243-2022-J-OPE/INS. Documento Técnico “Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de Tecnologías Sanitarias oncológicas de altocosto” [Internet]. Lima, Perú: INS; 2022 [Internet]. 2022. Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/3930259/RJ%20N%C2%BA243-2022-Documento%20Tecnico%20Evalua.pdf.pdf?v=1670966916>
 22. Buyse M, Burzykowski T, Carroll K, Michiels S, Sargent DJ, Miller LL, et al. Progression-free survival is a surrogate for survival in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 de noviembre de 2007;25(33):5218-24.
 23. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol*. abril de 2011;64(4):395-400.
 24. Ciapponi A. AMSTAR-2: herramienta de evaluación crítica de revisiones sistemáticas de estudios de intervenciones de salud. *Evid Actual En Práctica Ambulatoria* [Internet]. 1 de abril de 2018 [citado 25 de marzo de 2023];21(1). Disponible en: <http://www.evidencia.org.ar/index.php/Evidencia/article/view/6834>
 25. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 18 de octubre de 2011;343:d5928.
 26. 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.* abril de 2011;64(4):401-6.
27. 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.* marzo de 2020;119:126-35.
28. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: Updated reporting guidance for health economic evaluations. *Health Policy OPEN.* diciembre de 2022;3:100063.
29. MINSA PM de SIN de SCN de A y NDEDP de R y D. Resolución Ministerial N.º 633-2023- MINSA [Internet]. 2023 [citado 8 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/4387054-633-2023-minsa>
30. NCCN. Melanoma: Cutaneous. Version 1.2023 - December 22 2022 [Internet]. 2023. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf
31. NCCN. Colon Cancer. Version 2.2023 - April 25, 2023 [Internet]. 2023. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
32. NICE. Colorectal cancer [NG151] [Internet]. NICE; 2021 [citado 13 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng151/chapter/Recommendations#management-of-metastatic-disease>
33. Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* enero de 2023;34(1):10-32.
34. SIGN. SIGN. 2016 [citado 13 de octubre de 2023]. Diagnosis and management of colorectal cancer. Disponible en: <https://testing36.scot.nhs.uk>
35. Qin S, Li J, Wang L, Xu J, Cheng Y, Bai Y, et al. Efficacy and Tolerability of First-Line Cetuximab Plus Leucovorin, Fluorouracil, and Oxaliplatin (FOLFOX-4) Versus FOLFOX-4 in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Open-Label, Randomized, Phase III TAILOR Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 de octubre de 2018;36(30):3031-9.
36. Ye LC, Liu TS, Ren L, Wei Y, Zhu DX, Zai SY, et al. Randomized Controlled Trial of Cetuximab Plus Chemotherapy for Patients With KRAS Wild-Type Unresectable Colorectal Liver-Limited Metastases. *J Clin Oncol.* junio de 2013;31(16):1931-8.
37. Fu AZ, Graves KD, Jensen RE, Marshall JL, Formoso M, Potosky AL. Patient preference and decision-making for initiating metastatic colorectal cancer medical treatment. *J Cancer Res Clin Oncol.* marzo de 2016;142(3):699-706.
38. Wong XY, Lim AQJ, Shen Q, Chia JWK, Chew MH, Tan WS, et al. Patient preferences and predicted relative uptake for targeted therapies in metastatic colorectal cancer: a discrete choice experiment. *Curr Med Res Opin.* octubre de 2020;36(10):1677-86.
39. Heinemann V, Singh M, Hardtstock F, Hecker D, Lebioda A, Schaller-Kranz T, et al.

- Assessment of Metastatic Colorectal Cancer Patients' Preferences for Biologic Treatments in Germany Using a Discrete Choice Experiment. *Clin Colorectal Cancer*. junio de 2022;21(2):122-31.
40. González JM, Ogale S, Morlock R, Posner J, Hauber B, Sommer N, et al. Patient and physician preferences for anticancer drugs for the treatment of metastatic colorectal cancer: a discrete-choice experiment. *Cancer Manag Res*. 2017;9:149-58.
 41. Jenei K, Aziz Z, Booth C, Cappello B, Ceppi F, Vries EGE de, et al. Cancer medicines on the WHO Model List of Essential Medicines: processes, challenges, and a way forward. *Lancet Glob Health*. 1 de diciembre de 2022;10(12):e1860-6.
 42. Musoro JZ, Sodergren SC, Coens C, Pochesci A, Terada M, King MT, et al. Minimally important differences for interpreting the EORTC QLQ-C30 in patients with advanced colorectal cancer treated with chemotherapy. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel*. diciembre de 2020;22(12):2278-87.
 43. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. enero de 1998;16(1):139-44.
 44. Perú. Ministerio de salud D. Evaluación económica de tecnología sanitaria N.º 015-2022-LC- medicamentos oncológicos: análisis de costo efectividad para cetuximab 5 mg/ml inyectable, para el tratamiento de primera línea de cáncer de colon o recto metastásico en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidas Descripción del [Internet]. Ministerio de Salud. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso. Equipo de Uso Racional de Medicamentos; 2022 ago [citado 11 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://repositorio-digemid.minsa.gob.pe/handle/123456789/33>
 45. Perú. Ministerio de salud DG de M. ETS REVISIÓN RÁPIDA N° 48-2022 cetuximab 100 mg/ 20 mL solución inyectable endovenosa: tratamiento de pacientes adultos en cáncer de cabeza y cuello, no nasofaríngeo, metastásico o en primera recurrencia. 2022.
 46. Perú. Ministerio de salud DG de M. ETS REVISIÓN RÁPIDA N° 059-2022 cetuximab 5 mg/MI inyectable: en monoterapia para pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico que hayan fracasado al tratamiento con oxaliplatino e irinotecán y/o no toleren irinotecán. 2022.
 47. Perú. Ministerio de salud DG de M. ETS REVISIÓN RÁPIDA N° 057-2022 bevacizumab 400 mg y 100 mg iny, panitumumab 20 mg/mL inyectable, cetuximab 5 mg/mL inyectable: tratamiento de primera línea de cáncer de colon o recto, metastásico en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas. 2022.
 48. CONITEC BRASIL, Estratégicos T e I. Cetuximabe para o tratamento do câncer colorretal metastático RAS selvagem com doença limitada ao fígado em primeira linha. 2018 [citado 13 de octubre de 2023]; Disponible en: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Cetuximabe_CAColorretal_Metastatico.pdf
 49. CONITEC BRASIL. Cetuximabe para o tratamento em primeira linha de pacientes com câncer colorretal metastático com expressão de EGFR, sem mutação do gene RAS [Internet]. 2015. Disponible en: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2015/relatorio_cetuximabe_colorretal_final.pdf

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	
Fecha de búsqueda		28/09/2023	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta 28/09/2023	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	Colorectal Neoplasms[MeSH Terms] OR Colorectal Neoplasm[tiab] OR Neoplasm*, Colorectal[tiab] OR Colorectal Tumor*[tiab] OR Tumor*, Colorectal[tiab] OR Colorectal Cancer[tiab] OR Cancer, Colorectal[tiab] OR Colorectal Carcinoma[tiab] OR Carcinoma, Colorectal[tiab]	280897
	2	Metasta*[tiab] OR Neoplasm Metastasis[MeSH Terms]	710767
	3	#1 AND #2	67333
Intervención	4	Cetuximab[MeSH Terms] OR Erbitux[tiab] OR IMC C225[tiab] OR IMC-C225[tiab] OR MAb C225[tiab] OR C225[tiab]	5677
	5	Folfox protocol [Supplementary Concept] OR FOLFOX4[tiab] OR FOLFOX-6[tiab] OR FOLFOX-7[tiab] OR FOLFOX-4[tiab] OR folfox[tiab]	3830
	6	#4 AND #5	265
Ensayo clínico aleatorizado	7	("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title]) OR Random*[tiab] NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])	1769442
Revisión sistemática	8	((("Meta-Analysis as Topic"[MeSH] OR meta analy*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH] OR systematic review*[TIAB] OR systematic overview*[TIAB] OR "Review Literature as Topic"[MeSH]) OR (cochrane[TIAB] OR embase[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psychlit[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"[MeSH] NOT ("Animals"[MeSH] AND "Humans"[MeSH])))	552792
Diseño	9	#7 OR #8	2127638
Final	10	#3 AND #6 AND #9	72

