

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

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO N° 29-2024

Diciembre, 2024

Cetuximab más FOLFIRI para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal izquierdo, metastásico e irresecable, con gen KRAS, NRAS y BRAF no mutados, sin progresión a tratamiento de primera línea con FOLFIRI

**Red Nacional de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias -
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 TECNOLOGÍAS EN SALUD





PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud

Centro de Evaluación
de Tecnologías en Salud

Investigar para proteger la salud



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

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

Lic. Karen Huamán Sánchez
Subdirectora II
SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS



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

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio fue generado en respuesta a un requerimiento del Comité Farmacoterapéutico del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN)

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 fueron presentados inicialmente a un grupo de trabajo y, posteriormente, a los representantes de RENETSA quienes finalmente formularon una recomendación respecto al uso de la tecnología sanitaria.

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

Equipo metodológico

Jorge Enrique Silva Fiestas. Equipo metodológico de la ETS-EMC. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud

Stefanny Huamán Camacho. Equipo metodológico de la ETS-EMC (estudio de costos). Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud

Revisores

Stefany Salvador Salvador. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Sergio Goicochea Lugo. 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-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). **Cetuximab más FOLFIRI para el tratamiento de adultos con cáncer colorrectal izquierdo, metastásico e irresecable, con gen KRAS, NRAS y BRAF no mutados, sin progresión a tratamiento de primera línea con FOLFIRI.** Elaborado por Jorge Enrique Silva Fiestas y Stefanny Huamán Camacho. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud, diciembre de 2024. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N° 29-2024.

TABLA DE CONTENIDO

SIGLAS Y ABREVIATURAS.....	6
MENSAJES CLAVE.....	8
RESUMEN EJECUTIVO.....	10
I. INTRODUCCIÓN.....	18
I.1. Cuadro clínico.....	18
I.2. Tecnología sanitaria.....	20
I.3. Justificación de la evaluación.....	22
II. OBJETIVOS.....	22
III. PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC.....	23
III.1. Formulación de pregunta PICO.....	23
III.2. Graduación de los desenlaces.....	24
IV. METODOLOGÍA.....	25
IV.1. Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad).....	25
IV.2. Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés	30
IV.3. Recursos necesarios (Costos).....	31
IV.4. Costo-efectividad.....	33
IV.5. 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)	36
V.4. CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA.....	49
V.5. BALANCE DE EFECTOS.....	49
V.6. NIVEL DE INNOVACIÓN.....	52
V.7. EQUIDAD.....	52
V.8. RECURSOS NECESARIOS (COSTOS).....	52
V.9. COSTO-EFECTIVIDAD.....	54
V.10. RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS.....	55
VI. FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN.....	56
VII. CONCLUSIONES.....	57
VIII. CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC.....	58
IX. DECLARACIÓN DE INTERESES.....	59
X. FINANCIAMIENTO.....	59
XI. REFERENCIAS.....	60
XII. ANEXOS.....	65

SIGLAS Y ABREVIATURAS

5 – FU	Fluorouracilo
AMSTAR – 2	<i>Ameasurement Tool to Assess Systematic Reviews - 2</i>
AVD	Años Vividos con Discapacidad
AVISA	Años de Vida Saludables Perdidos
BRISA	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas
CCR	Cáncer colorrectal
CCRm	Cáncer colorrectal metastásico
CDC-Perú	Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades del Perú
CETS	Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud
CONETEC	Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
DGAIN	Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas
DME	Diferencias de medias estandarizadas
DPCAN	Dirección de Prevención y Control de Cáncer
ECA	Ensayo clínico aleatorizado.
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology</i>
EGFR	Receptor del factor de crecimiento epidérmico
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EsSalud	Seguro Social de Salud
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
FISSAL	Fondo Intangible Solidario de Salud
GBD	<i>Global Burden of Disease</i>
GCO	<i>Global Cancer Observatory</i>
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HR	Hazard Ratio
IAFAS	Instituciones Administradoras de Fondos de Aseguramiento en Salud
IC	Intervalo de confianza
IECS	Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
IHME	<i>Institute For Health Metrics and Evaluation</i>
INS	Instituto Nacional de Salud del Niño
INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.



IPRESS	Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud
IQWIG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
MA	Metaanálisis
MINSA	Ministerio de Salud
MINSAL	Ministerio de Salud de Chile
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
RENETSA	Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
RoB	<i>Risk of Bias</i>
RS	Revisión sistemática
RON	Red oncológica nacional
RR	Riesgo relativo
RTI	Razón de tasas de incidencia
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SoF	Resumen de evidencia
UIT	Unidad Impositiva Tributaria

MENSAJES CLAVE

- Esta evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud del comité farmacoterapéutico del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), mediante Oficio N°: 000490-2024-GG/INEN.
- El cáncer colorrectal (CCR) es el quinto cáncer más frecuente y la sexta causa de muerte por cáncer en Perú. En el año 2022, la incidencia estandarizada por edad de casos y los casos de mortalidad de esta neoplasia fueron 173.8 casos nuevos y 98.1 muertes por cada 100 000 personas, respectivamente. Para la clasificación de los pacientes con CCR con enfermedad metastásica (CCRm) se debe tener en cuenta la presencia o ausencia de mutaciones en los genes que propician la sobreexpresión del factor de crecimiento epidérmico: KRAS, NRAS, y BRAF; así como la localización del tumor en el margen derecho o izquierdo del colon. Esto debido a que los pronósticos de supervivencia entre los subtipos de pacientes pueden ser diferentes.
- El cetuximab, es un anticuerpo monoclonal que actúa inhibiendo el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y potenciando los efectos de irinotecán. Este fármaco está indicado para el tratamiento del CCRm en pacientes con gen KRAS no mutado y cuenta con registro sanitario “BE00609” por parte de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).
- La pregunta PICO formulada y validada fue la siguiente, **P:** Adultos con cáncer colorrectal izquierdo, metastásico e irreseccable, con gen KRAS, NRAS y BRAF no mutados, sin progresión a tratamiento de primera línea con FOLFIRI, **I:** Cetuximab + FOLFIRI, **C:** FOLFIRI; **O:** Sobrevida global (crítico), calidad de vida (crítico), eventos adversos serios (crítico), respuesta clínica completa (importante) y eventos adversos grado 3 y 4 (importante).
- La evidencia para responder a la pregunta PICO se obtuvo de un ensayo clínico aleatorizado de fase III, sin cegamiento, denominado CRYSTAL, el cual reportó información para todos los desenlaces a excepción de calidad de vida y respuesta clínica completa. Los resultados del uso de cetuximab más FOLFIRI en la sobrevida global, eventos adversos serios, y eventos adversos grado 3 y 4 fueron inciertos debido a que la certeza de la evidencia fue muy baja.
- Los juicios expresados por los integrantes del grupo de trabajo no fueron unánimes para todos los criterios, en cuyo caso fueron establecidos por votación a mano alzada y considerando la mayoría simple de votos. En resumen, el grupo los juicios fueron los



siguientes: necesidad clínica: no existe alternativa (“necesidad no cubierta”); efectos deseables: inciertos (opción “no lo sé”); efectos indeseables: inciertos (opción “no lo sé”); certeza global de la evidencia: muy baja; balance de los efectos: incierto (opción “no lo sé”); nivel de innovación: tecnología sanitaria no innovadora; impacto en la equidad: probablemente aumentada; recursos necesarios: costos extensos; costo-efectividad: favorece a la comparación.

- Finalmente, el grupo de trabajo emitió una recomendación en contra del uso de cetuximab más FOLFIRI en adultos con cáncer colorrectal izquierdo, metastásico e irreseccable, con gen KRAS, NRAS y BRAF no mutados, sin progresión a tratamiento de primera línea con FOLFIRI (**recomendación en contra de la intervención basada en una certeza global de evidencia muy baja**).



RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Cuadro clínico

En 2022, se estimaron aproximadamente 2 millones de casos de cáncer colorrectal (CCR) a nivel global. En Perú, la incidencia estandarizada por edad de casos y los casos de mortalidad de esta neoplasia fueron de 173.8 casos nuevos y 98.1 muertes por cada 100 000 personas, respectivamente. En ese mismo año, hubo 2 527 muertes, con una tasa de mortalidad estandarizada por edad de 5.5 muertes por 100 000 personas. Considerando estas cifras, el CCR ocupa el quinto lugar entre los cánceres más frecuente y el sexto lugar entre las causas de muerte por cáncer más frecuentes a nivel nacional.

Inicialmente el CCR puede ser asintomático, la progresión de la enfermedad lleva a manifestaciones clínicas significativas, que usualmente indican estadios avanzados. Sin embargo, una proporción significativa de los casos se identifica tras la aparición de síntomas clínicos como sangrado rectal, dolor abdominal y anemia. Alrededor del 20% de los pacientes presentan metástasis a distancia al momento del diagnóstico.

A nivel molecular, las mutaciones en los genes *KRAS* y *NRAS* involucran la activación del EGFR, acelerando así la progresión del proceso de oncogénesis, mientras que la mutación V600E en el gen *BRAF* también resulta en un crecimiento celular descontrolado que conduce al desarrollo del cáncer. A nivel histológico, los tumores del lado derecho e izquierdo tienen características histológicas similares; sin embargo, en enfermedad metastásica los tumores del lado derecho presentan un peor pronóstico, probablemente debido a diferencias moleculares y biológicas subyacentes.

Respecto a la carga de enfermedad, a nivel mundial, los años de vida ajustados por discapacidad (AVISA) y los años vividos con discapacidad (AVAD) atribuibles al CCR en 2021 fueron tasas de 309.21 y 13.72 por cada 100,000 personas, respectivamente.

El manejo del cáncer colorrectal metastásico (CCRm) incluye terapias sistémicas basadas en esquemas quimioterapéuticos como FOLFOX y FOLFIRI. Sin embargo, se ha propuesto el uso de agentes sistémicos tomando en cuenta la biología del tumor (por ejemplo, anticuerpos monoclonales anti-EGFR). Las decisiones de uso de los nuevos agentes se relacionan con la característica biológica y expresión de marcadores mutaciones del tumor colorrectal.

Tecnología sanitaria

El cetuximab es un anticuerpo monoclonal anti-EGFR cuyo uso está dirigido para aquellos tumores con genes RAS no mutados receptor.

El irinotecán, un inhibidor de la topoisomerasa I, se utiliza en combinación con 5-fluorouracilo y leucovorina en el esquema FOLFIRI, que ha demostrado ser más eficaz que los tratamientos individuales, optimizando la respuesta antitumoral. Estas estrategias terapéuticas, junto con la radioterapia, potencian los efectos anticancerígenos y son fundamentales en el manejo del CCRm.

En el Perú, cetuximab cuenta con el registro sanitario número BE00609 y está incluido en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), para una población con otro tipo de cáncer. En ese sentido, la presente ETS-EMC evalúa cetuximab en el contexto de uso de fuera de etiqueta. Por otro lado, los componentes del esquema FOLFIRI (irinotecán, folinato de calcio y fluorouracilo) también forman parte del PNUME.

Justificación de la evaluación

Este informe de la Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) Oficio N° 000490-2024-GG/INEN, en el marco del artículo 13, numeral 13.8 y la décimo quinta disposición complementaria del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2022-SA.

OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, 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 + FOLFIRI en pacientes adultos con cáncer colorrectal izquierdo, metastásico e irreseccable con gen KRAS, NRAS y BRAF no mutados, sin progresión a tratamiento de primera línea con FOLFIRI.
- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de cetuximab en combinación con FOLFIRI.

METODOLOGÍA

A partir de una pregunta clínica, se realizó una ETS-EMC sobre cetuximab en combinación con FOLFIRI 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 la participación de profesionales de la institución solicitante y metodólogos a cargo de la presente evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC). Se revisó información sobre la condición de salud de la presente evaluación para determinar si los desenlaces incluidos en la pregunta clínica guardan relación con los valores, preferencias y expectativas de tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal izquierdo, metastásico e irresecable, con gen KRAS, NRAS y BRAF no mutados, sin progresión a tratamiento de primera línea con FOLFIRI.

Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE (Embase.com), *The Cochrane Library* (CENTRAL) y LILACS (Biblioteca virtual en salud), desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 12 de noviembre del 2024. El proceso de selección de estudios fue desarrollado por un metodólogo y conducido en la plataforma electrónica Rayyan. Se evaluó el riesgo de sesgo mediante la herramienta de *Risk of Bias* (RoB) V1.0 para el ensayo clínico aleatorizado. 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 la metodología del *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG). Los umbrales permitieron diferenciar entre no efecto, y magnitudes de efecto pequeño, moderado y grande. Siempre que la evidencia tuviera como mínimo certeza baja según la metodología GRADE, se procedió a evaluar la magnitud del efecto.

Para el balance entre los efectos deseables e indeseables, la dirección de la recomendación se estableció en base a la magnitud 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 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), *Global Cancer Observatory* (GCO) e INEN. 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 la población objetivo de la presente ETS-EMC, 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 17 de noviembre del 2024 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.

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 consultaron 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 17 de noviembre del 2024.

Elaboración de la recomendación

Se convocó a un grupo de trabajo conformado por los representantes de DIGEMID, de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) del seguro social de salud (EsSalud), del Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL), de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN), de la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN), de la Red Oncológica Nacional (RON) y de la Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud (IPRESS) solicitante.

RESULTADOS

Pregunta clínica: **P:** Adultos con cáncer colorrectal izquierdo, metastásico e irresecable, con gen KRAS, NRAS y BRAF no mutados, sin progresión a tratamiento de primera línea con FOLFIRI; **I:** Cetuximab + FOLFIRI **C:** FOLFIRI; **O:** Sobrevida global (crítico), calidad de vida (crítico), eventos adversos serios (crítico), eventos adversos grado 3 y 4 (importante) y respuesta clínica completa (importante). La toma de decisiones fue realizada en base a los desenlaces críticos.

Necesidad clínica: Se dispone de regímenes quimioterápicos como FOLFIRI, régimen recomendado para pacientes con cáncer colorrectal metastásico, sin contraindicación en aquellos con ausencia de mutación KRAS, NRAS y BRAF, según guías de práctica clínica internacionales. Pese a ello, por mayoría simple el grupo de trabajo decidió que “**no existe alternativa**” disponible.

Efectos deseables e indeseables: La evidencia sobre la eficacia y seguridad de cetuximab en combinación con FOLFIRI, en comparación con únicamente FOLFIRI, procede del ensayo clínico aleatorizado de fase III, sin cegamiento, denominado CRYSTAL. Se consideró la evidencia reportada para los desenlaces críticos para la toma de decisiones y se encontró que los efectos en la sobrevida global (efectos deseables) al brindar cetuximab más FOLFIRI en lugar de solo FOLFIRI son inciertos debido a que la certeza de evidencia fue muy baja. De manera similar, se encontró que los efectos en los eventos adversos serios (efectos indeseables) al brindar la tecnología sanitaria fueron inciertos debido a que la certeza de evidencia fue muy baja.

Debido a la incertidumbre en los efectos deseables e indeseables, no fue posible determinar la magnitud de dichos efectos. En consecuencia, el grupo de trabajo consideró que los efectos deseables e indeseables como inciertos (opción “no lo sé”).

Certeza global de la evidencia: Según el documento técnico, si la certeza de la evidencia difiere a lo largo de los desenlaces críticos, la menor calificación de la certeza de la evidencia para cualquier desenlace relevante determina la certeza global de la evidencia. Caso contrario, la certeza global será la que se repita entre todos los desenlaces. Por lo tanto, la certeza global de la evidencia fue considerada “muy baja”.

Balance de efectos deseables e indeseables: Dado que los efectos deseables y efectos indeseables fueron catalogados como inciertos (opción “no lo sé”) y la certeza global de la evidencia fue “muy baja”, el grupo de trabajo, por unanimidad consideró que el balance de efectos es incierto (opción “no lo sé”).

Nivel de innovación: Se considera una tecnología sanitaria como 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. Por ende, se consideró por unanimidad a cetuximab más FOLFIRI como una “tecnología sanitaria no innovadora”.

Equidad: No se encontraron estudios que reportaran el impacto en la equidad en salud. Los representantes de DIGEMID, IAFAS ESSALUD y DPCAN votaron por equidad desconocida (“no lo sé”). En contraste y a pesar de mencionar que la evaluación de equidad se realiza en el contexto del servicio de salud público, los representantes del FISSAL, de la RON, de DGAIN e IPRESS solicitante consideraron que la recomendación de usar la tecnología sanitaria facilitaría el acceso a una terapia que se brinda en instituciones privadas. Finalmente, por mayoría simple el grupo de trabajo consideró que la equidad sería “probablemente aumentada” con la implementación del tratamiento de cetuximab más FOLFIRI.

Recursos necesarios (costos): El estudio de costos indicó que el uso de cetuximab más FOLFIRI en pacientes adultos con CCR izquierdo, metastásico e irresecable, con gen KRAS, NRAS y BRAF no mutados, sin progresión a tratamiento de primera línea con FOLFIRI, genera un incremento anual en los costos por paciente de 253 266.96 soles, en comparación con el uso

de únicamente FOLFIRI. A partir de esta información, el grupo de trabajo concluyó que el uso de cetuximab más FOLFIRI genera **“costos extensos”**.

Costo-efectividad: Un estudio evaluó la costo-efectividad de cetuximab combinado con FOLFIRI en pacientes con CCRm. El análisis de costo efectividad se basó en la determinación del ratio de costo efectividad incremental (RCEI), empleando los resultados del estudio CRYSTAL. Los autores reportaron in RCEI de S/344 845.23 por año de vida ganado, y concluyeron que el medicamento no es costo efectivo. Con esta información, el grupo de trabajo decidió por mayoría de votos que los resultados de costo-efectividad **“favorece a la comparación”**.

RECOMENDACIÓN FORMULADA POR EL GRUPO DE TRABAJO Y JUSTIFICACIÓN

En adultos con cáncer colorrectal izquierdo, metastásico e irresecable, con gen KRAS, NRAS y BRAF no mutados, sin progresión a tratamiento de primera línea con FOLFIRI, no se recomienda el uso de cetuximab más FOLFIRI (**recomendación en contra de la intervención basada en certeza global de evidencia muy baja**)

Comentarios: Esta recomendación se formuló en la primera ronda de votación y por unanimidad.

criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables es incierto	Adultos con cáncer colorrectal izquierdo, metastásico e irresecable, con gen KRAS, NRAS y BRAF no mutados, sin progresión a tratamiento de primera línea con FOLFIRI, la magnitud de los beneficios y daños de brindar cetuximab más FOLFIRI en lugar de continuar con FOLFIRI fue considerado por el grupo de trabajo como incierta. Por ello, el grupo de trabajo consideró que el balance de los efectos es incierto (opción “no lo sé”).
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 certeza de evidencia de los desenlaces críticos para la toma de decisiones. Esta fue de certeza muy baja para todos los desenlaces encontrados.
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, los cuales fueron desenlaces finales.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	La costo-efectividad favorece a la comparación.	Se tomó en cuenta la evidencia de un estudio de costo-efectividad realizado por la DIGEMID. En base a ello, el juicio final emitido por mayoría de votos fue: “probablemente favorece a la comparación”.



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud

Centro de Evaluación
de Tecnologías en Salud

Investigar para proteger la salud



PALABRAS CLAVES: neoplasias colorrectales, metástasis de la neoplasia, cetuximab, irinotecán, adulto.

I. INTRODUCCIÓN

I.1. Cuadro clínico

En el 2022, la incidencia global del cáncer colorrectal (CCR) fue de aproximadamente 2 millones de casos, de los cuales el 7.5% se registraron en Latinoamérica y el Caribe. En el Perú, la incidencia estandarizada por edad de casos de CCR fue de 173.8 casos por cada 100 000 personas (1). En ese mismo año, la mortalidad mundial por CCR fue de 904 019 muertes, con una tasa de mortalidad estandarizada por edad de 8.1 muertes por 100 000 personas. En el Perú hubo 2 527 muertes, con una tasa de mortalidad estandarizada por edad de 5.5 muertes por 100 000 personas. Considerando ello, el CCR representa el quinto cáncer más frecuente y la sexta causa de muerte por cáncer más frecuente a nivel nacional (1).

Aproximadamente el 75% de los pacientes diagnosticados con CCR no presenta antecedentes familiares de esta neoplasia, mientras que entre el 15% y el 20% sí los presentan. En cuanto a su localización, el CCR se ubica principalmente en la región recto-sigmoidea (55%), seguida del ciego (13%), el colon transverso (11%), el colon ascendente (9%) y el colon descendente (6%) (2). La mayoría de los pacientes con cáncer de colon en etapas tempranas son asintomáticos, lo que dificulta su detección en ausencia de programas de tamizaje eficaces. Sin embargo, una proporción importante de los casos se identifica tras la aparición de síntomas clínicos como sangrado rectal, dolor abdominal, anemia, entre otros; lo que generalmente refleja una enfermedad en estadios más avanzados (3,4). En adición, alrededor del 20% de los pacientes presentan metástasis a distancia al momento del diagnóstico (5).

El CCR es resultado de diversos mecanismos carcinogénicos que incluyen mutaciones genéticas y alteraciones epigenéticas (6). Generalmente, el CCR se origina a partir de adenomas o displasia plana, evolucionando hacia patrones morfológicos invasivos con capacidad de expansión (7).

En relación con los aspectos moleculares, la sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR por sus siglas en inglés) es una característica común y se asocia con un mal pronóstico. Se ha observado que hasta el 90% de los tumores metastásicos presentan la sobreexpresión de este receptor (8,9). En base a conocer esta vía patológica, se han desarrollado alternativas terapéuticas dirigidas a inhibir la actividad del EGFR. Este efecto se logra bloqueando diversas vías de señalización responsables de la activación del receptor (10).

La familia de protooncogenes RAS, comprende tres isoformas (HRAS, KRAS y NRAS), y están involucrados en la regulación del crecimiento, la proliferación, la migración y la diferenciación celular. Las mutaciones en los genes *KRAS* y *NRAS* involucran la activación del EGFR, acelerando así la progresión del proceso de oncogénesis (11,12). Por esta razón, se considera un biomarcador molecular clave en las terapias dirigidas contra el EGFR (13). Las mutaciones en el gen *KRAS* se encuentran en aproximadamente el 35%-45% de los casos de cáncer colorrectal, siendo los codones 12 y 13 del exón 2 los sitios más comunes de estas alteraciones, representando casi el 95% de las mutaciones detectadas (14,15).

Por otro lado, la proteína BRAF forma parte de una vía de señalización celular esencial para la multiplicación y supervivencia de las células. La mutación V600E en el gen BRAF provoca una hiperactividad de esta proteína, lo que resulta en un crecimiento celular descontrolado que conduce al desarrollo del cáncer. En el caso del cáncer colorrectal con la mutación V600E en BRAF, los inhibidores de esta proteína han mostrado eficacia limitada. Esto se debe a un fenómeno conocido como retroactivación, donde la inhibición de BRAF es contrarrestada por un aumento compensatorio en la actividad de otras partes de la misma vía de señalización, lo que dificulta el control del cáncer (16).

La frecuencia de la ubicación del CCR según la región del colon fue descrita previamente. Sin embargo, también se suele clasificar al CCR según la ubicación en el margen derecho o izquierdo del colon. Aunque los cánceres de colon del lado derecho e izquierdo son similares en características histológicas y presentan un pronóstico similar en estadios iniciales (17), estudios recientes sugieren que la localización derecha se asocia con un peor pronóstico cuando la enfermedad es metastásica (18,19). En base a ello, es esperable que la respuesta a los tratamientos sea variable. Por ejemplo, se ha documentado que los pacientes con tumores en el lado izquierdo muestran un mayor beneficio con quimioterapias basadas en 5-fluorouracilo (5-FU) y con terapias dirigidas al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en comparación a aquellos pacientes con tumores en localizados en el colon derecho (20).

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). En el 2021, los años de vida ajustados por discapacidad (AVISA) y los años vividos con discapacidad (AVAD) atribuibles al CCR a nivel mundial se estimaron en tasas de 309.21 y 13.72 por cada 100 000 personas, respectivamente. En América Latina y

el Caribe, el cáncer colorrectal generó tasas de 278.57 AVISA y 8.32 AVAD por cada 100,000 personas, mientras que en el Perú se estimó una tasa de 197.47 AVISA y 6.64 AVAD por cada 100 000 personas, respectivamente (21).

En relación al tratamiento, a nivel internacional, las guías de práctica clínica (GPC) para el manejo del cáncer colorrectal metastásico (CCRm) recomiendan terapias sistémicas como el tratamiento principal para estos pacientes (22,23). Entre las opciones disponibles, destacan los esquemas quimioterapéuticos como FOLFOX, FOLFIRI, CAPEOX y FOLFIRINOX, que han demostrado amplia eficacia en este contexto (24). En particular, el esquema FOLFIRI combina ácido folínico (leucovorina), fluorouracilo e irinotecán; y ha sido ampliamente empleado en el tratamiento de CCRm (22). Para mejorar la supervivencia en pacientes con CCRm con mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), ausencia de mutaciones en los genes *NRAS*, *KRAS* y *BRAF*, y cuya neoplasia se localice en el lado izquierdo del colon, se ha propuesto añadir anticuerpos monoclonales anti-EGFR, como cetuximab, al esquema quimioterapéutico (25–27).

I.2. Tecnología sanitaria

El cetuximab es un inhibidor del EGFR indicado para el tratamiento del CCRm en pacientes con gen *KRAS* no mutado. Este anticuerpo monoclonal se une al EGFR y bloquea competitivamente la interacción con el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y otros ligandos, inhibiendo así la señalización asociada. En su estado inactivo, el EGFR actúa como un monómero; sin embargo, tras la unión con EGF o el factor de crecimiento transformante alfa (TGF-alfa), forma homodímeros o heterodímeros con otros receptores de la familia ErbB, lo que activa vías intracelulares clave. Además, el cetuximab ha demostrado potenciar los efectos del irinotecán y la radioterapia en modelos experimentales (28).

El gen *KRAS*, que codifica una pequeña proteína G esencial para la cascada de señalización del EGFR, puede adquirir mutaciones activadoras en el exón 2. Estas mutaciones desconectan la vía de señalización del control ejercido por el EGFR, haciendo ineficaz el uso de inhibidores del receptor, como cetuximab. En particular, los pacientes con mutaciones en los codones 12 o 13 del gen *KRAS* no obtienen beneficios clínicos del tratamiento con cetuximab, lo que contraindica el uso de terapias anti-EGFR en estos casos (28).

El irinotecán es un inhibidor de la topoisomerasa I del ADN que, en combinación con 5-fluorouracilo (5-FU) y leucovorina, logra una eficacia superior en el tratamiento del cáncer colorrectal en comparación con el uso individual de estos agentes. Esta combinación

terapéutica, conocida como régimen FOLFIRI, es ampliamente empleada en el manejo de pacientes con cáncer colorrectal metastásico, optimizando la respuesta antitumoral mediante la sinergia de sus componentes (29).

El folinato de calcio, la sal de calcio del ácido 5-formil tetrahidrofólico, es un metabolito activo del ácido folínico que desempeña un papel clave como coenzima en la síntesis de ácidos nucleicos. Este mecanismo es fundamental en las terapias citotóxicas, ya que contribuye a reducir los efectos adversos derivados de la inhibición del metabolismo del folato, especialmente en protocolos de quimioterapia que incluyen 5-FU. Según la *European Medicines Agency* (EMA), el folinato de calcio se administra típicamente mediante perfusión intravenosa posterior a la administración en bolo del 5-FU (30).

Cetuximab fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en diciembre del año 2004 (31). En el suplemento del 2021 (32), se estableció su indicación para el tratamiento de pacientes con CCRm que presentan mutación en el gen EGFR y ausencia de mutación en el gen *KRAS*. Las recomendaciones incluyen su uso en combinación con FOLFIRI como tratamiento de primera línea, en combinación con irinotecán en pacientes refractarios al tratamiento con este último, y como monoterapia en aquellos que han fallado al tratamiento con oxaliplatino e irinotecán o en quienes existe contraindicación para el uso de irinotecán.

En 2004, la EMA aprobó el uso de cetuximab en la Unión Europea (33). Según la última actualización proporcionada por la farmacéutica, cetuximab está indicado para pacientes con CCRm que expresan el gen EGFR y presentan un gen *RAS* no mutado. Las indicaciones de uso son las mismas que las propuestas por la FDA.

En el Perú, cetuximab cuenta con el registro sanitario número BE00609 (34) y está incluido en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) (35), con indicación específica para una población con otro tipo de cáncer. Por su parte, los componentes del esquema FOLFIRI, que incluyen irinotecán (registro sanitario EE02579) (36), folinato de calcio (EE03444) (37) y fluorouracilo (EE01826) (38), también forman parte del PNUME (35). En ese sentido, la presente ETS-EMC evalúa cetuximab en el contexto de uso de fuera de etiqueta.

Se ha identificado ciertas reacciones adversas de cetuximab dentro de las cuales se reportan los trastornos respiratorios, reacciones cutáneas, alteraciones electrolíticas, neutropenia, trastornos cardiovasculares, entre otros (34). Así mismo cetuximab no se encuentra indicado en pacientes que presenten la mutación *KRAS* (25,31).

En la **tabla 1** se detalla el costo anual del uso de cetuximab + FOLFIRI en el tratamiento de CCRm en pacientes adultos con cáncer colorrectal izquierdo, metastásico e irresecable, con gen KRAS, NRAS y BRAF no mutados, sin progresión a tratamiento de primera línea con FOLFIRI

Tabla 1. Costo anual por paciente de Cetuximab + FOLFIRI para la población solicitada

Nombre de la TS / presentación	Costo unitario (S/)*	Dosis recomendada**	Cantidad anual por paciente	Costo estimado anual por paciente (S/)
Erbix® (Cetuximab) ¹ Vial de 20ml contiene 100mg	915	DI: 400 mg/m ² , luego 250 mg/m ² por semana	263	240 645

*El precio fue obtenido del Sistema Nacional del Organismo Supervisor de las Contrataciones del Estado (CONOSCE) con información actualizada al periodo 2024. Disponible en <https://bi.seace.gob.pe/pentaho/api/repos/%3Apublic%3Aportal%3Adatosabiertosadjudicaciones.html/content?userid=public&password=key>

**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 evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) Oficio N° 000490-2024-GG/INEN, en el marco del artículo 13, numeral 13.8; y la décimo quinta disposición complementaria del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2022-SA (39).

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 uso de Cetuximab en combinación con FOLFIRI en pacientes adultos con cáncer colorrectal izquierdo, metastásico e irresecable, con gen KRAS, NRAS y BRAF no mutados, sin progresión a tratamiento de primera línea con FOLFIRI.

- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de Cetuximab en combinación con FOLFIRI en este grupo de pacientes.

III. PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC

III.1. Formulación de pregunta PICO

La pregunta PICO inicial formulada a solicitud de INEN se presenta en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Pregunta PICO inicial enviada por el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas Dirección de Prevención y control de Cáncer.