Base de datos		EMBASE	
Plataforma		Embase.com	
Fecha de búsqueda		28/09/2023	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta 28/09/2023	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	'colorectal cancer':ti,ab	193394
	2	metastasis:ti,ab OR 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	2403564
	3	#1 AND #2	84238
Intervención	4	cetuximab:ti,ab	15066
	5	folfox:ti,ab	66101
	6	#4 AND #5	833
Revisión sistemática	7	('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 psychlit: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)))	786544
Ensayo clínico aleatorizado	8	'randomized controlled trial'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp	870104
	9	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)	2932502
	10	#8 OR #9	3047083
	11	'animal'/de OR 'nonhuman'/de OR 'animal experiment'/de	9919543
	12	'human'/de	26538289
	13	#11 AND #12	2695051
	14	#11 NOT #13	7224492
15	#10 NOT #14	2709788	
Diseño	16	#7 OR #15	3231704
Final	17	#3 AND #6 AND #16 AND [embase]/lim	170

Base de datos		Cochrane Central Register of Clinical Trials (CENTRAL) y Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)	
Plataforma		The Cochrane Library	
Fecha de búsqueda		29/09/2023	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta 29/09/2023	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	MeSH descriptor: [Colorectal Neoplasms] explode all trees	11215
	2	(Colorectal Neoplasms):ti,ab,kw	9506
	3	#1 OR #2	12472
	4	MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees	6562
	5	(metasta*):ti,ab,kw	51635
	6	#4 OR #5	51818
	7	#3 OR #6	3498
Intervención	8	MeSH descriptor: [Cetuximab] explode all trees	798
	9	(cetuximab):ti,ab,kw	2583
	10	("Erbix") :ti,ab,kw	225
	11	#8 OR #9 OR #10	2595
	12	("FOLFOX"):ti,ab,kw	1547
	13	#11 AND #12	213
Final	14	#7 AND #13	54

Base de datos		LILACS	
Plataforma		Biblioteca Virtual en Salud (https://pesquisa.bvsalud.org/portal/)	
Fecha de búsqueda		14/04/2023	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta 14/04/2023	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población e intervención	1	("colorectal cancer" OR "cancer colorrectal") AND (cetuximab)AND (db:("LILACS"))	19

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

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		19/10/2023	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta 19/10/2023	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	(Colorectal Neoplasms[MeSH Terms] OR Colorectal Neoplasm[tiab] OR Neoplasm*, Colorectal[tiab] OR Colorectal Tumor*[tiab] OR Tumor*, Colorectal[tiab] OR Colorectal Cancer[tiab] OR Cancer, Colorectal[tiab] OR Colorectal Carcinoma[tiab] OR Carcinoma, Colorectal[tiab]) AND (Metasta*[tiab] OR Neoplasm Metastasis[MeSH Terms])	67341
Diferencia mínima importante	2	("Minimal Clinically Important Difference"[Mesh] 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])	161665
Final	3	#1 AND #2	296

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		19/10/2023	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta 19/10/2023	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	: colorectal[Title/Abstract]	194331
Diferencia mínima importante	2	((("Minimal Clinically Important Difference"[Mesh] 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])) AND ("quality of life"[tiab] OR "EORTC QLQ-C30"[tiab] OR "EQ-5D"[tiab] OR "FACT-C"[tiab]OR "QOL-ACD"[tiab])	4517
Final	3	#1 AND #2	55

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

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		29/09/2023	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta 29/09/2023	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	(Colorectal Neoplasms[MeSH Terms] OR Colorectal Neoplasm[tiab] OR Neoplasm*, Colorectal[tiab] OR Colorectal Tumor*[tiab] OR Tumor*, Colorectal[tiab] OR Colorectal Cancer[tiab] OR Cancer, Colorectal[tiab] OR Colorectal Carcinoma[tiab] OR Carcinoma, Colorectal[tiab]) AND (Metasta*[tiab] OR Neoplasm Metastasis[MeSH Terms])	67341
Preferencias, valores, medidas de utilidad	2	(((((((((((((((((((((((((((((("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 (patients' perspective*[tiab]) OR (patients perspective*[tiab]) OR (patients' perspective*[tiab]) OR (patient's perspective*[tiab]) OR (patient perce*[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]	2179227

		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])	
Revisión sistemática	3	((("Meta-Analysis as Topic"[MeSH] OR meta analy*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH] OR systematic review*[TIAB] OR systematic overview*[TIAB] OR "Review Literature as Topic"[MeSH]) 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"[MeSH] NOT ("Animals"[MeSH] AND "Humans"[MeSH])))	552997
Final	4	#1 AND #2 AND #3	267

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		29/09/2023	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta 29/09/2023	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	(Colorectal Neoplasms[MeSH Terms] OR Colorectal Neoplasm[tiab] OR Neoplasm*, Colorectal[tiab] OR Colorectal Tumor*[tiab] OR Tumor*, Colorectal[tiab] OR Colorectal Cancer[tiab] OR Cancer, Colorectal[tiab] OR Colorectal Carcinoma[tiab] OR Carcinoma, Colorectal[tiab]) AND (Metasta*[tiab] OR Neoplasm Metastasis[MeSH Terms])	67341
Preferencias, valores	2	((("patients value"[Title/Abstract] OR ("Patient Preference*" [Title/Abstract])) OR (Acceptability[Title/Abstract])) AND (((drug[Title/Abstract] OR (treatment*[Title/Abstract]) OR (intervention*[Title/Abstract]))	35901
Final	3	#1 AND #2	55

Anexo 1d. Estrategias de búsqueda para evidencia económica

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		29/09/2023	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta 29/09/2023	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	(Colorectal Neoplasms[MeSH Terms] OR Colorectal Neoplasm[tiab] OR Neoplasm*, Colorectal[tiab] OR Colorectal Tumor*[tiab] OR Tumor*, Colorectal[tiab] OR Colorectal Cancer[tiab] OR Cancer, Colorectal[tiab] OR Colorectal Carcinoma[tiab] OR Carcinoma, Colorectal[tiab]) AND (Metasta*[tiab] OR Neoplasm Metastasis[MeSH Terms])	67341
Intervención	2	Cetuximab[MeSH Terms] OR Erbitux[tiab] OR IMC C225[tiab] OR IMC-C225[tiab] OR MAb C225[tiab] OR C225[tiab]	5677
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]))	260558
Latinoamérica	4	("aruba"[MeSH Terms] OR "aruba"[All Fields]) OR ("argentina"[MeSH Terms] OR "argentina"[All Fields]) OR "Antigua and Barbuda"[All Fields] OR ("brazil"[MeSH Terms] OR "brazil"[All Fields]) OR Brasil[All Fields] OR ("bolivia"[MeSH Terms] OR "bolivia"[All Fields]) OR "British Virgin Islands"[All Fields] OR ("belize"[MeSH Terms] OR "belize"[All Fields]) OR ("barbados"[MeSH Terms] OR "barbados"[All Fields]) OR ("bahamas"[MeSH Terms] OR "bahamas"[All Fields]) OR ("chile"[MeSH Terms] OR "chile"[All Fields]) OR ("cuba"[MeSH Terms] OR "cuba"[All Fields]) OR "Costa Rica"[All Fields] OR ("colombia"[MeSH Terms] OR "colombia"[All Fields]) OR "Cayman Islands"[All Fields] OR ("curacao"[MeSH Terms] OR "curacao"[All Fields]) OR ("ecuador"[MeSH Terms] OR "ecuador"[All Fields]) OR "El Salvador"[All Fields] OR "French Guiana"[All Fields] OR ("guatemala"[MeSH Terms] OR "guatemala"[All Fields]) OR ("guadeloupe"[MeSH Terms] OR "guadeloupe"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("guyana"[MeSH Terms] OR "guyana"[All Fields]) OR ("grenada"[MeSH Terms] OR "grenada"[All Fields]) OR "Dominican Republic"[All Fields] OR "Republica Dominicana"[All Fields] OR ("dominica"[MeSH Terms] OR "dominica"[All Fields]) OR ("honduras"[MeSH Terms] OR "honduras"[All Fields]) OR ("jamaica"[MeSH Terms] OR "jamaica"[All Fields]) OR ("martinique"[MeSH Terms] OR "martinique"[All Fields]) OR	1135813

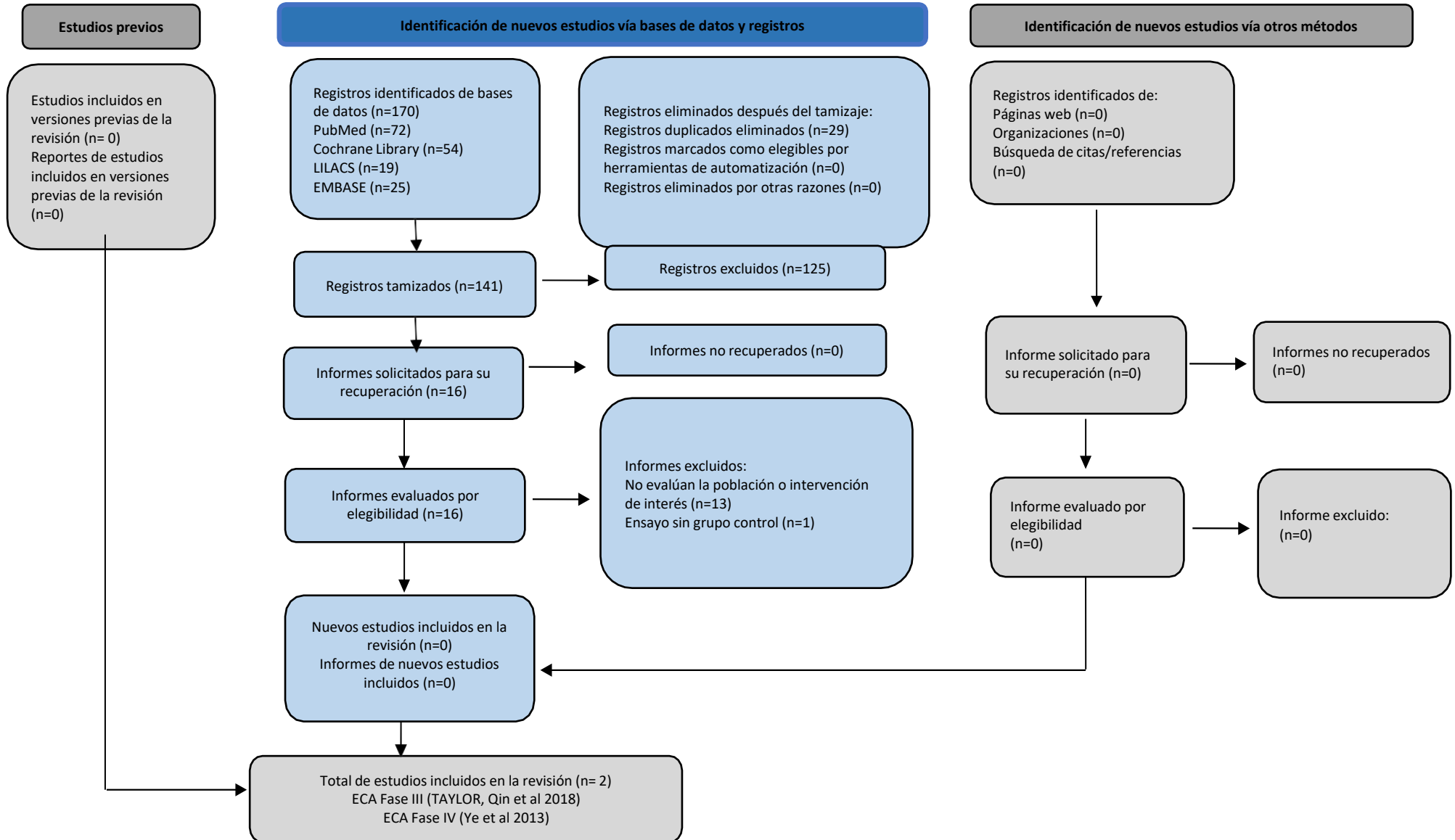
		("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("nicaragua"[MeSH Terms] OR "nicaragua"[All Fields]) OR ("paraguay"[MeSH Terms] OR "paraguay"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] 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"[MeSH Terms] OR "suriname"[All Fields]) OR "St. Lucia"[All Fields] OR "St. Kitts and Nevis"[All Fields] OR "Sint Maarten (Dutch part)"[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"[MeSH Terms] OR "uruguay"[All Fields]) OR ("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) OR "Virgin Islands (U.S.)"[All Fields] OR (("venezuela"[MeSH Terms] 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"[Mesh] OR "Latin America"[Mesh] OR "Central America"[Mesh] OR "Central American"[All Fields] OR "South American"[All Fields]	
Final	5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	2

Adicionalmente se buscó en el repositorio de RedETSA evaluaciones económicas de la región. No se encontróninguna evaluación económica que respondiera a la pregunta PICO de la presente evaluación.

	<p>People"[Mesh])) OR (((("Occupations"[Mesh:NoExp] OR ("Unemployment"[Mesh:NoExp]) OR (occupations[tiab])) OR (unemployment[tiab])) OR (((((((("Gender Identity"[Mesh] OR ("Women's Health"[Mesh:NoExp]) OR ("gender differences"[tiab])) OR (("sex disparit*[tiab] OR "sex difference*[tiab])) OR ("gender identity"[tiab])) OR ("sex role"[tiab])) OR ("woman role*[tiab] OR "women role*[tiab])) OR ("man role*[tiab] OR "men role*[tiab])) OR ("gender role*[tiab])) OR (servicewomen[tiab])) OR ("Sex factors"[Mesh:NoExp])) OR (((((((("Educational status"[Mesh] OR ("Education"[Mesh:NoExp]) OR (Schooling[tiab])) OR ("educational status"[tiab])) OR ("education level"[tiab:~2] OR "educational level"[tiab:~2] OR "education levels"[tiab:~2] OR "educational levels"[tiab:~2])) OR ("higher educated"[tiab:~0] OR "better educated"[tiab:~0] OR "worse educated"[tiab:~0] OR "less educated"[tiab:~0])) OR ("higher level of education "[tiab:~0] OR "better level of education"[tiab:~0] OR "worse level of education"[tiab:~0] OR "less level of education"[tiab:~0])) OR ((("Religion"[Mesh:NoExp] OR (religi*[tiab])) OR (((((((((((((((((((((((("Social determinants of Health"[Mesh:NoExp] OR ("Psychosocial Deprivation"[Mesh:NoExp]) OR ("Sociological Factors"[Mesh:NoExp]) OR ("Working Poor"[Mesh:NoExp]) OR ("Hierarchy, Social"[Mesh: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"[Mesh:NoExp]) OR ("Social Welfare"[Mesh:NoExp]) OR ("Social Class"[Mesh]) OR ("Poverty"[Mesh]) OR ("Income"[Mesh: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"[Mesh:NoExp] OR ("social capital"[Mesh:NoExp]) OR ("Social Control, Informal"[Mesh:NoExp]) OR ("Social Support"[Mesh]) OR ("Social Environment"[Mesh]) OR ("Trust"[Mesh:NoExp]) OR ("Social conditions"[Mesh:NoExp]) OR ("Social isolation"[Mesh:NoExp]) OR ("Social marginalization"[Mesh:NoExp]) OR ("Anomie"[Mesh:NoExp]) OR ("social participation"[Mesh: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 participative"[tiab:~3] OR "community participant"[tiab:~3] OR "community participants"[tiab:~3] OR "community participate"[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</p>	
--	--	--