Población	Pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal irresecable o metastásico, KRAS/NRAS/BRAF no mutados
Intervención	Cetuximab - Quimioterapia
Comparador	Quimioterapia
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida libre de progresión ▪ Sobrevida global ▪ Tasa de respuestas ▪ Toxicidad

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. No se pudo contactar con la paciente que motivó la presente solicitud a pesar de que se agotaron todas las posibles vías de comunicación en reiteradas oportunidades. La evidencia se presentó en una reunión técnica, que tuvo como objetivo ajustar la pregunta PICO, con la participación del médico especialista en oncología representante del INEN y el 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 y la experiencia de los especialistas clínicos, se elaboró la lista final de desenlaces para la presente evaluación de tecnología sanitaria (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	Adultos con cáncer colorrectal izquierdo, metastásico e irresecable, con gen KRAS, NRAS y BRAF no mutados, sin progresión a tratamiento de primera línea con FOLFIRI.
------------------	---

Intervención	Cetuximab ¹ + FOLFIRI ²
Comparador	FOLFIRI ²
Desenlaces	<p>Críticos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Calidad de vida • Eventos adversos serios <p>Importantes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos grado 3 y 4 • Respuesta clínica completa

1. Según ficha técnica: Cetuximab (Erbix®) 100 mg/20mL. Dosis: 400 mg/m² dosis inicial, luego 250 mg/m² por semana.
2. Según ficha técnica: Irinotecan 100mg/5ml. Dosis de 180mg/m² cada 2 semanas en un periodo de 30 a 90 minutos, seguido de perfusión con ac.folínico y 5- fluorouracilo.
3. Según la EMA: Leucovorina (folinato cálcico) en combinación con 5-Fluorouracilo. 200 mg/m² de folinato cálcico mediante perfusión intravenosa a lo largo de dos horas, después de un bolo de 400 mg/m² de 5-fluorouracilo en bolo y una perfusión intravenosa a las 22 horas de 5- fluorouracilo (600 mg/m²) durante 2 días consecutivos, cada 2 semanas en los días 1 y 2.

III.2. Graduación de los desenlaces

Luego de definir la pregunta PICO, se realizó la graduación de los desenlaces de acuerdo con su importancia para la toma de decisiones, siguiendo los lineamientos propuestos por el grupo de trabajo *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) (40). Este proceso se llevó a cabo en la reunión técnica que se tuvo con el grupo de trabajo que participó 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 (**Tabla 4**).

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

Tabla 4. Graduación de los desenlaces según el enfoque GRADE.

Desenlace	Importancia
Sobrevida global	Crítico
Calidad de vida	Crítico
Eventos adversos serios	Crítico
Eventos adversos de grado 3 a 4	Importante
Respuesta clínica completa	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 más FOLFIRI para el tratamiento en pacientes Adultos con cáncer colorrectal izquierdo, metastásico e irresecable, con gen KRAS, NRAS y BRAF no mutados, sin progresión a tratamiento de primera línea con FOLFIRI, 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. En todas las bases de datos el periodo de búsqueda se realizó hasta el 12 de noviembre del 2024. Asimismo, se verificaron las listas de referencias de los estudios identificados con la finalidad de incluir cualquier referencia adicional relevante. Las estrategias de búsqueda para las diferentes bases de datos consultadas se detallan en el **Anexo 1a**.

B. Criterios de elegibilidad

Se incluyeron revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con o sin metaanálisis (MA) y ECA de fase III o II que respondieran 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 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 por título y resumen fue desarrollado por un revisor de forma independiente y conducido en la plataforma electrónica Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>). Se consolidaron las referencias identificadas en cada una de las bases de datos y se removieron los registros duplicados. Seguido de ello, se procedió a la selección de estudios considerando una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes. Luego, el revisor realizó la 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.

Para evaluar la eficacia y seguridad de la tecnología sanitaria se emplearon los siguientes criterios según sea el caso: la selección se limitó a RS con metaanálisis de ECA de fase III y ECA de fase III o II que permitan responder a la pregunta PICO. En ausencia de este diseño de estudios, se propuso optar por incluir estudios comparativos no aleatorizados incluyendo cohortes y casos-control.

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 5.3. Efectos deseables y efectos indeseables (eficacia y seguridad).

D. Evaluación de calidad metodológica y riesgo de sesgo

La valoración del riesgo de sesgo de los estudios incluidos en el presente informe fue realizada por un evaluador, empleando las siguientes herramientas metodológicas según sea el caso: *Ameasurement Tool to Assess Systematic Reviews - 2* (AMSTAR - 2) para la evaluación de RS con o sin metaanálisis (41), *Risk of Bias* (RoB) V. 1.0 de la colaboración Cochrane para la evaluación de ECA (42). La herramienta RoB 1.0 incluye la evaluación de los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de los participantes y del personal, cegamiento de la evaluación de los resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes de sesgo. Para motivos de esta ETS-EMC y acorde con el 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 (43) y fue revisada por una revisora metodológica. La certeza de la evidencia según esta metodología se basa en nueve 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 baja, 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.

F. Elaboración de tablas de evidencia

Para resumir la evaluación de la certeza de la evidencia y los efectos por cada desenlace, se usó la tabla *Summary of Findings* (SoF) y el fraseo para comunicar la certeza de los resultados se expresó según lo propuesto por el grupo GRADE (44). 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 determinó la certeza global de la evidencia. La interpretación de los niveles de certeza de evidencia tanto para los desenlaces como para la recomendación de la ETS-EMC y el fraseo para comunicar los resultados se detallan en la **Tabla 5**.

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

Certeza de evidencia	Significado y fraseo
Certeza del resultado de un desenlace	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Estamos muy seguros de que el efecto real de la intervención se aproxima al efecto estimado en los estudios. “Al dar la intervención en lugar del comparador, estamos seguros que ... ”

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

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

El juicio sobre cuán sustancial es el efecto consideró la magnitud absoluta del efecto (sea de beneficio o daño) de los desenlaces críticos e importantes y su certeza de evidencia. Los juicios sobre la magnitud de los efectos se basaron en los umbrales propuestos por la metodología del *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG, por sus siglas en alemán), agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Alemania (45). Estos corresponden a umbrales fijos establecidos previamente, con el fin de evitar cualquier influencia en las decisiones.

El tamaño del efecto será cuantificado a través de medidas relativas como riesgo relativo (RR), hazard ratio (HR) o razón de tasa de incidencias (RTI), junto con el intervalo de confianza al 95% (IC 95%). Se establecieron tres umbrales clínicos con el fin de diferenciar entre magnitudes de efecto nulo, pequeño, moderado y grande para cada desenlace crítico e importante. Para ser incluido en alguna de estas categorías, el límite superior del intervalo de confianza debe ser menor que el umbral respectivo para alcanzar la categoría correspondiente. Cada umbral se definió en base a las características del desenlace a

evaluar: desenlace dicotómico, desenlace numérico no reportado por pacientes y desenlace numérico reportado por pacientes; además de la relevancia del desenlace a evaluar: desenlace crítico o desenlace importante; y, por último, el nivel de la certeza de evidencia medida por la metodología GRADE (muy baja, baja, moderada y alta). Cuando el nivel de certeza de evidencia es muy bajo, los desenlaces no son tomados en cuenta para la determinación de la magnitud debido a que los efectos son muy inciertos y se categoriza como magnitud no cuantificable.

Tabla 6. Umbrales clínicos establecidos por el Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).

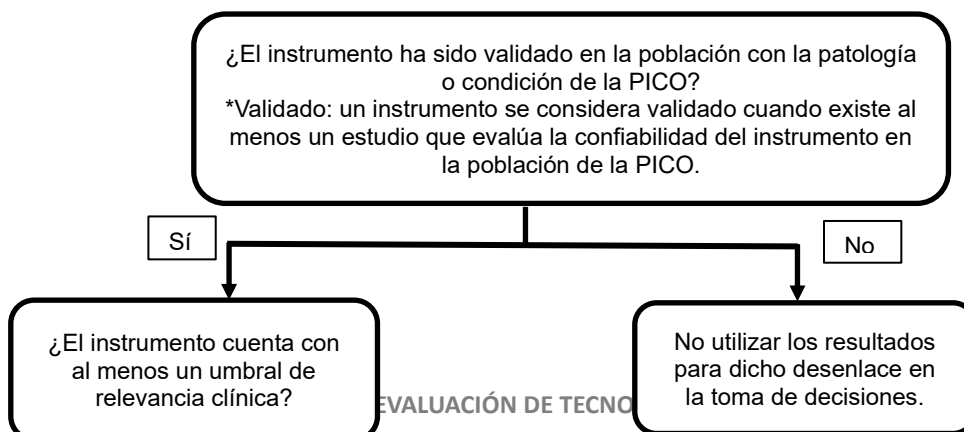
Umbrales clínicos para desenlaces dicotómicos:

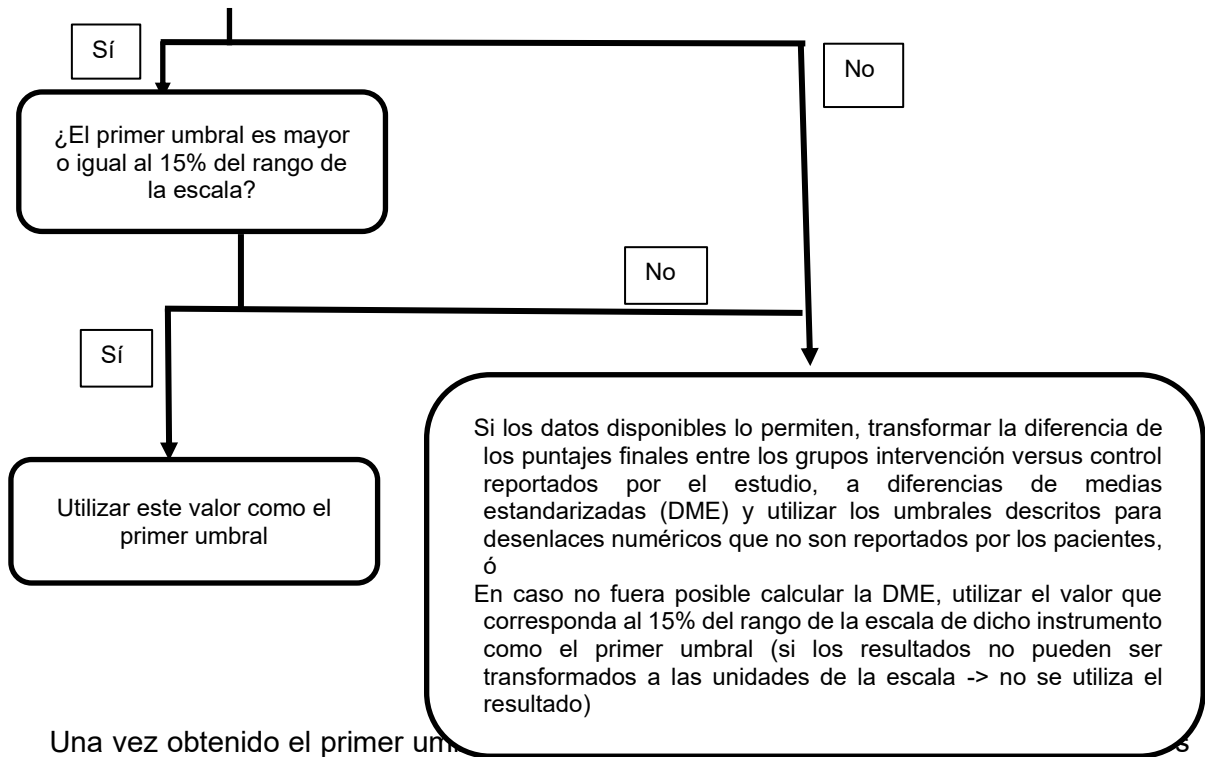
Magnitud del ratio	Tipo de desenlace con certeza al menos baja**		
	Mortalidad	Desenlaces críticos	Desenlaces importantes
Grande	0.85	0.75 y riesgo \geq 5%*	No aplica
Moderada	0.95	0.90	0.80
Pequeña	1.00	1.00	0.90
Nula (sin diferencia)	Sin diferencia estadística		< 0.90

Umbrales clínicos para desenlaces numéricos no reportados por pacientes:

Magnitud de la DME	Tipo de desenlace con certeza al menos baja**	
	Desenlaces críticos	Desenlaces importantes
Grande	0.5	No aplica
Moderada	0.3	0.4
Pequeña	0.2	0.2
Nula (sin diferencia)	< 0.2	< 0.2

Umbrales clínicos para desenlaces numéricos reportados por pacientes:





Una vez obtenido el primer umbral:

múltiplos basados en la d de Cohen de la siguiente manera:

- Umbral que diferencia un efecto de magnitud pequeña de una moderada (U2) = valor del primer umbral (U1) x 2.5.
- Umbral que diferencia un efecto de magnitud moderada de una grande (U3) = valor del primer umbral (U1) x 4.

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 17 de noviembre del 2024. La estrategia de búsqueda puede ser consultada en el **Anexo 1b**. 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.

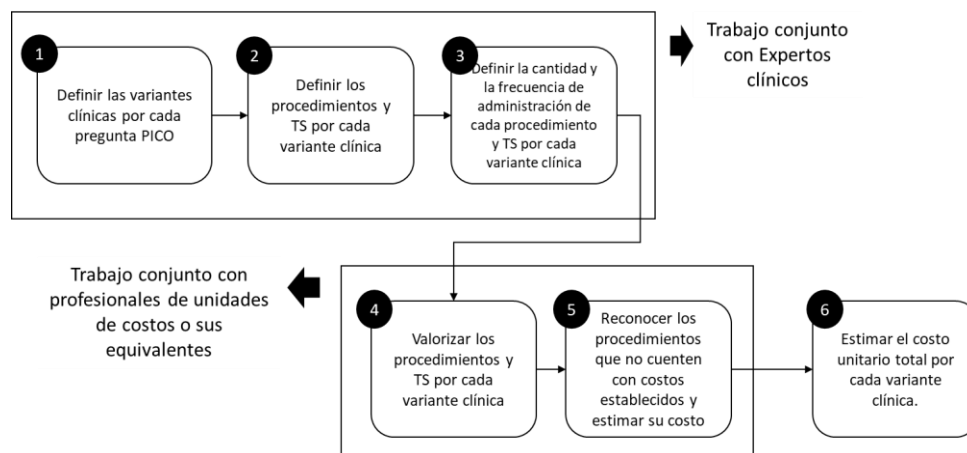
IV.3. Recursos necesarios (Costos)

Para la estimación de los recursos necesarios para la incorporación de cetuximab más FOLFIRI al tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal izquierdo, metastásico e irreseccable, con gen KRAS, NRAS y BRAF no mutados, sin progresión a tratamiento de primera línea con FOLFIRI, 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 ministerio de salud (MINSa), INEN u otra institución que solicite la ETS y se complementará 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 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, INEN u otra institución que solicite la ETS 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:** Conjuntamente con el experto que solicitó la ETS se definió 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 procederá 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:** 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.

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 a nivel local (Perú) de cetuximab más FOLFIRI al tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal izquierdo, metastásico e irresecable, con gen KRAS, NRAS y BRAF no mutados, sin progresión a tratamiento de primera línea con FOLFIRI, se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Además, se consultó en las páginas web de agencias regionales que realizan 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 Sanitarias y Excelencia Clínica (CONETEC) de Argentina, MINSAL Chile 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 leucemias desde el aspecto de estudios de costos o costo-efectividad para la implementación de las opciones de tratamiento.

Finalmente, se elaboró una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) para identificar estudios de costo-efectividad de cetuximab más FOLFIRI para la población objetivo, en un contexto local o regional. La fecha de búsqueda fue el 17 de noviembre del 2024. Se utilizaron términos relacionados a la intervención, población y costo-efectividad, con filtros para estudios a nivel Latinoamericano. La estrategia de búsqueda puede ser consultada en el **Anexo 1c**. Se seleccionaron aquellos estudios que respondieron a la pregunta PICO de la presente evaluación.

IV.5. 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), *Institute For Health Metrics and Evaluation* (IHME), Organización mundial de la salud (OMS) y del Centros para el Control y Prevención de Enfermedades del Perú (CDC – Perú).