		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"[Mesh:NoExp] OR ("Health Services Accessibility"[Mesh:NoExp])) OR ("Health Equity"[Mesh: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]))	
Latinoamérica y el Caribe	4	("aruba"[MeSH Terms] OR "aruba"[All Fields]) OR ("argentina"[MeSH Terms] OR "argentina"[All Fields]) OR "Antigua and Barbuda"[All Fields] OR ("brazil"[MeSH Terms] OR "brazil"[All Fields]) OR Brasil[All Fields] OR ("bolivia"[MeSH Terms] OR "bolivia"[All Fields]) OR "British Virgin Islands"[All Fields] OR ("belize"[MeSH Terms] OR "belize"[All Fields]) OR ("barbados"[MeSH Terms] OR "barbados"[All Fields]) OR ("bahamas"[MeSH Terms] OR "bahamas"[All Fields]) OR ("chile"[MeSH Terms] OR "chile"[All Fields]) OR ("cuba"[MeSH Terms] OR "cuba"[All Fields]) OR "Costa Rica"[All Fields] OR ("colombia"[MeSH Terms] OR "colombia"[All Fields]) OR "Cayman Islands"[All Fields] OR ("curacao"[MeSH Terms] OR "curacao"[All Fields]) OR ("ecuador"[MeSH Terms] OR "ecuador"[All Fields]) OR "El Salvador"[All Fields] OR "French Guiana"[All Fields] OR ("guatemala"[MeSH Terms] OR "guatemala"[All Fields]) OR ("guadeloupe"[MeSH Terms] OR "guadeloupe"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("guyana"[MeSH Terms] OR "guyana"[All Fields]) OR ("grenada"[MeSH Terms] OR "grenada"[All Fields]) OR "Dominican Republic"[All Fields] OR "Republica Dominicana"[All Fields] OR ("dominica"[MeSH Terms] OR "dominica"[All Fields]) OR ("honduras"[MeSH Terms] OR "honduras"[All Fields]) OR ("jamaica"[MeSH Terms] OR "jamaica"[All Fields]) OR ("martinique"[MeSH Terms] OR "martinique"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("nicaragua"[MeSH Terms] OR "nicaragua"[All Fields]) OR ("paraguay"[MeSH Terms] OR "paraguay"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] 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"[MeSH Terms] OR "suriname"[All Fields]) OR "St. Lucia"[All Fields] OR "St. Kitts and Nevis"[All Fields] OR "Sint Maarten (Dutch part)"[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"[MeSH Terms] OR "uruguay"[All Fields]) OR ("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) OR "Virgin Islands (U.S.)"[All Fields] OR ("venezuela"[MeSH Terms] 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"[Mesh] OR "LatinAmerica"[Mesh] OR "Central America"[Mesh] OR "Central American"[All Fields] OR "South American"[All Fields]	1135813
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	Bokemeyer et al. 2015 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7508202/	Es un análisis de subgrupo del ECA OPUS enfocado en una población con mutaciones, lo cual difiere con la población de la pregunta PICO de interés
2	Yang et al. 2017 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5371449/	Esta RS no incluye el ECA Taylor, que avalúa a la población de la pregunta PICO, debido a que se publicó antes de la fecha de publicación del ECA. Además, presenta de manera agrupada los resultados de cetuximab más FOLFOX o FOLFIRI, lo cual no brinda información que permita responder a la pregunta PICO.
3	Chen et al. 2018 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5882422/	Esta RS presenta resultados agrupados de dos tipos de anti-EGFR (entre los cuales se encuentran cetuximab), es decir, no brinda resultados específicos de la intervención de interés para la pregunta PICO. Además, si bien brinda un resultado del uso de cetuximab + FOLFOX vs FOLFOX, este desenlace no corresponde a ninguno de los planteados en la pregunta PICO.
4	Huxley et al. 2017 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28682222/	Esta RS solo incluye un estudio que corresponde con cetuximab (OPUS). Sin embargo, el estudio OPUS evalúa una población más amplia con o sin mutación RAS y no explicita el lado de origen de tumor primario de los participantes (izquierdo o derecho). Por otro lado, el resto de estudios incluidos en la RS evalúan otra intervención. Dicho estudio forma parte de los estudios incluidos para la presente evaluación.
5	Bokemeyer et al. 2019 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19114683/	La población sin mutación corresponde a un subgrupo de la población evaluada por este ECA. Además, no se explicita el tipo de tumor primario (derecho o izquierdo) y no reporta resultados de interés como SG. Tomando en cuenta que ya se cuenta con un ECA de fase 3 que evalúa la intervención y población de interés, se consideró excluir este estudio.
6	Colucci et al. 2010 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21474966/	Es un ensayo clínico de un solo brazo
7	Sun et al. 2019 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31596544/	Esta RS evaluada de forma agrupada varios anti EGFR y no únicamente cetuximab más FOLFOX.
8	Brodowicz et al. 2013 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23559149/	Este EC fase II compara dos esquemas de tratamiento con cetuximab en términos de la frecuencia de administración.
9	Kaczirek et al. 2015 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23559149/	Este EC fase II compara dos esquemas de tratamiento con cetuximab en términos de la frecuencia de administración.
10	Ooki et al. 2014 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24558128/	Solo describe el detalle del protocolo del estudio observacional.
11	Maughan et al. 2011 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3159415/	Este ECA evalúa cetuximab más quimioterapia vs quimioterapia sola. La quimioterapia incluye dos tipos: una de las cuales es basada en capecitabina, que no corresponde con la pregunta PICO. No se presentan resultados solo para cetuximab más FOLFOX vs FOLFOX. Además, no se explicita el tipo de tumor primario (derecho o izquierdo)
12	Wen et al. 2013 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7656550/	Esta RS solo incluye un estudio que corresponde con cetuximab más FOLFOX vs FOLFOX (OPUS). Sin embargo, el estudio OPUS evalúa una población más amplia con o sin mutación RAS y no explicita el lado de origen de tumor primario de los participantes (izquierdo o derecho).
13	Bokemeyer et al. 2009	Este ensayo clínico fase II (OPUS) evalúa una población más amplia con o sin mutación RAS y no explicita el lado de origen de tumor primario de los participantes (izquierdo o derecho).
14	Hoang et al. 2022	No presenta resultados para la población en específico

ANEXO 4. RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA Y DEL RIESGO DE SESGO

Anexo 4a. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos mediante la herramienta RoB 1.0 de Cochrane

Desenlace	ECA	Ítems del instrumento*						
		Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Sobrevida	Qin (2018)	+	- a,g	+	+	- c	- d	- e, f
Eventos adversos serios	Qin (2018)	+	- a	- a	- b	- c	+	+
Calidad de Vida	El ECA encontrado no evaluó este desenlace							
Sobrevida Libre de Progresión	Qin (2018)	+	- a	- a	+	- c	+	+
Discontinuidad de la terapia por eventos adversos	Qin (2018)	+	- a	- a	- b	- c	+	+
Eventos adversos de grado 3 o 4	Qin (2018)	+	- a	- a	- b	- c	+	+

Abreviaturas utilizadas: ECA: Ensayo clínico aleatorizado.

*Los círculos verdes indican bajo riesgo de sesgo, Los rojos indican alto riesgo de sesgo, y los amarillos indican riesgo de

sesgo poco claro. a: El diseño del estudio es de etiqueta abierta. Existe el riesgo de que los pacientes reciban cuidados

adicionales de manera diferenciada.

b: Debido al diseño de etiqueta abierta, existe riesgo de diferencias sistemáticas en la evaluación de los resultados de las intervenciones entre los grupos.

c: Cuatro de los 397 participantes que fueron aleatorizados a los grupos de intervención, no recibieron los tratamientos correspondientes y no ingresaron a los análisis. Tampoco se explicaron las razones de ello. Por lo tanto, se evaluó a los 393 participantes considerados por TT modificada.

d: No se reportaron las tasas de sobrevida con cada tratamiento, tanto para la población general como para el subgrupo con tumor primario de localización izquierda, tampoco se reportó las curvas de Kaplan-Meyer del análisis de subgrupos (tumor primario de localización izquierda) por lo cual no fue posible verificar si el análisis de la sobrevida cumplía con los supuestos de riesgos proporcionales requerido para hacer dicho análisis.

e: Los pacientes recibieron terapia posterior a la progresión de la enfermedad. El 42.5% y 46.0% de los pacientes del grupo cetuximab + FOLFOX-4 y FOLFOX-4, respectivamente, recibieron tratamiento de quimioterapia anticancerígena de segunda línea. Además, el 15 % del grupo FOLFOX y el 1.6 % del grupo cetuximab + FOLFOX recibieron anti-EGFR de segunda línea. Este manejo diferenciado entre los grupos, posterior a la progresión, introduce riesgo de sesgo al estudio.

f: Corresponde a un análisis de subgrupo para pacientes con tumor primario de localización izquierda. Dicho análisis es de carácter exploratorio por lo que existe el riesgo de desbalances en la comparabilidad de los grupos.

g: Los resultados de sobrevida global para un subgrupo de la población evaluada (pacientes con tumor primario de lado izquierdo) se trataron de un análisis de subgrupo que rompe la aleatorización, e introduce sesgo de selección.

Anexo 4b. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos mediante la herramienta RoB 1.0 de Cochrane

Desenlace	ECA	Ítems del instrumento*						
		Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Sobrevida	Ye (2013)	? a	- b	- b,g	+	+	- c	- d
Eventos adversos serios	El ECA encontrado no evaluó este desenlace							
Calidad de Vida	El ECA encontrado no evaluó este desenlace							
Sobrevida Libre de Progresión	Ye (2013)	? a	- b	- b	- b,e	+	- c	- d
Discontinuidad de la terapia por eventos adversos	Ye (2013)	? a	- b	- b	- e	+	+	+
Eventos adversos de grado 3 o 4	Ye (2013)	? a	- b	- b	- e	+	- f	+

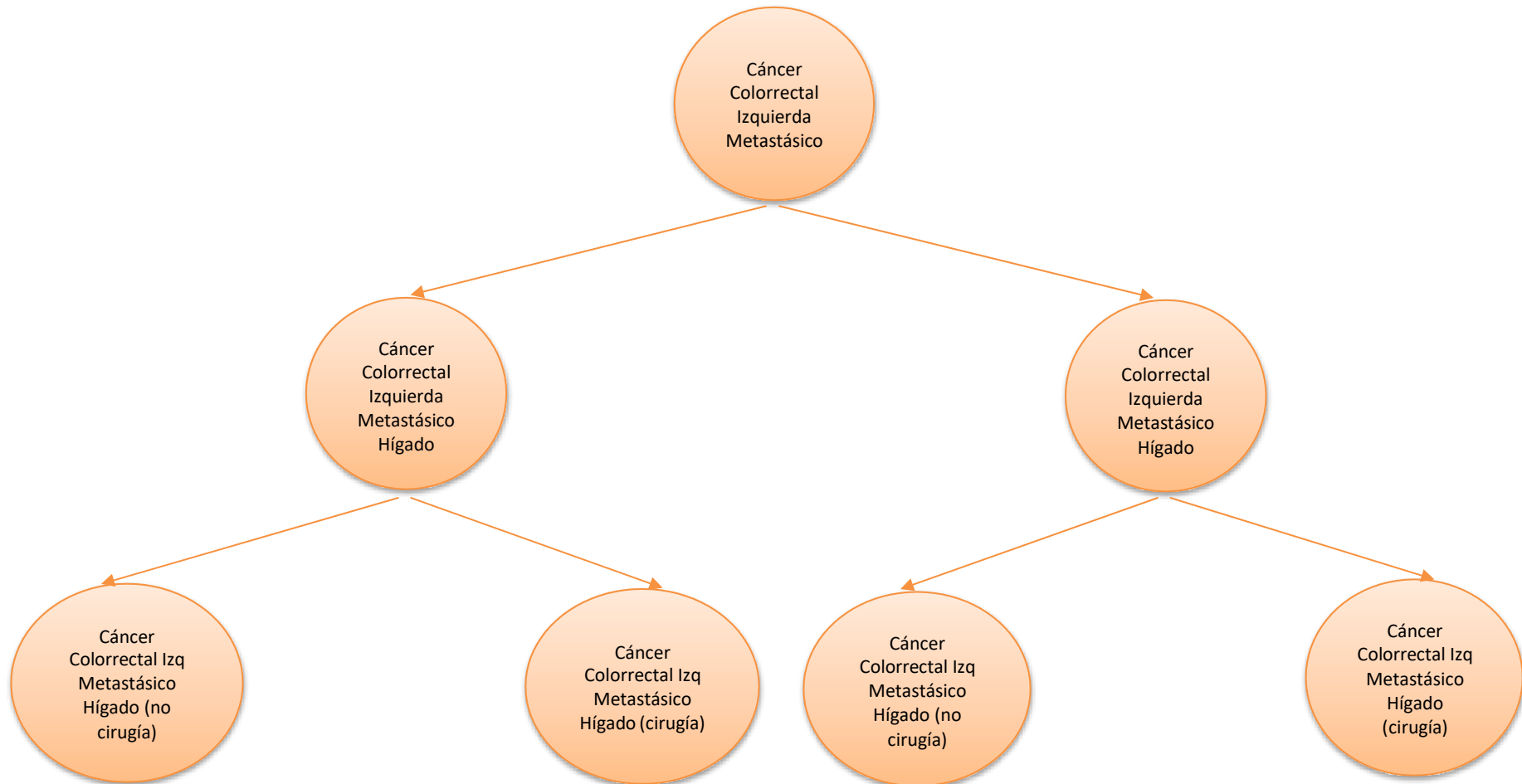
Abreviaturas utilizadas: ECA: Ensayo clínico aleatorizado.

*Los círculos verdes indican bajo riesgo de sesgo, Los rojos indican alto riesgo de sesgo, y los amarillos indican riesgo de sesgo poco claro.

- a: No describe el método de la generación de la secuencia aleatoria para la asignación de los tratamientos evaluados. Además, el análisis de la sobrevida para la población de interés de la presente evaluación proviene de un análisis de subgrupos retrospectivo que rompe la aleatorización inicial del estudio.
- b: El diseño del estudio es de etiqueta abierta. Existe el riesgo de que los pacientes reciban cuidados adicionales de manera diferenciada. Además, el análisis de la sobrevida para la población de interés de la presente evaluación proviene de un análisis de subgrupos retrospectivo que rompe la aleatorización inicial del estudio y por lo cual existe el riesgo de desbalances en la comparabilidad de los grupos.
- c: No se reportaron las tasas de sobrevida con cada tratamiento para el subgrupo con tratado con FOLFOX o cetuximab + FOLFOX, tampoco se reportó las curvas de Kaplan- Meyer del análisis de subgrupos, por lo cual no fue posible verificar si el análisis de la sobrevida cumplía con los supuestos de riesgos proporcionales requerido para hacer dicho análisis.
- d: Corresponde a un análisis de subgrupo para pacientes que recibieron FOLFOX. Dicho análisis es de carácter exploratorio por lo que existe el riesgo de desbalances en la comparabilidad de los grupos.
- e: Debido al diseño de etiqueta abierta, existe riesgo de diferencias sistemáticas en la evaluación de los resultados de las intervenciones entre los grupos.
- f: No se reportan la tasa total de eventos adversos grado 3 a 4, tampoco la tasa de eventos adversos serios ni la tasa de eventos totales, solo se presentan la frecuencia de los eventos adversos de grado 3 a 4 de manera individual según el tipo. Tampoco se presentan los resultados del estudio en la página web de ClinicalTrial.gov.
- g. El estudio no describe que tratamientos recibieron los pacientes posteriores a la progresión, aunado a ello, su diseño de etiqueta abierta, existe el riesgo de que los pacientes reciban cuidados adicionales de manera diferenciada, lo cual incrementa el riesgo de sesgo de realización.

ANEXO 5. ESTUDIO DE COSTOS DE ENFERMEDAD

A. Variantes clínicas de la PICO



B. Costos Totales por Variante Clínica

Esquema: FOLFOX

PATOLOGIA	
Cáncer de Colon Izquierdo Mx Hígado Cirugía FOLFOX	

ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
99932	CONS. EXT. ONCOLOGIA	12	100%	8.00	96.00
76700	ECOGRAFIA ABDOMINAL	1	100%	30.00	30.00
88300	ESTUDIO MACROSCOPICO DE PIEZA OPERATORIA	1	100%	15.00	15.00
86701	VIH-1 ANTICUERPOS	1	100%	16.00	16.00
87340	HB ANTIGENO DE SUPERFICIE (HB S AG)	1	100%	25.00	25.00
86803	ANTI HVC	1	100%	46.00	46.00
86592M	PRUEBA DE SIFILIS CUALITATIVA (VDRL, RPR,ART) (GENTE DE MAR)	1	100%	10.00	10.00
81210	MUTACION DEL GEN BRAF V600E POR PCR EN TIEMPO REAL IVD	1	100%	1,268.00	1,268.00
81275	MUTACION DEL GEN KRAS (CODONES 12, 13, 61) POR PCR EN TIEMPO REAL IVD	1	100%	2,327.00	2,327.00
85025	HEMOGRAMA DE SHILLING (COMNPLETO)	12	100%	13.00	156.00
82565	CREATININA	12	100%	8.00	96.00
84520	NITROGENO UREICO (BUN)	12	100%	10.00	120.00
80076	PERFIL HEPATICO (TGO,TGP, GGTP, BILIRRUBINA TOTAL Y FRACCIONADAS, PROTEINAS TOTAL Y FRA	12	100%	46.00	552.00
82378	ANTIGENO CARCINOEMBRIONARIO (CEA)	3	100%	80.00	240.00
00201E	THEM DE TORAX S/C, C/C	2	100%	425.00	850.00
00206L	THEM DE ABDOMEN Y PELVIS S/C, C/C	2	100%	600.00	1,200.00
99221	HOSPITALIZACION GENRERAL POR DIA	18	20%	27.00	97.20

99698	INTERCONS GASTRO	1	100%	8.00	8.00
99686	INTERCONS CIRUGIA GENERAL	1	100%	8.00	8.00
99680	INTERCONS ANESTESIOLOGIA	1	100%	8.00	8.00
99999D	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA INTRAVENOSA EN INFUSION	18	100%	31.00	558.00
108	EVALUACION PREANESTESICA A PACIENTE HOSPITALIZADO	1	100%	13.00	13.00
93000	ELECTROCARDIOGRAMA	1	100%	30.00	30.00
85610	TIEMPO DE PROTOMBINA	1	100%	9.00	9.00
85002	TIEMPO DE COAGULACION Y SANGRIA	1	100%	3.00	3.00
85670	TIEMPO DE TROMBINA	1	100%	9.00	9.00
85730	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA	1	100%	9.00	9.00
99221	HOSPITALIZACION GENRRERAL POR DIA	10	100%	27.00	270.00
99225	HOSPITALIZACION EN CUIDADOS INTENSIVOS POR DIA	4	100%	92.00	368.00
47120	HEPATECTOMIA, RESECCION PARCIAL DE HIGADO , LOBECTOMIA PARCIAL	1	100%	462.00	462.00
85025	HEMOGRAMA DE SHILLING (COMNPLETO)	10	100%	13.00	130.00
82565	CREATININA	10	100%	8.00	80.00
84520	NITROGENO UREICO (BUN)	10	100%	10.00	100.00
80076	PERFIL HEPATICO (TGO,TGP, GGTP, BILIRRUBINA TOTAL Y FRACCIONADAS, PROTEINAS TOTAL Y FRA	10	100%	46.00	460.00
71010	TORAX FRONTAL	1	100%	28.00	28.00
00201E	THEM DE TORAX S/C, C/C	1	100%	425.00	425.00
00206L	THEM DE ABDOMEN Y PELVIS S/C, C/C	1	100%	600.00	600.00
76700	ECOGRAFIA ABDOMINAL	2	100%	30.00	60.00
82803	GASES ARTERIALES (AGA)	10	100%	39.00	390.00
99254	CONSULTA URGENCIAS MEDICO ESPECIALISTA NO QUIRURGICO	2	100%	26.19	52.38
Subtotal					11,224.58