Adicionalmente, se realizó una 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 de Cetuximab + FOLFIRI en pacientes adultos con cáncer colorrectal izquierdo, metastásico e irresecable, con gen KRAS, NRAS y BRAF no mutados, sin progresión a tratamiento de primera línea con FOLFIRI, se revisó el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) aprobado mediante Resolución Ministerial 633-2023-MINSA y la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas. Asimismo, se analizaron las recomendaciones de las guías de práctica clínica (GPC) del INEN (2013) (26), del IETS de Colombia (46), de la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) (27), de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (25) y de la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) (23). Este análisis tuvo como objetivo determinar si las alternativas incluidas en el PNUME son consideradas opciones terapéuticas adecuadas para este grupo de pacientes.

Para informar el impacto en la equidad en salud del Cetuximab + FOLFIRI, se realizó una búsqueda de estudios sobre equidad a través de la plataforma EVID@Easy. Se especificó una selección de estudios para leucemia 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 17 de noviembre del 2024. Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes criterios pueden ser consultadas en el **Anexo 1d**.

V. RESULTADOS

V.1. CARGA DE ENFERMEDAD

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

V.2. NECESIDAD CLÍNICA

Para determinar la necesidad clínica y emitir juicios para cada criterio de la ETS se llevó a cabo una reunión de diálogo deliberativo el 22 de noviembre del 2024 (en adelante *Reunión de Deliberación*). En dicha reunión participó el equipo metodológico del CETS-INS y el equipo de trabajo conformado por representantes de la Dirección de Prevención y Control de del Cáncer (DPCAN), la DIGEMID, el Fondo Intangible Solidario e Intercambio (FISSAL), la Dirección general de aseguramiento e intercambio prestacional (DGAIN), la Red

Oncológica Nacional (RON), la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento (IAFAS) – Seguro social de salud (EsSalud) y la Institución Prestadora de Servicios de Salud (IPRESS) solicitante (INEN).

Actualmente, en el sistema de salud peruano, la población de pacientes adultos con cáncer colorrectal izquierdo, metastásico e irresecable, con gen KRAS, NRAS y BRAF no mutados, sin progresión a tratamiento de primera línea con FOLFIRI, reciben el esquema de quimioterapia de FOLFIRI.

La GPC actualizada al 2024 de la NCCN (25) recomienda múltiples terapias intensivas para pacientes con CCRm, entre las cuales destacan los esquemas de quimioterapia FOLFIRI, con la posible adición de bevacizumab. Asimismo, en pacientes con tumores localizados en el lado izquierdo y sin mutaciones en los genes *KRAS*, *NRAS* y *BRAF*, se sugiere incorporar cetuximab o panitumumab, esta recomendación la realizan basándose en los resultados del ensayo clínico fase III CRYSTAL (NCT00154102).

De manera similar, la GPC de la ESMO (23) del 2023, estratifica las opciones terapéuticas para CCRm irresecable según comorbilidades y características genéticas. En pacientes con genes *RAS* y *BRAF* no mutados y tumores en el lado izquierdo, se recomienda un esquema doble de quimioterapia combinado con un agente anti-EGFR, respaldado también por el ensayo clínico fase III CRYSTAL.

Por otro lado, la GPC de la SIGN (27) del año 2016, incluye el esquema FOLFIRI (5-fluorouracilo, leucovorina e irinotecán) como terapia de primera línea para CCRm. Esta guía también destaca la combinación de FOLFIRI con cetuximab en pacientes con genes *RAS* no mutados, basándose en la evidencia del ensayo clínico fase III CRYSTAL.

En Latinoamérica, la GPC del IETS de Colombia publicada en el 2013 (26) sugiere el esquema FOLFIRI como primera línea, seguido por FOLFOX o XELOX como esquemas de segunda línea en pacientes con cáncer colorrectal metastásico, adaptando recomendaciones de la guía del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) del año 2011.

Finalmente, la GPC del INEN (26) de Perú en el año 2013 incluye regímenes como 5-fluorouracilo con leucovorina, FOLFOX (con oxaliplatino) y FOLFIRI en pacientes con cáncer colorrectal metastásico; además considera el uso de cetuximab en pacientes con

genes *KRAS* no mutados, también fundamentándose en los resultados del ensayo clínico fase III CRYSTAL.

El equipo metodológico del CETS/INS considera que el estudio CRYSTAL presenta limitaciones metodológicas serias para la población de la PICO. Asimismo, el esquema de únicamente FOLFIRI es una alternativa de tratamiento para pacientes con cáncer colorrectal y no está contraindicado, ni presenta mayores eventos adversos en la población de pacientes sin mutación del gen RAS. Asimismo, la alternativa terapéutica de FOLFIRI está incluida en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), y es la actualmente brindada a los pacientes de la población planteada en la PICO.

En base a la información brindada, se realizó una ronda de votación: los representantes de DIGEMID y IAFAS EsSalud votaron por la opción “sí existe alternativa”, señalando que existe una opción disponible en PNUME. En contraposición y a pesar de la evidencia presentada sobre el uso de FOLFIRI como alternativa terapéutica disponible en el PNUME, el resto de los participantes consideró que “no existe alternativa”. Por lo tanto, por mayoría de votos, el grupo de trabajo consideró que “**no existe alternativa**” (necesidad clínica no cubierta) para esta población.

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

A. Resultados de la búsqueda y selección de estudios.

Se identificaron 1204 artículos procedentes de cuatro bases de datos y un estudio en la plataforma de ClinicalTrials.gov, de los cuales 30 fueron seleccionados para su evaluación a texto completo. Luego de la evaluación, un estudio fue incluido como parte del cuerpo de evidencia por responder a la pregunta PICO de interés; así mismo se identificó un estudio adicional de la página ClinicalTrials.gov. Finalmente los estudios incluidos fueron un ECA fase 3 denominado CRYSTAL (47) y la revisión actualizada del ECA “CRYSTAL” publicada en el *ClinicalTrials.gov* (48). 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

CRYSTAL 2011

Van Cutsem, et al (47) desarrollaron un ECA de fase III denominado CRYSTAL, abierto y multicéntrico que se desarrolló en 189 centros y 30 países (Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Bulgaria, Chile, República Checa, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hong Kong, Hungría, Italia, Corea del Sur, México, Países bajos, Polonia, Rumanía, Rusia,

Singapur, Eslovaquia, Sudáfrica, España, Suecia, Taiwán, Turquía, Ucrania y Reino Unido) según lo mencionado en el reporte publicado en el *ClinicalTrials.gov*. El periodo de reclutamiento fue de Julio del 2004 hasta Noviembre del 2005, consiguiendo a 2020 pacientes, de los cuales 1217 fueron asignados para la aleatorización. La aleatorización fue asignada en una proporción de 1:1 usando la estratificación por bloques permutados. El estudio fue un ECA abierto, permitiendo que los participantes e investigadores conocieran el tipo de tratamiento que se está recibiendo. El estudio está registrado en el *ClinicalTrials.gov* (NCT00154102).

El objetivo del estudio fue comparar la eficacia y seguridad del cetuximab más FOLFIRI en pacientes adultos con CCRm. Se hizo un análisis de subgrupo a 566 pacientes con el gen KRAS y BRAF no mutado, en quienes se evaluó la sobrevida global, sobrevida libre de progresión, mejor respuesta general y tasa de mejor respuesta general. Otro subgrupo que también se evaluó fueron a 667 pacientes que solo tenía el gen KRAS no mutado, sin diferenciar el gen BRAF, evaluando los desenlaces de eventos adversos grado 3 y 4. Para el análisis de la mutación KRAS y BRAF se extrajo ADN del tejido tumoral y se evaluó los codones 12 y 13 de ambos genes mediante el uso de un método de fijación de curva de fusión y reacción en cadena de la polimerasa.

Los criterios de elegibilidad fueron: pacientes de 18 años a más, diagnóstico de adenocarcinoma de colon o recto con confirmación histológica, primera aparición de enfermedades metastásica que no se haya podido resear, evidencia inmunohistoquímica de expresión del gen EGFR, un estado funcional según la escala de la *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 2 puntos o menos y función hematológica, hepática y renal adecuada. Los criterios de exclusión fueron una previa exposición a terapia con agentes anti-EGFR o quimioterapia basada en irinotecán, quimioterapia previa para cáncer colorrectal metastásico, tratamiento adyuvante finalizado 6 meses o antes del enrolamiento al ensayo clínico, radioterapia, cirugía u otro fármaco experimental en los 30 días antes del inicio del tratamiento del ensayo.

El tratamiento se basó en ciclos de 14 días de tratamiento. La población del brazo de intervención recibió un régimen basado en cetuximab y FOLFIRI. Cetuximab se administró en el día 1 del ciclo, consistió en una infusión de 400 mg/m² administrada durante 2 horas en el día uno de cada ciclo, seguida de dosis semanales de 250 mg/m² en infusiones de 1 hora en días alternos. Respecto a FOLFIRI, se administró en el día 1 del ciclo de 14 días. El esquema FOLFIRI estuvo compuesto por irinotecán (180 mg/m² en infusión



durante 30 a 90 minutos), leucovorina (200 mg/m² en su forma L o 400 mg/m² en su forma racémica, en infusión durante 2 horas) y fluorouracilo (400 mg/m² en bolo intravenoso, seguido de una infusión continua de 2400 mg/m² durante 46 horas). El brazo de comparación consistió en la administración del esquema FOLFIRI, siguiendo el mismo protocolo mencionado.

El estudio tuvo como desenlace principal a la sobrevida libre de progresión, definida como que el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa hasta 60 días después de la última evaluación del tumor o de la aleatorización. Los desenlaces secundarios incluyeron tiempo de sobrevida en general, tasa de mejor respuesta general (proporción de paciente con una confirmación completa o respuesta parcial), y seguridad (tipo de eventos adversos, signos vitales, variables de laboratorio).

Considerando los desenlaces priorizados para la pregunta PICO, se seleccionó la evidencia para sobrevida global, eventos adversos serios, eventos adversos grado 3 y 4, y respuesta completa (clínica). No se encontró información sobre calidad de vida.

Las características principales del estudio de Van Cutsem et al. (47) se detallan en la **tabla 7**.

Tabla 7. Características del ensayo clínico aleatorizado incluido

ECA CRYSTAL (Van Cutsem et al. 2011)	
Registro	NCT00154102
Protocolo del estudio principal	No lo reporta
Diseño / Fase	Ensayo clínico aleatorizado / Fase III
Lugar	Multicéntrico: 189 centros en 30 países (según lo mencionado en el reporte publicado en el <i>ClinicalTrials.gov</i>)
Enrolamiento	Julio del 2004 y noviembre del 2005
Participantes (Intervención/comparador)	<p>Total de pacientes aleatorizados: n=1217</p> <p>Subgrupo de pacientes sin mutación KRAS: n = 667</p> <p>Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes de 18 años a más con diagnóstico de adenocarcinoma de colon o recto con confirmación histológica. • Primera aparición de enfermedades metastásica que no puede researse. • Evidencia inmunohistoquímica de expresión del gen EGFR. • Estado funcional según la escala de la <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) de 2 puntos o menos y función hematológica, hepática y renal adecuada. <p>Criterios de exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Los criterios de exclusión fueron una previa exposición a terapia con agentes anti-EGFR o quimioterapia basada en irinotecán. • Quimioterapia previa para cáncer colorrectal metastásico. • Tratamiento adyuvante finalizado 6 meses o antes del enrolamiento al ensayo clínico. • Radioterapia, cirugía u otro fármaco experimental en los 30 días antes del inicio del tratamiento del ensayo. <p><u>Grupo Cetuximab + FOLFIRI (n= 317)</u></p> <p>Sexo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Masculino: 62% • Femenino: 38% <p>Edad</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mediana: 61 años • Rango: 24 a 79 años <p>Región</p> <ul style="list-style-type: none"> • Europa occidental: 45.9% • Europa del este: 35.4 % • Fuera de Europa: 17.7 %

	<p>ECOG Performance Status Scale</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 : 57.9% • 1: 38.0% • 2 : 4.1% <p>Valores de laboratorio</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lactato deshidrogenasa: 43.7% • Fosfatasa alcalina: 9.5% • Recuento de leucocitos: 15.2% <p>Quimioterapia adyuvante previa: 25.3%</p> <p>Metástasis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uno o dos sitios: 87.7% • Hígado: 21.5% <p><u>Grupo FOLFIRI (n= 350)</u></p> <p>Sexo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Masculino: 60.3% • Femenino: 39.7% <p>Edad</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mediana: 59 años • Rango: 19 a 84 años <p>Región</p> <ul style="list-style-type: none"> • Europa occidental: 45.1% • Europa del este: 35.1 % • Fuera de Europa: 19.7 % <p>ECOG Performance Status Scale</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 : 57.1% • 1: 38.9% • 2 : 4.0% <p>Valores de laboratorio</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lactato deshidrogenasa: 42.9% • Fosfatasa alcalina: 12.0% • Recuento de leucocitos: 16.6% <p>Quimioterapia adyuvante previa: 20.9%</p> <p>Metástasis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uno o dos sitios: 84.3% • Hígado: 20.6%
<p>Intervención</p>	<p>Cetuximab en una infusión de 400 mg/m² administrada durante 2 horas, seguida de dosis semanales de 250 mg/m² en infusiones de 1 hora en días alternos. Posteriormente, se administró el esquema FOLFIRI, compuesto por irinotecán (180 mg/m² en infusión durante 30 a 90 minutos), leucovorina (200 mg/m² en su forma L o 400 mg/m² en su forma racémica, en infusión durante 2 horas) y fluorouracilo (400 mg/m² en bolo</p>

	intravenoso, seguido de una infusión continua de 2400 mg/m ² durante 46 horas).
Comparador	FOLFIRI, compuesto por irinotecán (180 mg/m ² en infusión durante 30 a 90 minutos), leucovorina (200 mg/m ² en su forma L o 400 mg/m ² en su forma racémica, en infusión durante 2 horas) y fluorouracilo (400 mg/m ² en bolo intravenoso, seguido de una infusión continua de 2400 mg/m ² durante 46 horas).
Desenlaces reportados	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida general • Eventos adversos grado 3 y 4
Financiamiento	Merck KGaA

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

La calidad metodológica se evaluó utilizando los criterios GRADE, mientras que el riesgo de sesgo fue analizado de forma específica para cada desenlace. Para los para el ECA, se utilizó la herramienta RoB v1.0

En relación al desenlace de sobrevida global, fue evaluado únicamente por el ECA CRYSTAL de Van Cutsem et al.(47) y se penalizó la certeza de evidencia por riesgo de sesgo, evidencia indirecta e imprecisión. Se penalizó con un nivel de evidencia por riesgo de sesgo debido a que presentó limitaciones serias de sesgo de notificación al no tener el protocolo del ECA disponible, con lo cual no se disponía de información acerca del tiempo de seguimiento planificado para medir este desenlace y no se podría determinar si se terminó antes. Respecto al criterio de evidencia indirecta, se penalizó con un nivel de evidencia debido a que los pacientes del estudio no habían recibido tratamiento previo durante 6 meses, a diferencia de la población de la PICO que son pacientes que reciben FOLFIRI y no han progresado a este tratamiento. La población de la PICO probablemente tenga toxicidad aumentada por el tratamiento previamente recibido. Asimismo, en el estudio no se precisa la localización del tumor, e incluyó pacientes con tumores de localización del lado derecho (hasta ángulo esplénico), se sabe que en estos pacientes el tratamiento a evaluar tiene menor efectividad (49). Es por ello que la localización del tumor puede influir significativamente en el pronóstico. En relación con la imprecisión, el intervalo de confianza cruzó los umbrales 0.80 y 0.90 por lo que se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia.

El desenlace de eventos adversos serios fue evaluado del resumen y características del estudio CRYSTAL según lo informado en el reporte del *ClinicalTrials.gov* (48).

Este desenlace fue clasificado con un nivel de certeza muy bajo, penalizado por riesgo de sesgo, evidencia indirecta e imprecisión.

Con relación al riesgo de sesgo se decidió disminuir dos niveles de evidencia. El ensayo clínico aleatorizado fase III CRYSTAL, presentó limitaciones serias por sesgo de realización, sesgo de detección y sesgo de notificación. Se detectó sesgo de realización y detección, debido a que el estudio fue de etiqueta abierta y tanto los pacientes, el personal y los evaluadores conocían el tratamiento asignado a cada grupo de estudio lo que podría haber conllevado a un tratamiento diferenciado en ambos grupos y la posibilidad de que los participantes del grupo de intervención hayan podido recibir cuidados adicionales que pudiesen aumentar o disminuir la toxicidad. De hecho, el estudio menciona que, ante casos de toxicidad atribuida a la quimioterapia o cetuximab, se realizaron modificaciones en el tratamiento, complicando así la atribución exclusiva de los eventos adversos graves a los tratamientos evaluados. Asimismo, se detectó sesgo de notificación dado que no se dispone de información de que efectos se consideran tóxicos y ameritan modificación de tratamiento, dicha información se encuentra en el protocolo el cual no se encontró disponible para revisión.

Respecto a la evidencia indirecta, se penalizó con un nivel de certeza ya que la población del ensayo clínico CRYSTAL involucra pacientes que no han recibido terapia previa en los seis meses anteriores, mientras que la población de la PICO interés podría presentar una toxicidad acumulativa debido a tratamientos previos. Además, para este desenlace, el estudio no realizó un análisis de subgrupo en pacientes con y sin mutación del gen KRAS, NRAS y BRAF, por lo que los pacientes con estas mutaciones pueden haber recibido esquemas más intensivos y aumentar el perfil de toxicidad. Tampoco se precisó la localización exacta del tumor en todos los casos, incluyendo pacientes con tumores del lado derecho (hasta el ángulo esplénico), quienes son menos sensibles al tratamiento evaluado (49). Finalmente, la certeza de la evidencia también fue penalizada por imprecisión, ya que el intervalo de confianza cruzó el umbral de 0.75, lo que justificó la reducción de un nivel de certeza.

El desenlace de eventos adversos grado 3 y 4 fue evaluado por el ECA de Van Cutsem et al (47). Este desenlace fue clasificado con un nivel de certeza muy bajo debido a que se penalizó por riesgo de sesgo, evidencia indirecta e imprecisión.

Respecto al riesgo de sesgo se decidió disminuir dos niveles de evidencia. El ensayo clínico aleatorizado fase III CRYSTAL, presentó limitaciones serias por sesgo de realización, sesgo de detección y sesgo de notificación. Se detectó sesgo de realización y detección, debido a que el estudio fue de etiqueta abierta y tanto los pacientes, el personal y los evaluadores conocían el tratamiento asignado a cada grupo de estudio lo que podría haber conllevado a un tratamiento diferenciado en ambos grupos y la posibilidad de que los participantes del grupo de intervención hayan podido recibir cuidados adicionales que pudiesen aumentar o disminuir la toxicidad. De hecho, el estudio menciona que, ante casos de toxicidad atribuida a la quimioterapia o cetuximab, se realizaron modificaciones en el tratamiento, complicando así la atribución exclusiva de los eventos adversos graves a los tratamientos evaluados. Asimismo, se detectó sesgo de notificación dado que no se dispone de información de que efectos se consideran tóxicos y ameritan modificación de tratamiento, dicha información se encuentra en el protocolo el cual no se encontró disponible para revisión.

En relación con la evidencia indirecta, se penalizó con un nivel de certeza ya que la población del ensayo clínico CRYSTAL involucra pacientes que no han recibido terapia previa en los seis meses anteriores, mientras que la población de la PICO interés podría presentar una toxicidad acumulativa debido a tratamientos previos. Para este desenlace hubo un análisis de subgrupo para pacientes sin mutación del gen KRAS, pero no se consideró si hubo mutación NRAS y BRAF, por lo que los pacientes con estas mutaciones pueden haber recibido esquemas más intensivos y aumentar el perfil de toxicidad. Tampoco se precisó la localización exacta del tumor en todos los casos, incluyendo pacientes con tumores del lado derecho (hasta el ángulo esplénico), quienes son menos sensibles al tratamiento evaluado (49).

Finalmente, la certeza de la evidencia fue penalizada por imprecisión, ya que el intervalo de confianza cruzó el umbral de 0.80, lo que justificó la disminución de un nivel de certeza de evidencia.

Los detalles de la evaluación del riesgo de sesgo con la herramienta RoB 1.0 se encuentran en el **Anexo 4a**.

D. Principales resultados

A continuación, se describen los resultados de eficacia y seguridad del ensayo clínico, abierto, CRYSTAL. Los resultados de sobrevida global y eventos adversos grado 3 y 4 corresponden a los resultados publicado por Van Cutsem et al (47). Los resultados de eventos adversos serios corresponden a la revisión actualizada del ECA “CRYSTAL” publicada en el *ClinicalTrials.gov* (48). El equipo metodológico utilizó el software Stata v18 para realizar los cálculos de las medidas relativas y el GRADEpro para calcular la diferencia absoluta.

1. Sobrevida global

Para este desenlace, se consideró el estudio de Van Cutsem et al. (47), que incluyó una población de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico y genes KRAS y BRAF no mutados. Con una mediana de seguimiento de 46.8 meses, se registraron 207 muertes en el grupo tratado con cetuximab + FOLFIRI y 229 en el grupo tratado con únicamente FOLFIRI. El HR para la sobrevida global fue 0.83 (IC 95%: 0.69 a 1.00). Sin embargo, los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de sobrevida global entre ambos regímenes. A partir de las proporciones de sobrevida en cada grupo, se realizó el cálculo de la incidencia de mortalidad y se tuvo como resultados: en el grupo que recibió cetuximab + FOLFIRI fue del 74.7% (n=207/277) y en el grupo que recibió sólo FOLFIRI fue del 79.2% (n=229/289); HR: 0.83 (IC 95%: 0.69 a 1.00). La diferencia absoluta de la mortalidad entre el grupo que recibió cetuximab + FOLFIRI y el grupo que recibió únicamente FOLFIRI fue de -6.4% con IC 95%: -13% a 0%.

En relación con la sobrevida global, la certeza de la evidencia fue muy baja (se tiene muy poca confianza en la estimación del efecto, lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en el estudio). Esto debido a que se disminuyó un nivel de evidencia a cada uno de los siguientes criterios: riesgo de sesgo y evidencia indirecta; y se disminuyó dos niveles de evidencia por imprecisión

2. Calidad de vida

No se encontró evidencia para este desenlace.

3. Eventos adversos serios

Para este desenlace, se consideró los datos descritos del estudio CRYSTAL en el reporte del *clinicaltrials.gov* (48). Se evaluaron estos eventos adversos serios desde la primera dosis hasta 30 días después de la administración de la última dosis del tratamiento del estudio. El análisis incluyó pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico, sin diferenciar la presencia de mutaciones en los genes KRAS, NRAS ni BRAF, ni la localización del tumor (derecho o izquierdo). La incidencia de eventos adversos serios fue de 43.8% (n=263/600) en el grupo que recibió cetuximab + FOLFIRI, y 33.9% (n=204/602) en quienes recibieron únicamente FOLFIRI. El equipo metodológico de la presente ETS-EMC estimó el riesgo relativo (RR) para poder determinar las diferencias absolutas entre ambos grupos. El RR estimado fue de 1.29 (IC 95%: 1.12 a 1.49) y la diferencia de riesgos absolutos fue de +9.8% (IC 95%: +4.1% a +16.6%).

En relación con los eventos adversos serios, la certeza de la evidencia fue muy baja (se tiene muy poca confianza en la estimación del efecto, lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en el estudio). Esto debido a que se disminuyó un nivel de evidencia a cada uno de los siguientes criterios: evidencia indirecta e imprecisión; y se disminuyó dos niveles de evidencia por riesgo de sesgo.

4. Eventos adversos grado 3 y 4

Para este desenlace, se consideró el ECA de Van Cutsem et al (47). Se evaluaron estos eventos adversos desde la primera dosis hasta 30 días después de la administración de la última dosis del tratamiento del estudio. El análisis incluyó pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico y sin mutación del gen KRAS, no se consideró la ausencia de mutaciones en otros genes ni la localización del tumor (derecho o izquierdo). La incidencia de eventos adversos grado 3 y 4 fue de 81.1% (n=257/317) en el grupo cetuximab + FOLFIRI, y 60.3% (n=211/350) en el grupo que únicamente recibió FOLFIRI. El equipo metodológico de la presente

ETS-EMC estimó el riesgo relativo (RR) para poder determinar las diferencias absolutas entre ambos grupos. El RR estimado fue de 1.34 (IC 95%: 1.22 a 1.49) y la diferencia de riesgos absolutos fue de +20.5% (IC 95%: +13.3% a +29.5%). En relación con los eventos adversos grado 3 y 4, la certeza de la evidencia fue muy baja (se tiene muy poca confianza en la estimación del efecto, lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en el estudio). Esto debido a que se disminuyó un nivel de evidencia a cada uno de los siguientes criterios: evidencia indirecta e imprecisión; y se disminuyó dos niveles de evidencia por riesgo de sesgo.

5. Respuesta clínica completa

No se encontró evidencia para este desenlace.

E. Tablas de resumen de evidencia (SoF) GRADE

Población: Adultos con cáncer colorrectal izquierdo, metastásico e irresecable, con gen KRAS, NRAS y BRAF no mutados, sin progresión a tratamiento de primera línea con FOLFIRI. Intervención: Cetuximab + FOLFIRI Comparador: FOLFIRI Bibliografía por desenlace: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Sobrevida global: ECA Van Cutsem et al., 2011 ➤ Calidad de vida: No se encontró evidencia para este desenlace ➤ Eventos adversos serios: NCT00154102 ➤ Eventos adversos grado 3 y 4: ECA Van Cutsem et al., 2011 ➤ Respuesta clínica completa: No se encontró evidencia para este desenlace 								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios (muestra)	Intervención: Cetuximab + FOLFIRI	Comparación: FOLFIRI	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia absoluta (IC 95%)	Certeza de la evidencia	Interpretación**
Sobrevida global (46.8 meses)	CRÍTICO	1 ECA (n = 566)	207/277 (74.7%)	229/289 (79.2%)	HR: 0.83 (0.69 a 1.00)	64 menos por 1000 (de 130 menos a 0 menos)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	Al brindar Cetuximab + FOLFIRI en lugar de FOLFIRI, podría ser que no modifiquemos la supervivencia global, aunque la evidencia es incierta.
Calidad de vida	CRÍTICO	No se encontró evidencia para este desenlace						
Eventos adversos serios (Evaluado hasta 30 días después de la última dosis del tratamiento)	CRÍTICO	1 ECA (n = 1002)	263/600 (43.8%)	204/602 (33.9%)	RR: 1.29* (1.12 a 1.49) La inversa: 0.78 (0.67 a 0.89)	98 más por 1000 (de 41 más a 166 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{d,e,f}	Por cada 1000 personas a las que brindemos Cetuximab + FOLFIRI en lugar de FOLFIRI, podría ser que causemos 98 eventos adversos serios (+41 a +166), aunque la evidencia es incierta
Eventos adversos grado 3 y 4 (Evaluado hasta 30 días después de la última dosis del tratamiento)	IMPORTANTE	1 ECA (n = 667)	257/317 (81.1%)	211/350 (60.3%)	RR: 1.34* (1.22 a 1.49) La inversa: 0.75 (0.67 a 0.82)	205 más por 1000 (de 133 más a 295 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{d,g,h}	Por cada 1000 personas a las que brindemos Cetuximab + FOLFIRI en lugar de FOLFIRI, podría ser que causemos 205 eventos adversos grado 3 y 4 (+133 a +295), aunque la evidencia es incierta



Respuestas clínica completa	IMPORTANTE	No se encontró evidencia para este desenlace
<p>Abreviaturas utilizadas: IC: Intervalo de confianza; HR: Hazard Ratio RR: Riesgo relativo;</p> <p>*Calculado por el equipo metodológico del CETS</p> <p>**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.</p> <p>Explicaciones de la certeza de evidencia:</p> <p>a. Se disminuyó un nivel de certeza por riesgo de sesgo serio. Esto debido a que el ECA tiene el sesgo de notificación al no tener disponible su protocolo.</p> <p>b. Se disminuyó en un nivel la certeza debido a la presencia de evidencia indirecta, ya que el ensayo clínico aleatorizado (ECA) no coincide completamente con la población definida en la pregunta PICO. En este caso, la población del ECA no había recibido tratamiento previo durante al menos seis meses y no se especifica la localización del tumor, por lo que se está incluyendo a pacientes con tumor de localización derecho, y se sabe que para estos pacientes el tratamiento a evaluar tiene menor efectividad. Así mismo la localización puede alterar significativamente el pronóstico.</p> <p>c. Se disminuyó dos niveles de certeza por imprecisión. Esto debido a que el IC 95% cruza dos umbrales (0.85 y 0.95) de relevancia clínica.</p> <p>d. Se disminuyó dos niveles de certeza por riesgo de sesgo muy serio. Esto debido a que el ECA tiene sesgo de realización y detección, al mencionar que es de "etiqueta abierta". Así mismo no se dispone del protocolo.</p> <p>e. Se disminuyó en un nivel la certeza debido a la presencia de evidencia indirecta, ya que ECA no coincide completamente con la población definida en la pregunta PICO. En este caso, la población del ECA no había recibido tratamiento previo durante al menos seis meses, así mismo la población evaluada no hace diferencia según la presencia o no de la mutación KRAS y BRAF, los pacientes con estas mutaciones pueden haber recibido esquemas más intensivos y aumentar el perfil de toxicidad. Adicionalmente, no se precisó la localización exacta del tumor, incluyendo pacientes con tumores del lado derecho (hasta el ángulo esplénico), quienes son menos sensibles al tratamiento evaluado</p> <p>f. Se disminuyó un nivel de certeza por imprecisión. Esto debido a que el IC 95% cruza un umbral de relevancia clínica (0.75).</p> <p>g. Se disminuyó en un nivel la certeza debido a la presencia de evidencia indirecta, ya que ECA no coincide completamente con la población definida en la pregunta PICO. En este caso, la población del ECA no había recibido tratamiento previo durante al menos seis meses, así mismo la población a considerar no la diferencian según la presencia o no de la mutación BRAF, los pacientes con estas mutaciones pueden haber recibido esquemas más intensivos y aumentar el perfil de toxicidad.</p> <p>h. Se disminuyó un nivel de certeza por imprecisión. Esto debido a que el IC 95% cruza un umbral de relevancia clínica (0.80).</p>		

V.4. CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA

Para determinar la certeza global de la evidencia, se consideró la certeza de los desenlaces críticos. Entre estos desenlaces, no se reportó evidencia para calidad de vida. La tasa de sobrevida global y los eventos adversos serios presentaron una certeza de la evidencia muy baja. Según el Documento Técnico “Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de Tecnologías Sanitarias oncológicas de alto costo”, 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 caso, al tener un nivel de certeza de evidencia muy baja en ambos desenlaces, la certeza global de la evidencia fue considerada como “**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

En la búsqueda de la evidencia para identificar desenlaces importantes para pacientes, no se identificaron estudios sobre los valores y preferencias de los pacientes para pacientes adultos con cáncer colorrectal izquierdo, metastásico e irreseccable, con gen KRAS, NRAS y BRAF no mutados, sin progresión a tratamiento de primera línea con FOLFIRI. Además, no se pudo realizar la entrevista del paciente; sin embargo, se tomó en cuenta la solidez de los desenlaces finales clínicamente relevantes para los pacientes. Los resultados de dicha consulta y graduación de los desenlaces se muestran en la **Tabla 4** del presente informe.