Medicamentos

Código SIMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
03677	FOLINATO DE CALCIO	50mg	INY		154	100%	6.20	954.80
05214	OXALIPLATINO	100mg	INYECT		22	100%	21.06	463.39

03622	FLUOROURACILO	50mg/mL	INYECT	10mL	110	100%	2.63	289.22
03788	DEXTROSA	5%	INYECT	100mL	33	100%	0.92	30.36
05873	SODIO CLORURO	0.90%	INY	1L	66	100%	2.70	178.20
05658	RANITIDINA	25mg/mL	INY	2mL	33	100%	0.44	14.52
02657	DEXAMETASONA	4mg/mL	INY	1mL	66	100%	0.07	4.62
05157	ONDANSETRON	2mg/mL	INY	4mL	22	100%	2.10	46.20
02128	CLORFENAMINA	10mg/mL	INY	1mL	11	100%	0.10	1.10
05335	PARACETAMOL	500mg	TAB		33	100%	0.02	0.66
02891	DIMENHIDRINATO	50mg	TAB		99	100%	0.03	2.97
03540	OMEPRAZOL	20mg	TAB		66	100%	0.07	4.62
Subtotal								1,990.66
Total								13,215.24

PATOLOGIA

Cáncer de Colon Izquierdo Mx Hígado FOLFOX

ESQUEMA DE MANEJO CLINICO

Procedimientos médicos

Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
99932	CONS. EXT. ONCOLOGIA	12	100%	8.00	96.00
76700	ECOGRAFIA ABDOMINAL	1	100%	30.00	30.00
88300	ESTUDIO MACROSCOPICO DE PIEZA OPERATORIA	1	100%	15.00	15.00
86701	VIH-1 ANTICUERPOS	1	100%	16.00	16.00

87340	HB ANTIGENO DE SUPERFICIE (HB S AG)	1	100%	25.00	25.00
86803	ANTI HVC	1	100%	46.00	46.00
86592M	PRUEBA DE SIFILIS CUALITATIVA (VDRL, RPR,ART) (GENTE DE MAR)	1	100%	10.00	10.00
81210	MUTACION DEL GEN BRAF V600E POR PCR EN TIEMPO REAL IVD	1	100%	1,268.00	1,268.00
81275	MUTACION DEL GEN KRAS (CODONES 12, 13, 61) POR PCR EN TIEMPO REAL IVD	1	100%	2,327.00	2,327.00
85025	HEMOGRAMA DE SHILLING (COMNPLETO)	12	100%	13.00	156.00
82565	CREATININA	12	100%	8.00	96.00
84520	NITROGENO UREICO (BUN)	12	100%	10.00	120.00
80076	PERFIL HEPATICO (TGO,TGP, GGTP, BILIRRUBINA TOTAL Y FRACCIONADAS, PROTEINAS TOTAL Y FRA	12	100%	46.00	552.00
82378	ANTIGENO CARCINOEMBRIONARIO (CEA)	3	100%	80.00	240.00
00201E	THEM DE TORAX S/C, C/C	2	100%	425.00	850.00
00206L	THEM DE ABDOMEN Y PELVIS S/C, C/C	2	100%	600.00	1,200.00
99221	HOSPITALIZACION GENRERAL POR DIA	18	20%	27.00	97.20
99698	INTERCONS GASTRO	1	100%	8.00	8.00
99686	INTERCONS CIRUGIA GENERAL	1	100%	8.00	8.00
99680	INTERCONS ANESTESIOLOGIA	1	100%	8.00	8.00
99999D	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA INTRAVRENSA EN INFUSION	18	100%	31.00	558.00
Subtota					
I					7,726.20

Medicamentos

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
03677	FOLINATO DE CALCIO	50mg	INY		154	100%	6.20	954.80
05214	OXALIPLATINO	100mg	INYECT		22	100%	21.06	463.39

03622	FLUOROURACILO	50mg/mL	INYECT	10mL	110	100%	2.63	289.22
03788	DEXTROSA	5%	INYECT	100mL	33	100%	0.92	30.36
05873	SODIO CLORURO	0.90%	INY	1L	66	100%	2.70	178.20
05658	RANITIDINA	25mg/mL	INY	2mL	33	100%	0.44	14.52
02657	DEXAMETASONA	4mg/mL	INY	1mL	66	100%	0.07	4.62
05157	ONDANSETRON	2mg/mL	INY	4mL	22	100%	2.10	46.20
02128	CLORFENAMINA	10mg/mL	INY	1mL	11	100%	0.10	1.10
05335	PARACETAMOL	500mg	TAB		33	100%	0.02	0.66
02891	DIMENHIDRINATO	50mg	TAB		99	100%	0.03	2.97
03540	OMEPRAZOL	20mg	TAB		66	100%	0.07	4.62
Subtotal								1,990.66
Total								9,716.86

Esquema: Cetuximab + FOLFOX

PATOLOGIA						
Cáncer de Colon Izquierdo Mx Hígado Cirugía Cetuximab + FOLFOX						
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO						
Procedimientos médicos						
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado	
99932	CONS. EXT. ONCOLOGIA	12	100%	8.00	96.00	
76700	ECOGRAFIA ABDOMINAL	1	100%	30.00	30.00	
88300	ESTUDIO MACROSCOPICO DE PIEZA OPERATORIA	1	100%	15.00	15.00	

86701	VIH-1 ANTICUERPOS	1	100%	16.00	16.00
87340	HB ANTIGENO DE SUPERFICIE (HB S AG)	1	100%	25.00	25.00
86803	ANTI HVC	1	100%	46.00	46.00
86592M	PRUEBA DE SIFILIS CUALITATIVA (VDRL, RPR,ART) (GENTE DE MAR)	1	100%	10.00	10.00
81210	MUTACION DEL GEN BRAF V600E POR PCR EN TIEMPO REAL IVD	1	100%	1,268.00	1,268.00
81275	MUTACION DEL GEN KRAS (CODONES 12, 13, 61) POR PCR EN TIEMPO REAL IVD	1	100%	2,327.00	2,327.00
85025	HEMOGRAMA DE SHILLING (COMNPLETO)	12	100%	13.00	156.00
82565	CREATININA	12	100%	8.00	96.00
84520	NITROGENO UREICO (BUN)	12	100%	10.00	120.00
80076	PERFIL HEPATICO (TGO,TGP, GGTP, BILIRRUBINA TOTAL Y FRACCIONADAS, PROTEINAS TOTAL Y FRA	12	100%	46.00	552.00
82378	ANTIGENO CARCINOEMBRIONARIO (CEA)	3	100%	80.00	240.00
00201E	THEM DE TORAX S/C, C/C	2	100%	425.00	850.00
00206L	THEM DE ABDOMEN Y PELVIS S/C, C/C	2	100%	600.00	1,200.00
99221	HOSPITALIZACION GENRERAL POR DIA	18	20%	27.00	97.20
99698	INTERCONS GASTRO	1	100%	8.00	8.00
99686	INTERCONS CIRUGIA GENERAL	1	100%	8.00	8.00
99680	INTERCONS ANESTESIOLOGIA	1	100%	8.00	8.00
99999D	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA INTRAVRENSA EN INFUSION	18	100%	31.00	558.00
108	EVALUACION PREANESTESICA A PACIENTE HOSPITALIZADO	1	100%	13.00	13.00
93000	ELECTROCARDIOGRAMA	1	100%	30.00	30.00
85610	TIEMPO DE PROTOMBINA	1	100%	9.00	9.00
85002	TIEMPO DE COAGULACION Y SANGRIA	1	100%	3.00	3.00
85670	TIEMPO DE TROMBINA	1	100%	9.00	9.00
85730	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA	1	100%	9.00	9.00
99221	HOSPITALIZACION GENRERAL POR DIA	10	100%	27.00	270.00
99225	HOSPITALIZACION EN CUIDADOS INTENSIVOS POR DIA	4	100%	92.00	368.00
47120	HEPATECTOMIA, RESECCION PARCIAL DE HIGADO , LOBECTOMIA PARCIAL	1	100%	462.00	462.00
85025	HEMOGRAMA DE SHILLING (COMNPLETO)	10	100%	13.00	130.00
82565	CREATININA	10	100%	8.00	80.00
84520	NITROGENO UREICO (BUN)	10	100%	10.00	100.00
80076	PERFIL HEPATICO (TGO,TGP, GGTP, BILIRRUBINA TOTAL Y FRACCIONADAS, PROTEINAS TOTAL Y FRA	10	100%	46.00	460.00
71010	TORAX FRONTAL	1	100%	28.00	28.00
00201E	THEM DE TORAX S/C, C/C	1	100%	425.00	425.00
00206L	THEM DE ABDOMEN Y PELVIS S/C, C/C	1	100%	600.00	600.00