B. Determinación de los umbrales

Los juicios sobre la magnitud de los efectos se basaron en los umbrales propuestos por la metodología del *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)* (45). Los umbrales de relevancia clínica propuesto por la metodología IQWiG varían entre desenlaces dicotómicos y numéricos. Para esta ETS no se contó con desenlaces numéricos.

Los umbrales de relevancia clínica propuesto por la metodología IQWiG, para desenlaces dicotómicos son:

Magnitud del ratio	Tipo de desenlace con certeza al menos baja		
	Mortalidad	Desenlaces críticos	Desenlaces importantes
Grande	0.85	0.75 y riesgo $\geq 5\%$	No aplica
Moderada	0.95	0.9	0.8
Pequeña	1.00	1.00	0.9
Nula (Sin diferencia)	Sin diferencia clínica		<0.9

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

Basado en la evidencia sobre la eficacia y seguridad de cetuximab más FOLFIRI en pacientes adultos con cáncer colorrectal izquierdo, metastásico e irreseccable, con gen KRAS, NRAS y BRAF no mutados, sin progresión a tratamiento de primera línea con FOLFIRI, presentada en la tabla resumen de evidencia (SoF) de GRADE, los umbrales de relevancia clínica propuestos por la metodología IQWiG y la certeza de la evidencia para el desenlace crítico, se obtuvieron las magnitudes de efecto para cada desenlace crítico (**Tabla 8**)

Tabla 8. Determinación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables

Desenlace (seguimiento) [importancia]	Efecto relativo (IC 95%) y certeza de evidencia	Conclusión de la magnitud según los umbrales clínicos establecidos por IQWiG
Sobrevida global (46,8 meses) [CRÍTICO]	HR: 0.83 (0.69 a 1.00) Muy baja ⊕○○○	Certeza de la evidencia muy baja . Magnitud de efectos no cuantificable .
Eventos adversos serios [CRÍTICO]	RR: 1.29 (1.12 a 1.49) Muy baja ⊕○○○	
Calidad de vida [CRÍTICO]	No se encontró evidencia para este desenlace	

1. Magnitud de los efectos deseables (beneficios):

En pacientes adultos con adultos con cáncer colorrectal izquierdo, metastásico e irreseccable, con gen KRAS, NRAS y BRAF no mutados, sin progresión a tratamiento de primera línea con FOLFIRI, el efecto en la supervivencia global (mortalidad) de

cetuximab más FOLFIRI en comparación con únicamente FOLFIRI, a los 46.8 meses de seguimiento, tiene una certeza de evidencia muy baja, por lo que no es posible cuantificar la magnitud del efecto. Asimismo, no se encontró evidencia para el desenlace de calidad de vida.

Se realizó una ronda de votación para establecer la magnitud de los efectos deseables, de los cuales por mayoría simple se decidió por la opción “**no lo sé**”: Cinco representantes refirieron que los efectos deseables eran inciertos, y dos representantes refirieron que los potenciales efectos beneficiosos eran pequeños (los representantes de la RON y de la IPRESS solicitantes votaron "pequeño" pese a la evidencia presentada por el equipo metodológico, justificaron su decisión en base a su experiencia clínica y la aceptación de la tecnología por GPC internacionales).

Finalmente, el juicio global para el efecto deseable, por mayoría simple, fue que los efectos beneficiosos son inciertos (opción “**no lo sé**”).

2. Magnitud de los efectos indeseables (daños):

En pacientes adultos con adultos con cáncer colorrectal izquierdo, metastásico e irresecable, con gen KRAS, NRAS y BRAF no mutados, sin progresión a tratamiento de primera línea con FOLFIRI, el efecto de los daños (eventos adversos serios) de cetuximab más FOLFIRI en comparación con únicamente FOLFIRI, evaluado hasta los 30 días después del último seguimiento, tiene una certeza de la evidencia muy baja, por lo que no se puede cuantificar la magnitud de dichos efectos.

Se realizó una ronda de votación para establecer la magnitud de los efectos indeseables: cinco representantes refirieron que los efectos indeseables eran inciertos, y dos representantes refirieron que los potenciales efectos dañinos eran pequeños (los representantes de la RON y de la IPRESS solicitante, quienes votaron "pequeño" pese a la evidencia presentada por el equipo metodológico, justificaron su decisión en base a su experiencia clínica mencionando que los efectos indeseables pueden llegar a ser controlados. Finalmente, el juicio global para el efecto indeseable, por mayoría simple, fue que los efectos indeseables son inciertos (opción “**no lo sé**”).

3. Balance entre los efectos deseables e indeseables:

Considerando que los efectos deseables e indeseables fueron considerados como inciertos 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 más FOLFIRI) o al comparador (únicamente FOLFIRI)?

En la primera ronda de votación, el grupo de trabajo consideró por unanimidad que el balance de los efectos deseables e indeseables es incierto (opción “**no lo sé**”).

V.6. NIVEL DE INNOVACIÓN

Una tecnología sanitaria se considera innovadora si genera una mejora significativa en los desenlaces relevantes para la salud de los pacientes (desenlaces finales), ya sea en términos de mayor eficacia o seguridad en comparación con el mejor tratamiento disponible, basado en evidencia con certeza al menos moderada.

Para valorar este criterio, el grupo de trabajo tomó en consideración que la evidencia disponible para la elaboración de la presente ETS-EMC tiene una certeza de evidencia muy baja, y teniendo en cuenta que el balance de los efectos es incierto y la certeza de la evidencia es muy baja, los representantes del grupo de trabajo consideraron por unanimidad la opción de “**tecnología sanitaria no innovadora**”.

V.7. EQUIDAD

Esta dimensión valora el potencial impacto de la tecnología sobre la equidad en salud, considerando posibles efectos diferenciales en poblaciones desfavorecidas o con características que probablemente se asocien con desventajas o desigualdades (50). No se identificaron estudios, realizados en Perú o en otro país de América Latina, que evaluaran el impacto del uso de cetuximab más FOLFIRI en la equidad en salud para pacientes adultos con cáncer colorrectal izquierdo, metastásico e irresecable, con gen KRAS, NRAS y BRAF no mutados, sin progresión a tratamiento de primera línea con FOLFIRI.

Se solicitó al grupo de trabajo que respondiera a la pregunta: ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud si se recomienda la intervención (cetuximab + FOLFIRI) en

lugar del comparador (FOLFIRI)? Ante ello, tres miembros del grupo de trabajo consideraron que el impacto en la equidad en salud con la implementación de cetuximab más FOLFIRI es desconocido, argumentando que no se identificaron estudios que evalúen este criterio en la población de la pregunta PICO.

Por otro lado, los representantes de FISSAL, DGAIN, RON e IPRESS solicitante consideraron que el uso de la combinación cetuximab con FOLFIRI podría favorecer una mayor equidad en salud. Este planteamiento se fundamentó en la oportunidad que tendría la población atendida por el sistema público al acceder a un medicamento que, en la actualidad, está disponible en usuarios del sistema privado.

Finalmente, el grupo de trabajo decidió por mayoría de votos que la equidad estaría “**probablemente aumentada**” con el uso de cetuximab + FOLFIRI.

V.8. RECURSOS NECESARIOS (COSTOS)

Teniendo en cuenta la población definida en la pregunta PICO y la información brindada por los expertos clínicos, no se plantearon variantes clínicas. Junto con el especialista en el manejo de esta condición, se decidió presentar los costos del esquema terapéutico, incluyendo el número de dosis y adoptando una metodología que considera el uso compartido de viales, entre otros aspectos. El análisis se centró en pacientes adultos, ya que representan el grupo de mayor incidencia de casos para esta condición (**Anexo 5**). A continuación, se presentan los resultados:

Tabla 9. Costos unitarios para el manejo de pacientes adultos con cáncer colorrectal izquierdo, metastásico e irresecable, con gen KRAS, NRAS y BRAF no mutados, sin progresión a tratamiento de primera línea con FOLFIRI.

Tecnología sanitaria	Variante clínica	Costos (S/.)		Costo total Variante
		Procedimientos	Medicamentos	
Comparador: FOLFIRI	Pacientes adultos con CCRm	17 321.53	3147.29	20 468.82
Tecnología sanitaria: cetuximab + FOLFIRI	Pacientes adultos con CCRm	27 993	245 742.78	273 735.78

La diferencia de costos con el precio mínimo CATPREC de un año de tratamiento a un paciente adulto con cáncer colorrectal izquierdo, metastásico e irreseccable, con gen KRAS, NRAS y BRAF no mutados, sin progresión a tratamiento de primera línea con FOLFIRI entre Cetuximab + Esquema FOLFIRI vs Esquema FOLFIRI es de S/. 253 266.96.

Tabla 10. Diferencia de costos unitarios totales:

Variante Clínica	Comparador: FOLFIRI	Tecnología Sanitaria: Cetuximab + FOLFIRI	Diferencia de costos (S/)
Pacientes adultos con CCRm	20 468.82	273 735.78	253 266.96

Para este criterio, se estableció un umbral para costos moderados tomando como referencia la normativa vigente sobre tecnología sanitaria oncológica de alto costo definida en 9 UIT (S/. 46 350) (51). Se consideró como costos extensos cuando la diferencia de costos sea igual o supere las 18 UIT (S/. 92 700) (doble de los costos moderados) considerando la experiencia de grupos de trabajo internacionales que elaboran GPC y del grupo de trabajo de GRADE (52). Tomando en cuenta la información antes descrita, los representantes del grupo de trabajo consideraron por unanimidad la opción de “**costos extensos**”.

V.9. COSTO-EFECTIVIDAD

Se identificó un estudio (53) que evaluó la costo-efectividad del cetuximab en primera línea en combinación con quimioterapia basada en flouropirimidas (FOLFIRI), en pacientes adultos con cáncer de colon o recto metastásico con gen RAS no mutado, realizado en el Perú por DIGEMID - MINSa. El análisis de costo-efectividad se basó en la determinación del ratio de costo efectividad incremental (RCEI), empleando los resultados del estudio CRYSTAL, los autores reportaron in RCEI de S/344 845.23 por año de vida ganado. En el contexto peruano, el MINSa (R.M. N° 159-2022) estableció un umbral de costo-efectividad de entre 2.2 y 4.4 UIT, lo cual asciende a S/ 10,890 a S/ 21,780. Estos umbrales fueron usados en el estudio y los autores concluyeron que el medicamento no es costo-efectivo.

Estos resultados fueron presentados al grupo de trabajo y se les mencionó que se debe considerar esta evidencia con precaución dado que la población de la PICO de la ETS-EMC considera además la ausencia de otras mutaciones (BRAE).

Con la información presentada, la representante de la DGAIN consideró que la costo-efectividad "probablemente favorece a la comparación". Por otro lado, los representantes de la RON y de la IPRESS solicitante consideraron que no había "ningún estudio incluido", argumentando que los umbrales utilizados en el estudio fueron demasiado bajos y que, de aplicarse, ningún medicamento para el tratamiento de enfermedades neoplásicas sería considerado costo-efectivo. El resto de los participantes consideró que la costo-efectividad "favorece a la comparación". Finalmente, el grupo de trabajo concluyó por mayoría simple que la evaluación de costo-efectividad "**favorece a la comparación**".

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 11**.

Tabla 11. Resumen de los juicios emitidos por el grupo de trabajo.

Criterios	Juicio						
	Existe alternativa	No existe alternativa (necesidad no cubierta)					
Necesidad clínica	Existe alternativa	No existe alternativa (necesidad no cubierta)					
Efectos deseables (beneficios)	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande	Varía	No lo sé	
Efectos indeseables (daños)	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande	Varía	No lo sé	
Certeza de la evidencia	Muy baja	Baja	Moderada	Alta	Ningún estudio incluido		
Balace de efectos	No lo sé	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía
Nivel de innovación	TS no innovadora	TS innovadora					
Equidad	No lo sé	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentada	Aumentada	Varía

Recursos necesarios	No lo sé	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros mínimos	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía
Costo-efectividad	Ningún estudio incluido	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía

VII. FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

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

En adultos con cáncer colorrectal izquierdo, metastásico e irresecable, con gen KRAS, NRAS y BRAF no mutados, sin progresión a tratamiento de primera línea con FOLFIRI, no se recomienda el uso cetuximab más FOLFIRI (**recomendación en contra de la intervención basada en una certeza global de evidencia muy baja**).

Comentarios: Esta recomendación se formuló en la primera ronda de votación y por unanimidad.

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?	El balance entre los efectos deseables e indeseables es incierto	Adultos con cáncer colorrectal izquierdo, metastásico e irresecable, con gen KRAS, NRAS y BRAF no mutados, sin progresión a tratamiento de primera línea con FOLFIRI, la magnitud de los beneficios y daños de brindar cetuximab más FOLFIRI en lugar de continuar con FOLFIRI fue considerado por el grupo de trabajo como incierto. Por ello, el grupo de trabajo consideró que el balance de los efectos es incierto (opción “no lo sé”).
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 certeza de evidencia de los desenlaces críticos para la toma de decisiones. Esta fue de certeza muy baja para todos los desenlaces encontrados.

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, los cuales fueron desenlaces finales.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	La costo-efectividad favorece a la comparación.	Se tomó en cuenta la evidencia de un estudio de costo-efectividad realizado por la DIGEMID. En base a ello, el juicio final emitido por mayoría de votos fue: “probablemente favorece a la comparación”.

VIII. CONCLUSIONES

- Esta evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud del comité farmacoterapéutico del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), mediante Oficio N°: 000490-2024-GG/INEN.
- La pregunta PICO formulada y validada fue la siguiente, **P:** Adultos con cáncer colorrectal izquierdo, metastásico e irresecable, con gen KRAS, NRAS y BRAF no mutados, sin progresión a tratamiento de primera línea con FOLFIRI, **I:** Cetuximab + FOLFIRI, **C:** FOLFIRI; **O:** Sobrevida global (crítico), calidad de vida (crítico), eventos adversos serios (crítico), respuesta clínica completa (importante) y eventos adversos grado 3 y 4 (importante).
- La evidencia para responder a la pregunta PICO se obtuvo de un ensayo clínico aleatorizado de fase III, sin cegamiento, denominado CRYSTAL, el cual reportó información para todos los desenlaces a excepción de calidad de vida, y respuesta clínica completa. Los resultados del uso de cetuximab más FOLFIRI en la sobrevida global, eventos adversos serios, y eventos adversos grado 3 y 4 fueron inciertos debido a que la certeza de la evidencia fue muy baja.
- Los juicios expresados por los integrantes del grupo de trabajo no fueron unánimes para todos los criterios, en cuyo caso fueron establecidos por votación a mano alzada y considerando la mayoría simple de votos. En resumen, el grupo los juicios fueron los siguientes: necesidad clínica: no existe alternativa (“necesidad no cubierta”); efectos deseables: inciertos (opción “no lo sé”); efectos indeseables: inciertos (opción “no lo sé”); certeza global de la evidencia: muy baja; balance de los efectos: incierto (opción “no lo sé”); nivel de innovación: tecnología sanitaria no innovadora; impacto en la

equidad: probablemente aumentada; recursos necesarios: costos extensos; costo-efectividad: favorece a la comparación.

- Finalmente, el grupo de trabajo emitió una recomendación en contra del uso de cetuximab más FOLFIRI en adultos con cáncer colorrectal izquierdo, metastásico e irresecable, con gen KRAS, NRAS y BRAF no mutados, sin progresión a tratamiento de primera línea con FOLFIRI (**recomendación en contra de la intervención basada en una certeza global de evidencia muy baja**).

IX. CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC

Nombres y Apellidos	Rol	Contribución
Silva Fiestas, Jorge	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.
Huamán Camacho, Stefanny	Equipo metodológico	Responsable de la elaboración del estudio de costos de la enfermedad.
Salvador Salvador, Stefany	Equipo metodológico	Soporte metodológico durante la búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia.
Goicochea Lugo, Sergio	Equipo metodológico	Coordinación y soporte metodológico.
Haro Varas, Juan Carlos	Representante de la IPRESS solicitante Grupo de trabajo	Participación en el ajuste de la pregunta PICO y graduación de desenlaces. Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Aliaga Llerena, Karina Mayra	Representante de la RON Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Gómez Morales, Juana	Representante de DIGEMID Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Merma Polanco, María	Representante de DPCAN Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Mirabal Veramendi, Flor	Representante del FISSAL Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Tutaya Quispe, Olga	Representante de DGAIN Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.



Peralta Aguilar, Veronica	Representante de IAFAS ESSALUD Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Marmanillo Melendez, Fiorella	Equipo de gestión	Coordinación y planificación del desarrollo de la ETS-EMC.

X. DECLARACIÓN DE INTERESES

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación con 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. Cancer today. 2022 [citado 19 de noviembre de 2024]. Cancer Today. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/today/>
2. Muratore A, Zorzi D, Bouzari H, Amisano M, Massucco P, Sperti E, et al. Asymptomatic colorectal cancer with un-resectable liver metastases: immediate colorectal resection or up-front systemic chemotherapy? *Ann Surg Oncol*. febrero de 2007;14(2):766-70.
3. Moreno C, Mittal P, Sullivan P, Rutherford R, Staley C, Cardona K, et al. Colorectal Cancer Initial Diagnosis: Screening Colonoscopy, Diagnostic Colonoscopy, or Emergent Surgery, and Tumor Stage and Size at Initial Presentation. *Clin Colorectal Cancer*. marzo de 2016;15(1):67-73.
4. Moiel D, Thompson J. Early detection of colon cancer-the kaiser permanente northwest 30-year history: how do we measure success? Is it the test, the number of tests, the stage, or the percentage of screen-detected patients? *Perm J*. 2011;15(4):30-8.
5. Kemeny N, Fata F. Arterial, portal, or systemic chemotherapy for patients with hepatic metastasis of colorectal carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 1999;6(1):39-49.
6. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2014;64(2):83-103.
7. Ruiz-Tovar J, Jiménez J, Valle A, Limones M. Resección endoscópica de cáncer colorrectal temprano como único tratamiento. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. julio de 2010;102(7):435-41.
8. Krasinskas A. EGFR Signaling in Colorectal Carcinoma. *Patholog Res Int*. 14 de febrero de 2011;2011:932932.
9. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker D, O'Callaghan C, Tu D, Tebbutt NC, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med*. 23 de octubre de 2008;359(17):1757-65.
10. Martins M, Mansinho A, Cruz-Duarte R, Martins S, Costa L. Anti-EGFR Therapy to Treat Metastatic Colorectal Cancer: Not for All. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1110:113-31.
11. Sagaert X, Vanstapel A, Verbeek S. Tumor Heterogeneity in Colorectal Cancer: What Do We Know So Far? *Pathobiology*. 2018;85(1-2):72-84.
12. Juárez-Vázquez C, Rosales-Reynoso M. Cáncer colorrectal (CCR): alteraciones genéticas y moleculares. *Gac Med Mex*. 2014;150(2):154-64.
13. Steele C, Whittle T, Smith JJ. Review: KRAS mutations are influential in driving hepatic metastases and predicting outcome in colorectal cancer. *Chin Clin Oncol*. octubre de 2019;8(5):53.
14. Amado R, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 1 de abril de 2008;26(10):1626-34.
15. Peeters M, Price T, Cervantes A, Sobrero A, Ducreux M, Hotko Y, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 1 de noviembre de 2010;28(31):4706-13.

16. Instituto Nacional Del Cáncer. NIH. 2020 [citado 4 de diciembre de 2024]. Trío de fármacos dirigidos para cáncer colorrectal con mutaciones en el gen BRAF. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/noticias/temas-y-relatos-blog/2020/cancer-colorrectal-braf-triple-terapia-dirigida>
17. Weiss J, Pfau P, O'Connor E, King J, LoConte N, Kennedy G, et al. Mortality by stage for right- versus left-sided colon cancer: analysis of surveillance, epidemiology, and end results--Medicare data. *J Clin Oncol*. 20 de noviembre de 2011;29(33):4401-9.
18. Price TJ, Beeke C, Ullah S, Padbury R, Maddern G, Roder D, et al. Does the primary site of colorectal cancer impact outcomes for patients with metastatic disease? *Cancer*. 2015;121(6):830-5.
19. Loupakis F, Yang D, Yau L, Feng S, Cremolini C, Zhang W, et al. Primary tumor location as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. marzo de 2015;107(3):dju427.
20. Baran B, Mert N, Yerli N, Acar E, Bekcioglu O, Baskin Y. Difference Between Left-Sided and Right-Sided Colorectal Cancer: A Focused Review of Literature. *Gastroenterology Res*. agosto de 2018;11(4):264-73.
21. Institute For Health Metrics and Evaluation. Institute for Health Metrics and Evaluation. 2021 [citado 2 de diciembre de 2024]. GBD Results. Disponible en: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results>
22. Benson A, Hunt S, Nurkin S, Venook A, Hussan H, Pedegersen K. Colon Cancer [Internet]. NCCN; 2024. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon_blocks.pdf
23. 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. *Annals of Oncology*. 1 de enero de 2023;34(1):10-32.
24. Blanke C, Bot B, Thomas D, Bleyer A, Kohne CH, Seymour MT, et al. Impact of Young Age on Treatment Efficacy and Safety in Advanced Colorectal Cancer: A Pooled Analysis of Patients From Nine First-Line Phase III Chemotherapy Trials. *JCO*. 10 de julio de 2011;29(20):2781-6.
25. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer [Internet]. 2024. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
26. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Guía de práctica clínica de cáncer de colon [Internet]. 2013 [citado 15 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/normas_tecnicas/2013/08072014_GU%C3%8DAS_DE_PR%C3%81CTICA_CL%C3%8DNICA_DE_C%C3%81NCER_DE_COLON.pdf
27. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of colorectal cancer [Internet]. 2016 [citado 25 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.sign.ac.uk/media/1064/sign126.pdf>
28. Chidharla A, Parsi M, Kasi A. Cetuximab. En: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2023 [citado 20 de noviembre de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459293/>

29. Reyhanoglu G, Smith T. Irinotecan. En: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2023 [citado 20 de noviembre de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554441/>
30. European Medicines Agency. Lista de los nombres, formas farmacéuticas, concentraciones de la especialidades farmacéuticas, vías de administración, titulares de la autorización de comercialización, envases y tamaños de envase en los estados miembros [Internet]. 2003 [citado 20 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/referral/lederfoline-article-30-referral-annex-i-ii-iii_es.pdf
31. ImClone Systems Incorporated, Bristol-Myers Squibb Company. Erbitux [Internet]. 2004 [citado 2 de diciembre de 2024]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2004/125084lbl.pdf
32. Eli Lilly Company. Highlights of prescribing information [Internet]. 2021 [citado 2 de diciembre de 2024]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125084s279lbl.pdf
33. European Medicines Agency. Background information on the procedure. [Internet]. 2004 [citado 2 de diciembre de 2024]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps/erbitux-epar-procedural-steps-taken-authorisation_en.pdf
34. MERCK. Erbitux 100mg/20ml [Internet]. 2022 [citado 2 de diciembre de 2024]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT_PB_BE00609_V02.pdf
35. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Documento técnico: petitorio nacional único de medicamentos esenciales para el sector salud [Internet]. 2023 [citado 2 de diciembre de 2024]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/Normatividad/2023/ANEXO_RM_633-2023-MINSA.pdf
36. PERULAB. Ficha técnica del producto [Internet]. 2021 [citado 2 de diciembre de 2024]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2021/EE02579_FT_V01.pdf
37. Farmaco uruguayo. Leucovorina 50 mg Polvo para Solución Inyectable [Internet]. 2021 [citado 2 de diciembre de 2024]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2023/EE03444_FT_V01.pdf
38. EE01826_FT_V01.pdf [Internet]. [citado 2 de diciembre de 2024]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2021/EE01826_FT_V01.pdf
39. Ministerio de Salud. Decreto Supremo N.º 004-2022-SA [Internet]. N.º 004-2022-SA 2022. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/2879401-004-2022-sa>
40. Guyatt G, Oxman A, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1 de abril de 2011;64(4):395-400.
41. Ciapponi A. AMSTAR-2: herramienta de evaluación crítica de revisiones sistemáticas de estudios de intervenciones de salud. *Evidencia - actualización*



- en la práctica ambulatoria [Internet]. 1 de abril de 2018 [citado 15 de noviembre de 2024];21(1). Disponible en: <https://www.evidencia.org.ar/index.php/Evidencia/article/view/6834>
42. Higgins J, Altman D, Gøtzsche P, Juni P, Moher D, Oxman A, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 18 de octubre de 2011;343:d5928.
 43. Balshem H, Helfand M, Schünemann H, Oxman A, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1 de abril de 2011;64(4):401-6.
 44. Santesso N, Glenton C, Dahm P, Garner P, Akl E, Alper B, et al. GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1 de marzo de 2020;119:126-35.
 45. Institute for Quality and Efficiency in Health Care. IQWiG. 2023 [citado 15 de noviembre de 2024]. General Methods. Disponible en: <https://www.iqwig.de/en/about-us/methods/methods-paper/>
 46. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de cáncer de colon y recto [Internet]. 2013 [citado 25 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://www.medicosgeneralescolombianos.com/images/Guias_2013/gpc_20pr_of_sal_ca_colon.pdf
 47. Van Cutsem E, Köhne C, Láng I, Folprecht G, Nowacki M, Cascinu S, et al. Cetuximab Plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin As First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: Updated Analysis of Overall Survival According to Tumor KRAS and BRAF Mutation Status. *JCO*. 20 de mayo de 2011;29(15):2011-9.
 48. Van Cutsem E, Köhne C, Hitre E, Zaluski J, Chang C, Makhson A, et al. *ClinicalTrials.gov*. 2009 [citado 26 de noviembre de 2024]. Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0805019>
 49. Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, Tabernero J, Van Cutsem E, Beier F, et al. Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials. *JAMA Oncol*. 1 de febrero de 2017;3(2):194-201.
 50. Instituto Nacional de Salud. Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo [Internet]. 2022 [citado 3 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/6634631/3668859-documento-tecnico-de-evaluacion.pdf?v=1720798162>
 51. Ministerio de Salud. Resolución Ministerial N.º 964-2022-MINSA [Internet]. 2022 [citado 28 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/3690221-964-2022-minsa>
 52. Cuker A, Tseng E, Nieuwlaat R, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K, et al. American Society of Hematology living guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19: January 2022 update on the use



of therapeutic-intensity anticoagulation in acutely ill patients. *Blood Adv.* 26 de agosto de 2022;6(17):4915-23.

53. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. 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. [Internet]. Perú: 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 26 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://repositorio-digemid.minsa.gob.pe/handle/123456789/33>

XIII. ANEXOS

ANEXO 01. DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Anexo 1a. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad

Base de datos		Medline	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		12 de noviembre del 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de los tiempos al 12 de noviembre del 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	(Colorectal Neoplasms [MH] OR "Colorectal Neoplasms" [TIAB] OR "Colorectal Neoplasm" [TIAB] OR "Colorectal Tumors" [TIAB] OR "Colorectal Tumor" [TIAB] OR "Colorectal Cancer" [TIAB] OR "Colorectal Cancers" [TIAB] OR "Colorectal Carcinoma" [TIAB] OR "Colorectal Carcinomas" [TIAB] OR "Colorectal Neoplasms" [OT] OR "Colorectal Neoplasm" [OT] OR Neoplasm, Colorectal [OT] OR "Colorectal Tumors" [OT] OR "Colorectal Tumor" [OT] OR Tumor, Colorectal [OT] OR Tumors, Colorectal [OT] OR Neoplasms, Colorectal [OT] OR "Colorectal Cancer" [OT] OR Cancer, Colorectal [OT] OR Cancers, Colorectal [OT] OR "Colorectal Cancers" [OT] OR "Colorectal Carcinoma" [OT] OR Carcinoma, Colorectal [OT] OR Carcinomas, Colorectal [OT] OR "Colorectal Carcinomas" [OT]) AND (Metastasis[MeSH Terms] OR Metasta*[tiab])	72 137
Intervención	2	Cetuximab [MH] OR IMC C225 [MH] OR MAb C225 [MH] OR C225 [MH] OR IMC-C225 [MH] OR Erbitux [MH] OR Cetuximab [TIAB] OR IMC C225 [TIAB] OR MAb C225 [TIAB] OR C225 [TIAB] OR IMC-C225 [TIAB] OR Erbitux [TIAB] OR Cetuximab [OT] OR IMC C225 [OT] OR MAb C225 [OT] OR C225 [OT] OR IMC-C225 [OT] OR Erbitux [OT]	9 392
Comparación	3	IFL protocol [Supplementary concept] OR "IFL protocol" [Supplementary concept] OR FOLFIRI protocol [Supplementary concept] OR "IFL protocol" [TIAB] OR FOLFIRI protocol [TIAB] OR FOLFIRI 1 protocol [TIAB] OR FOLFIRI [TIAB] OR "IFL protocol" [OT] OR FOLFIRI protocol [OT] OR FOLFIRI 1 protocol [OT] OR FOLFIRI [OT]	2 166
Tipo de estudio	4	("Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB])) OR (((clinical[TIAB] AND trial[TIAB]) OR clinical trials as topic[MeSH] OR clinical trial[PT] OR random*[TIAB] OR "random allocation"[MeSH] OR "therapeutic use"[MeSH	6 910 284



		Subheadingj))	
Final	5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	382

Base de datos		EMBASE	
Plataforma		-	
Fecha de búsqueda		12 de noviembre del 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de los tiempos al 12 noviembre del 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	('colorectal neoplasms'/exp OR 'colorectal neoplasms':ti,ab OR 'colorectal neoplasm':ti,ab OR 'colorectal tumors':ti,ab OR 'colorectal cancer':ti,ab OR 'colorectal carcinomas':ti,ab OR 'colorectal carcinoma':ti,ab OR 'colorectal carcinomas':ti,ab OR 'colorectal neoplasms':kw OR 'colorectal neoplasm':kw OR 'neoplasm, colorectal':kw OR 'colorectal tumors':kw OR 'colorectal tumor':kw OR 'tumor, colorectal':kw OR 'tumors, colorectal':kw OR 'neoplasms, colorectal':kw OR 'colorectal cancer':kw OR 'cancer, colorectal':kw OR 'cancers, colorectal':kw OR 'colorectal cancers':kw OR 'colorectal carcinoma':kw OR 'carcinoma, colorectal':kw OR 'carcinomas, colorectal':kw OR 'colorectal carcinomas':kw) AND ('metastasis'/exp OR metasta*:ti,ab)	142 454
Intervención	2	cetuximab:ti,ab OR erbitux:ti,ab	15 984
Comparación	3	'IFL protocol':tn OR 'IFL protocol':ti,ab OR 'FOLFIRI protocol':tn OR 'FOLFIRI protocol':ti,ab OR 'FOLFIRI 1 protocol':ti,ab OR FOLFIRI:ti,ab OR 'IFL protocol':kw OR 'FOLFIRI protocol':kw OR 'FOLFIRI 1 protocol':kw OR FOLFIRI:kw	4 607
Tipo de estudio	4	('Systematic Review':ti,ab OR Meta-Analysis:ti,ab OR 'Meta-Analysis as Topic'/exp OR 'Network Meta-Analysis'/exp OR 'Meta Analysis':ti,ab OR Metanalysis:ti,ab OR Metaanalysis:ti,ab OR 'Meta Analyses':ti,ab) OR (clinical:ti,ab AND trial:ti,ab OR 'clinical trials as topic'/exp OR term:it OR random*:ti,ab OR 'random allocation'/exp OR 'therapeutic use':lnk)	3 059 378
Final	5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	477