76700	ECOGRAFIA ABDOMINAL	2	100%	30.00	60.00
82803	GASES ARTERIALES (AGA)	10	100%	39.00	390.00
99254	CONSULTA URGENCIAS MEDICO ESPECIALISTA NO QUIRURGICO	2	100%	26.19	52.38
Subtotal					11,224.58

Medicamentos								
Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
25459	CETUXIMAB	5mg/mL	INYECT	20mL	100	100%	1028.00	102,800.00
03677	FOLINATO DE CALCIO	50mg	INY		280	100%	6.20	1,736.00
05214	OXALIPLATINO	100mg	INYECT		40	100%	21.06	842.52
03622	FLUOROURACILO	50mg/mL	INYECT	10mL	200	100%	2.63	525.86
03788	DEXTROSA	5%	INYECT	100mL	30	100%	0.92	27.60
05873	SODIO CLORURO	0.90%	INY	1L	120	100%	2.70	324.00
05658	RANITIDINA	25mg/mL	INY	2mL	30	100%	0.44	13.20
02657	DEXAMETASONA	4mg/mL	INY	1mL	60	100%	0.07	4.20
05157	ONDANSETRON	2mg/mL	INY	4mL	20	100%	2.10	42.00
02128	CLORFENAMINA	10mg/mL	INY	1mL	10	100%	0.10	1.00
04556	SULFATO DE MAGNESIO	200mg/mL	INYECT	10mL	120	100%	0.10	12.00
05335	PARACETAMOL	500mg	TAB		30	100%	0.02	0.60
02891	DIMENHIDRINATO	50mg	TAB		90	100%	0.03	2.70
03540	OMEPRAZOL	20mg	TAB		60	100%	0.07	4.20
Subtotal								106,335.88
Total								117,560.46

PATOLOGIA	
Cáncer de Colon Izquierdo Mx Hígado Cetuximab + FOLFOX	

ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado

99932	CONS. EXT. ONCOLOGIA	12	100%	8.00	96.00
76700	ECOGRAFIA ABDOMINAL	1	100%	30.00	30.00
88300	ESTUDIO MACROSCOPICO DE PIEZA OPERATORIA	1	100%	15.00	15.00
86701	VIH-1 ANTICUERPOS	1	100%	16.00	16.00
87340	HB ANTIGENO DE SUPERFICIE (HB S AG)	1	100%	25.00	25.00
86803	ANTI HVC	1	100%	46.00	46.00
86592M	PRUEBA DE SIFILIS CUALITATIVA (VDRL, RPR,ART) (GENTE DE MAR)	1	100%	10.00	10.00
81210	MUTACION DEL GEN BRAF V600E POR PCR EN TIEMPO REAL IVD	1	100%	1,268.00	1,268.00
81275	MUTACION DEL GEN KRAS (CODONES 12, 13, 61) POR PCR EN TIEMPO REAL IVD	1	100%	2,327.00	2,327.00
85025	HEMOGRAMA DE SHILLING (COMNPLETO)	12	100%	13.00	156.00
82565	CREATININA	12	100%	8.00	96.00
84520	NITROGENO UREICO (BUN)	12	100%	10.00	120.00
80076	PERFIL HEPATICO (TGO,TGP, GGTP, BILIRRUBINA TOTAL Y FRACCIONADAS, PROTEINAS TOTAL Y FRA	12	100%	46.00	552.00
82378	ANTIGENO CARCINOEMBRIONARIO (CEA)	3	100%	80.00	240.00
00201E	THEM DE TORAX S/C, C/C	2	100%	425.00	850.00
00206L	THEM DE ABDOMEN Y PELVIS S/C, C/C	2	100%	600.00	1,200.00
99221	HOSPITALIZACION GENRERAL POR DIA	18	20%	27.00	97.20
99698	INTERCONS GASTRO	1	100%	8.00	8.00
99686	INTERCONS CIRUGIA GENERAL	1	100%	8.00	8.00
99680	INTERCONS ANESTESIOLOGIA	1	100%	8.00	8.00
99999D	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA INTRAVRENSA EN INFUSION	18	100%	31.00	558.00
Subtotal					7,726.20
Medicamentos					

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
25459	CETUXIMAB	5mg/mL	INYECT	20mL	100	100%	1028.00	102,800.00
03677	FOLINATO DE CALCIO	50mg	INY		280	100%	6.20	1,736.00
05214	OXALIPLATINO	100mg	INYECT		40	100%	21.06	842.52
03622	FLUOROURACILO	50mg/mL	INYECT	10mL	200	100%	2.63	525.86
03788	DEXTROSA	5%	INYECT	100mL	30	100%	0.92	27.60
05873	SODIO CLORURO	0.90%	INY	1L	120	100%	2.70	324.00
05658	RANITIDINA	25mg/mL	INY	2mL	30	100%	0.44	13.20
02657	DEXAMETASONA	4mg/mL	INY	1mL	60	100%	0.07	4.20
05157	ONDANSETRON	2mg/mL	INY	4mL	20	100%	2.10	42.00
02128	CLORFENAMINA	10mg/mL	INY	1mL	10	100%	0.10	1.00
04556	SULFATO DE MAGNESIO	200mg/mL	INYECT	10mL	120	100%	0.10	12.00
05335	PARACETAMOL	500mg	TAB		30	100%	0.02	0.60
02891	DIMENHIDRINATO	50mg	TAB		90	100%	0.03	2.70
03540	OMEPRAZOL	20mg	TAB		60	100%	0.07	4.20
Subtotal								106,335.88
Total								114,062.08

ANEXO 6. LISTADO DE PARTICIPANTES EN EL PROCESO DE VALORACIÓN DE LA ETS-EMC Y FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

Nº	Nombres y Apellidos	Profesión / experticia	Institución de procedencia	Rol en el proceso
1	Naysha BECERRA CHAUCA	Obstetra, Salud Pública y Salud Global	INS/CETS	Equipo metodológico
2	Andrea Mercedes RIVERA SANTILLAN	Tecnólogo Médico, Epidemiología y Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias	INS/CETS	Equipo metodológico
4	Raúl TIMANÁ RUIZ	Médico, economía de la salud	INS/CETS	Equipo metodológico (estudio de costos)
5	Ronald VENTOSILLA VILLANUEVA	Médico, especialista en materia oncológica	IPRESS solicitante (HNDAC)	Integrante del Grupo de Trabajo
6	Pablo JAUREGUI	Médico, especialista en materia oncológica	IPRESS solicitante (HNDAC)	Integrante del Grupo de Trabajo
7	Vladimir FLORES BENITES	Médico	FISSAL/IAFAS	Integrante del Grupo de Trabajo
8	Milagros ZAPATA SEQUEIROS	Médico	FISSAL/IAFAS	Integrante del Grupo de Trabajo
9	Magaly HERNANDEZ	Químico Farmacéutico	DIGEMID	Integrante del Grupo de Trabajo
10	Víctor PALACIOS CABREJOS	Médico, especialista en materia oncológica	DPCAN	Integrante del Grupo de Trabajo
11	Teresa SUAREZ	Médico	DGAIN	Integrante del Grupo de Trabajo
12	Karina Mayra ALIAGA LLERENA	Médico, especialista en materia oncológica	RON	Integrante del Grupo de Trabajo
13	Javier T. SOSA CABEZAS	Médico, especialista en gestión	DPCAN	Integrante del Grupo de Trabajo

ANEXO 7. RESULTADO DE LA EVALUACIÓN DE LOS INTERESES DECLARADOS POR CADA PARTICIPANTE EN LA ETS-MC

Nombre	Rol en la ETS-EMC	Tipo de interés(es) declarados	Limitación para la participación
Naysha BECERRA CHAUCA	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Andrea Mercedes RIVERA SANTILLAN	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Raúl TIMANÁ RUIZ	Equipo metodológico (estudio de costos)	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Ronald VENTOSILLA VILLANUEVA	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Pablo JAUREGUI	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Vladimir FLORES BENITES	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Milagros ZAPATA	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Magaly HERNANDEZ	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Víctor PALACIOS	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Teresa SUAREZ	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Karina Mayra ALIAGA LLERENA	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Javier SOSA CABEZAS	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna

ANEXO 8. TABLA DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN (ETD)

PREGUNTA:

¿Debería usarse cetuximab + FOLFOX en lugar de solo FOLFOX para el tratamiento de pacientes con CCRM no reseccable con tumor primario de localización izquierda, con expresión de EGFR, gen RAS no mutado y sin tratamiento sistémico previo?

Población:	Pacientes con CCRM no reseccable con tumor primario de localización izquierda, con expresión de EGFR, gen RAS no mutado y sin tratamiento sistémico previo
Intervención:	Cetuximab + FOLFOX
Comparador:	FOLFOX
Desenlaces principales / Tipo de desenlace	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global (crítico) • Calidad de vida (crítico) • Eventos adversos serios (crítico) • Sobrevida Libre de Progresión (importante) • Discontinuidad de la terapia por eventos adversos (importante) • 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
<p>Necesidad clínica</p> <p>- <u>Existe una alternativa de tratamiento en el PNUME / PNUME</u></p> <p>- No existe una alternativa de tratamiento en el PNUME / PNUME</p>	<p>En el PNUME se cuenta con los agentes citotóxicos para brindar el esquema FOLFOX.</p>	<p>Guías de práctica clínica internacionales consideran a FOLFOX una alternativa de tratamiento para la población objetivo</p>
<p>Efectos deseables</p> <p>¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables anticipados?</p> <p>- Trivial</p> <p>- <u>Pequeño</u></p> <p>- Moderado</p>	<p>Los resultados de dos ECA mostraron que el uso de cetuximab + FOLFOX, en comparación con solo FOLFOX, tendría efectos muy inciertos en la sobrevida (reducción de 12.9 % de mortalidad [IC 95 %: 3.5 % a 22.5 %], certeza de evidencia</p>	<p>-</p>

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> - Grande - Varía - No sé 	<p>muy baja) y una alta variabilidad en los resultados entre ambos ensayos clínicos en términos de la diferencia de la mediana de supervivencia (+3 o +12.7 meses, ambos con muy baja certeza de evidencia) por otra parte, ningún estudio brindó evidencia sobre la calidad de vida. Con estos resultados y en función de los umbrales de significancia clínica previamente establecidos se valoró la magnitud global de los efectos deseables como pequeña.</p>	
<p>Efectos indeseables <i>¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables anticipados?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Grande - Moderado - Pequeño - Trivial - Varía - No sé 	<p>Los resultados de dos ECA mostraron que el uso de cetuximab + FOLFOX, en comparación con solo FOLFOX, podría aumentar los eventos adversos serios en 6.0 % y 8.1 % más a los 3 y 6 años, respectivamente (certeza de evidencia baja). Daño moderado de certeza de evidencia baja. El panel por unanimidad votó por una valoración de tamaño moderado.</p>	
<p>Certeza 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>La menor certeza de evidencia de los desenlaces evaluados es: Muy baja. Por ende, la certeza global de la evidencia es Muy Baja.</p>	
<p>Balace de 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 	<p>El balance de efecto determinado por la mayoría del panel fue: "se desconoce"</p>	<p>Se le pidió al panel valorar este criterio tomando en cuenta que los beneficios se valoraron como pequeños, los daños se consideraron moderados, y la certeza global de la evidencia fue muy baja. No obstante, no se obtuvo un consenso inicial. Algunos miembros del panel justificaron su opinión sobre "se desconoce" señalando que la evidencia no respondía directamente a la población de la</p>

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> - No favorece a la intervención ni al comparador - Probablemente favorece a la intervención - Favorece a la intervención - Varía - <u>No lo sé</u> 		<p>pregunta PICO y su certeza es muy baja. Finalmente, debido a que no hubo consenso, tras las nuevas votaciones, el Grupo de trabajo opino por mayoría que el balance de efectos deseables e indeseables “se desconoce”.</p>
<p>Nivel de innovación</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>TS no innovadora</u> - TS innovadora 	<p>Tomando en cuenta que el balance de los efectos se desconoce y que la certeza global de la evidencia es muy baja, el Grupo de Trabajo acordó que el cetuximab + FOLFOX es una tecnología sanitaria no innovadora.</p>	
<p>Equidad</p> <p><i>¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Reducida - Probablemente reducida - <u>Probablemente ningún impacto</u> - Probablemente aumentada - Aumentada - Varía - No lo sé 	<p>No se identificaron estudios que evaluaron el impacto de cetuximab + FOLFOX en la equidad en salud. El Grupo de Trabajo deliberó y tomó en cuenta aspectos como la vía de administración, el manejo de eventos adversos, características de la implementación, poblaciones vulnerables, entre otros aspectos. Así, el impacto sobre la equidad se consideró: Probablemente ningún impacto.</p>	
<p>Recursos necesarios</p> <p><i>¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Costos extensos</u> - Costos moderados - Costos y ahorros mínimos - Ahorros moderados - Ahorros extensos - Varía - No lo sé 	<p>El análisis de recursos necesarios (costos) reportó que el uso de cetuximab + FOLFOX en lugar de solo FOLFOX en la población objetivo genera un incremento anual en los costos por paciente de S/. 104,345.22 soles más, valorándose el uso de la TS como costos extensos.</p>	

<p>Costo-efectividad <i>¿Los resultados de costo-efectividad favorecen a la intervención o a la comparación?</i> - Favorece al comparador</p>	<p>No se hallaron estudios de costo-efectividad.</p>	
--	--	--

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> - Probablemente favorece al comparador - No favorece ni a la intervención ni al comparador - Probablemente favorece a la intervención - Varía - <u>Ningún estudio incluido</u> 		

RESUMEN DE JUICIOS

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

TIPO DE RECOMENDACIÓN

RECOMENDACIÓN EN CONTRA

No se recomienda el uso

REDACCIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

a. Recomendación formulada por el Grupo de Trabajo de la ETS-EMC

En pacientes con cáncer colorrectal metastásico no resecable con tumor primario de localización izquierda, con expresión de EGFR, gen RAS no mutado y sin tratamiento sistémico previo, el Grupo de Trabajo no recomienda el uso de cetuximab + FOLFOX en lugar de brindar solo FOLFOX (**recomendación en contra basada en una certeza global de la evidencia muy baja**).

b. Justificación

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	Este criterio fue valorado por el Grupo de Trabajo como “se desconoce”	Tomando en cuenta que los beneficios se valoraron como pequeños, los daños se consideraron moderados, y la certeza global de la evidencia fue muy baja, se pidió al Grupo de Trabajo responder a la pregunta: ¿El balance de los efectos deseables e indeseables favorece a la intervención o al comparador? No se obtuvo un consenso inicial, y los juicios variaron entre “no favorece ni a la intervención ni al comparador”, “probablemente favorece al comparador”, “probablemente favorece a la intervención” y “se desconoce”. Dada la discrepancia fue necesario pasar a dos votaciones adicionales. El equipo metodológico resaltó que la evidencia tiene limitaciones, que fueron tomadas en cuenta en la valoración de la certeza de evidencia y que hay que tener en cuenta la evidencia disponible para emitir el juicio más adecuado. En ese contexto, tomando en cuenta las magnitudes de los beneficios (pequeño) y daños (moderado), el balance observado sería “probablemente a favor del comparador”. Algunos miembros del panel justificaron su opinión sobre “se desconoce” señalando que la evidencia no respondía directamente a la población de la pregunta PICO y su certeza es

		muy baja. Finalmente, debido a que no hubo consenso, tras las nuevas votaciones, el Grupo de trabajo opino por mayoría que el balance de efectos deseables e indeseables “se desconoce”.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue calificada como muy baja.	Se tomó en cuenta la menor certeza de evidencia de los desenlaces evaluados. La certeza de evidencia para sobrevida global fue de muy baja, mientras que para los eventos adversos serios fue baja.
Tipo de desenlace evaluado	Todos corresponden a desenlaces finales.	La recomendación fue emitida valorando los efectos en los desenlaces críticos de sobrevida global y eventos adversos serios. Todos fueron desenlaces finales.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Ningún estudio	No se identificó ningún estudio que evaluara la costo-efectividad de cetuximab + FOLFOX vs FOLFOX en pacientes con cáncer colorrectal metastásico no resecable con tumor primario de localización izquierda, con expresión de EGFR, gen RAS no mutado y sin tratamiento sistémico previo.