Base de datos	The Cochrane Library
Plataforma	-
Fecha de búsqueda	12 de noviembre del 2024

Rango de fecha de búsqueda		Inicio de los tiempos al 12 de noviembre del 2024	
Concepto	N°	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	[mh "Colonic Neoplasms"] OR [mh "Colonic Neoplasm"] OR [mh "Neoplasm, Colonic"] OR [mh "Colon Neoplasms"] OR [mh "Colon Neoplasm"] OR [mh "Neoplasm, Colon"] OR [mh "Neoplasms, Colon"] OR [mh "Neoplasms, Colonic"] OR [mh "Cancer of Colon"] OR [mh "Colon Cancers"] OR [mh "Cancer of the Colon"] OR [mh "Colonic Cancer"] OR [mh "Cancer, Colonic"] OR [mh "Cancers, Colonic"] OR [mh "Colonic Cancers"] OR [mh "Colon Cancer"] OR [mh "Cancer, Colon"] OR [mh "Cancers, Colon"] OR [mh "Colon Adenocarcinoma"] OR [mh "Adenocarcinoma, Colon"] OR [mh "Adenocarcinomas, Colon"] OR [mh "Colon Adenocarcinomas"] OR "Colonic Neoplasms":ti,ab OR "Colonic Neoplasm":ti,ab OR "Colon Neoplasms":ti,ab OR "Colon Neoplasm":ti,ab OR "Cancer of Colon":ti,ab OR "Colon Cancers":ti,ab OR "Cancer of the Colon":ti,ab OR "Colonic Cancer":ti,ab OR "Colonic Cancers":ti,ab OR "Colon Cancer":ti,ab OR "Colon Adenocarcinoma":ti,ab OR "Colon Adenocarcinomas":ti,ab OR "Colonic Neoplasms":kw OR "Colonic Neoplasm":kw OR "Colon Neoplasms":kw OR "Colon Neoplasm":kw OR "Cancer of Colon":kw OR "Colon Cancers":kw OR "Cancer of the Colon":kw OR "Colonic Cancer":kw OR "Colonic Cancers":kw OR "Colon Cancer":kw OR "Colon Adenocarcinoma":kw OR "Colon Adenocarcinomas":kw	7 579
Intervención	2	[mh Cetuximab] OR Cetuximab:ti,ab OR Erbitux:ti,ab	2 710
Comparador	3	FOLFIRI:ti,ab OR FOLFIRI:kw	1 387
Final	4	#1 AND #2 AND #3	343

Base de datos		LILACS	
Plataforma		Biblioteca Virtual en Salud	
Fecha de búsqueda		12 de noviembre del 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de los tiempos hasta 31 de octubre del 2024	
Concepto	N°	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población e intervención	1	("metastatic colorectal cancer" OR "cancer de colon metastasico") AND (folfiri) AND Cetuximab	02

Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para valores y preferencias de los pacientes

Base de datos		Medline	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		17 de noviembre del 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de todos los tiempos al 17 de noviembre del 2024	
Concepto	N°	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	(Colorectal Neoplasms [MH] OR "Colorectal Neoplasms" [TIAB] OR "Colorectal Neoplasm" [TIAB] OR "Colorectal Tumors" [TIAB] OR "Colorectal Tumor" [TIAB] OR "Colorectal Cancer" [TIAB] OR "Colorectal Cancers" [TIAB] OR "Colorectal Carcinoma" [TIAB] OR "Colorectal Carcinomas" [TIAB] OR "Colorectal Neoplasms" [OT] OR "Colorectal Neoplasm" [OT] OR Neoplasm, Colorectal [OT] OR "Colorectal Tumors" [OT] OR "Colorectal Tumor" [OT] OR Tumor, Colorectal [OT] OR Tumors, Colorectal [OT] OR Neoplasms, Colorectal [OT] OR "Colorectal Cancer" [OT] OR Cancer, Colorectal [OT] OR Cancers, Colorectal [OT] OR "Colorectal Cancers" [OT] OR "Colorectal Carcinoma" [OT] OR Carcinoma, Colorectal [OT] OR Carcinomas, Colorectal [OT] OR "Colorectal Carcinomas" [OT]) AND (Metastasis[MeSH Terms] OR Metasta*[tiab])	72 249
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 (patient 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	8 610

		<p> analy*[Title/Abstract] OR "decision-support"[Title/Abstract] OR "decision tool*[Title/Abstract] OR "decision aid*[Title/Abstract] OR "discrete choice*[Title/Abstract] AND ("patient*[Title/Abstract] OR "user*[Title/Abstract] OR "men"[Title/Abstract] OR "women"[Title/Abstract])) OR ("Decision Support Techniques"[MeSH Terms] OR ("health"[Title] AND "utilit*[Title]) OR "gamble*[Title/Abstract] OR "prospect theory"[Title/Abstract] OR "preference score"[Title/Abstract] OR "preference elicitation"[Title/Abstract] OR "health utilit*[Title/Abstract] OR "utility value*[Title/Abstract] OR "utility score*[Title/Abstract] OR "utility estimate*[Title/Abstract] OR "health state"[Title/Abstract] OR "feeling thermometer*[Title/Abstract] OR "best worst scaling"[Title/Abstract] OR "standard gamble"[Title/Abstract] OR "time trade off"[Title/Abstract] OR "TTO"[Title/Abstract] OR "probability trade off"[Title/Abstract] OR "utility score"[Title/Abstract] OR "preference based"[Title/Abstract] OR "preference score*[Title/Abstract] OR "multiattribute"[Title/Abstract] OR "multi attribute"[Title/Abstract] OR "euroqol 5d"[Title/Abstract] OR "EuroQol5D"[Title/Abstract] OR "EQ5D"[Title/Abstract] OR "EQ 5D"[Title/Abstract] OR "SF6D"[Title/Abstract] OR "SF 6D"[Title/Abstract] OR "HUI"[Title/Abstract] OR "15D"[Title/Abstract])) AND ("carcinoma, non small cell lung"[MeSH Terms] OR "nslcl"[Title/Abstract] OR ("lung cancer*[Title/Abstract] OR "lung carcinoma*[Title/Abstract] OR "lung neoplasm*[Title/Abstract] OR "lung tumor*[Title/Abstract] OR ("lung tumor*[Title/Abstract] AND "lung tumour*[Title/Abstract])) AND ("non small cell*[Title/Abstract] OR "nonsmall cell*[Title/Abstract])) </p>	
Latinoamérica y El Caribe	3	<p> ("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 </p>	1 222 921



		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 "Latin America"[Mesh] OR "Central America"[Mesh] OR "Central American"[All Fields] OR "South American"[All Fields]	
Final	4	#1 AND #2 AND #3	2

Anexo 1c. Estrategias de búsqueda para evidencia económica

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		17 de noviembre del 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de todos los tiempos al 17 de noviembre del 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	(Colorectal Neoplasms [MH] OR "Colorectal Neoplasms" [TIAB] OR "Colorectal Neoplasm" [TIAB] OR "Colorectal Tumors" [TIAB] OR "Colorectal Tumor" [TIAB] OR "Colorectal Cancer" [TIAB] OR "Colorectal Cancers" [TIAB] OR "Colorectal Carcinoma" [TIAB] OR "Colorectal Carcinomas" [TIAB] OR "Colorectal Neoplasms" [OT] OR "Colorectal Neoplasm" [OT] OR Neoplasm, Colorectal [OT] OR "Colorectal Tumors" [OT] OR "Colorectal Tumor" [OT] OR Tumor, Colorectal [OT] OR Tumors, Colorectal [OT] OR Neoplasms, Colorectal [OT] OR "Colorectal Cancer" [OT] OR Cancer, Colorectal [OT] OR Cancers, Colorectal [OT] OR "Colorectal Cancers" [OT] OR "Colorectal Carcinoma" [OT] OR Carcinoma, Colorectal [OT] OR Carcinomas, Colorectal [OT] OR "Colorectal Carcinomas" [OT]) AND (Metastasis[MeSH Terms] OR Metasta*[tiab])	72 249
Intervención	2	Cetuximab [MH] OR IMC C225 [MH] OR MAb C225 [MH] OR C225 [MH] OR IMC-C225 [MH] OR Erbitux [MH] OR Cetuximab [TIAB] OR IMC C225 [TIAB] OR MAb C225 [TIAB] OR C225 [TIAB] OR IMC-C225 [TIAB] OR Erbitux [TIAB] OR Cetuximab [OT] OR IMC C225 [OT] OR MAb C225 [OT] OR C225 [OT] OR IMC-C225 [OT] OR Erbitux [OT]	9399
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]))	280 633
Latinoamérica y 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	1 222 920

		"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 "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	6

Repositorios, organismos elaboradores de evaluaciones de tecnología sanitaria

Base de datos o repositorio	Palabra clave	Resultados que cumplen criterios de inclusión
DIGEMID	"Cetuximab" "Cancer colorectal"	1 https://drive.google.com/drive/folders/1dsi



		WrxMnuA9cOzn46g_rpYp7wtJHdfvb
BRISA https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/	"Cetuximab" "Cancer colorectal"	0
EVID@EASY	"Cetuximab" AND (tag_contexto:("6_ODS3_enfermedades_notrasmisibles") AND tag_tema_saude:("6_leukemia") AND evideasy_perguntas:("custoslocais_evidenciaslocais"))	4
IETS, Colombia: http://www.iets.org.co/evaluaciones-economicas/	"Cetuximab" "Cancer colorectal"	0
CONITEC, Brasil: https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/recomendacoes-da-conitec	"Cetuximab" "Cancer colorectal"	0
IECS Argentina: https://www.iecs.org.ar/home-ets/	"Cetuximab" "Cancer colorectal"	1
MINSAL, Chile: https://etesa-sbe.minsal.cl/repositorio-etesa-sbe/	"Cetuximab" "Cancer colorectal"	0

Anexo 1d. Estrategias de búsqueda para evidencia sobre el impacto en la equidad en salud

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		17 de noviembre del 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de todos los tiempos al 17 de noviembre del 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	(Colorectal Neoplasms [MH] OR "Colorectal Neoplasms" [TIAB] OR "Colorectal Neoplasm" [TIAB] OR "Colorectal Tumors" [TIAB] OR "Colorectal Tumor" [TIAB] OR "Colorectal Cancer" [TIAB] OR "Colorectal Cancers" [TIAB] OR "Colorectal Carcinoma" [TIAB] OR "Colorectal Carcinomas" [TIAB] OR "Colorectal Neoplasms" [OT] OR "Colorectal Neoplasm" [OT] OR Neoplasm, Colorectal [OT] OR "Colorectal Tumors" [OT] OR "Colorectal Tumor" [OT] OR Tumor, Colorectal [OT] OR Tumors, Colorectal [OT] OR Neoplasms, Colorectal [OT] OR "Colorectal Cancer" [OT] OR Cancer, Colorectal [OT] OR Cancers, Colorectal [OT] OR "Colorectal Cancers" [OT] OR "Colorectal Carcinoma" [OT] OR Carcinoma, Colorectal [OT] OR Carcinomas, Colorectal [OT] OR "Colorectal Carcinomas" [OT]) AND (Metastasis[MeSH Terms] OR Metasta*[tiab])	72 249
Intervención	2	Cetuximab [MH] OR IMC C225 [MH] OR MAb C225 [MH] OR C225 [MH] OR IMC-C225 [MH] OR Erbitux [MH] OR Cetuximab [TIAB] OR IMC C225 [TIAB] OR MAb C225 [TIAB] OR C225 [TIAB] OR IMC-C225 [TIAB] OR Erbitux [TIAB] OR Cetuximab [OT] OR IMC C225 [OT] OR MAb C225 [OT] OR C225 [OT] OR IMC-C225 [OT] OR Erbitux [OT]	9399
Equidad	3	((((((((((((((((((((((((((((((("Residence Characteristics"[Mesh:NoExp]) OR ("Environment design"[Mesh:NoExp])) OR ("Marital status"[Mesh])) OR (neighborhood*[tiab] OR neighbourhoood*[tiab])) OR ("residential environment"*[tiab])) OR (rural*[tiab])) OR (innercity[tiab])) OR ("housing instability"[tiab])) OR ("housing insecurity"[tiab])) OR ("housing strain"[tiab])) OR ("housing security"[tiab])) OR ("mortgage problem"[tiab:~3] OR "mortgage problems"[tiab:~3])) OR (foreclosure[tiab])) OR (eviction*[tiab])) OR ("housing loss"[tiab])) OR ("home ownership"[tiab])) OR ((repossess*[tiab] AND hous*[tiab])) OR ((repossess*[tiab] AND propert*[tiab])) OR ("mortgage delinquency"[tiab])) OR (("mortgage debt"*[tiab]) AND ("mortgage debt"*[tiab])) OR (overcrowding[tiab])) OR ("living outside"[tiab:~1] OR "living inside"[tiab:~1] OR "living near"[tiab:~1] OR "living adjacent"[tiab:~1])) OR ("household size"[tiab:~2])) OR (("marital status"[tiab] OR "marriage status"[tiab])) OR ((widow*[tiab] OR	2 453 313



	<p>cohabit*[tiab] OR divorce*[tiab] OR "single parent*[tiab] OR "live alone"[tiab])) OR (((((((((((((((((((((((((((((((((((("Cultural Deprivation"[Mesh:NoExp]) OR ("Acculturation"[Mesh:NoExp]) OR ("Culture"[Mesh:NoExp]) OR ("Cross-Cultural Comparison"[Mesh:NoExp]) OR ("Cultural Characteristics"[Mesh:NoExp]) OR ("Cultural Diversity"[Mesh:NoExp]) OR ("Language"[Mesh:NoExp]) OR ("Transients and Migrants"[Mesh:NoExp]) OR ("Emigrants and Immigrants"[Mesh]) OR ("Minority groups"[Mesh:NoExp]) OR ("Minority health"[Mesh:NoExp]) OR ("Prejudice"[Mesh:NoExp]) OR ("Racism"[Mesh:NoExp]) OR ("Xenophobia"[Mesh:NoExp]) OR ("Social Discrimination"[Mesh:NoExp]) OR ("Race Relations"[Mesh]) OR ("Ethnicity"[Mesh]) OR ("Racial Groups"[Mesh]) OR ("Refugees"[Mesh:NoExp]) OR (minorit*[tiab]) OR ("migration background"[tiab]) OR (racial[tiab]) OR (racism[tiab]) OR (ethnology[tiab]) OR (race[tiab]) OR (ethnic*[tiab]) OR (non-English[tiab] OR "non english"[tiab]) OR ("language other than"[tiab]) OR (latino*[tiab]) OR (latina*[tiab]) OR (hispanic*[tiab]) OR (whites[tiab]) OR (caucasian*[tiab]) OR (non-white[tiab] OR "non white"[tiab]) OR (aboriginal[tiab]) OR ("first nation*[tiab]) OR (indigenous[tiab]) OR ("english as a second language"[tiab]) OR ("foreign language"[tiab]) OR ("South American People"[Mesh]) OR ("Caribbean People"[Mesh]) OR ("Central American 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])</p>	
--	---	--



	<p>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 (socioeconomic[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 participation"[tiab:~3] OR "community participative"[tiab:~3] "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 control"[tiab]) OR ("neighborhood disorder"[tiab] OR "neighbourhood disorder"[tiab]) OR ("social</p>	
--	---	--

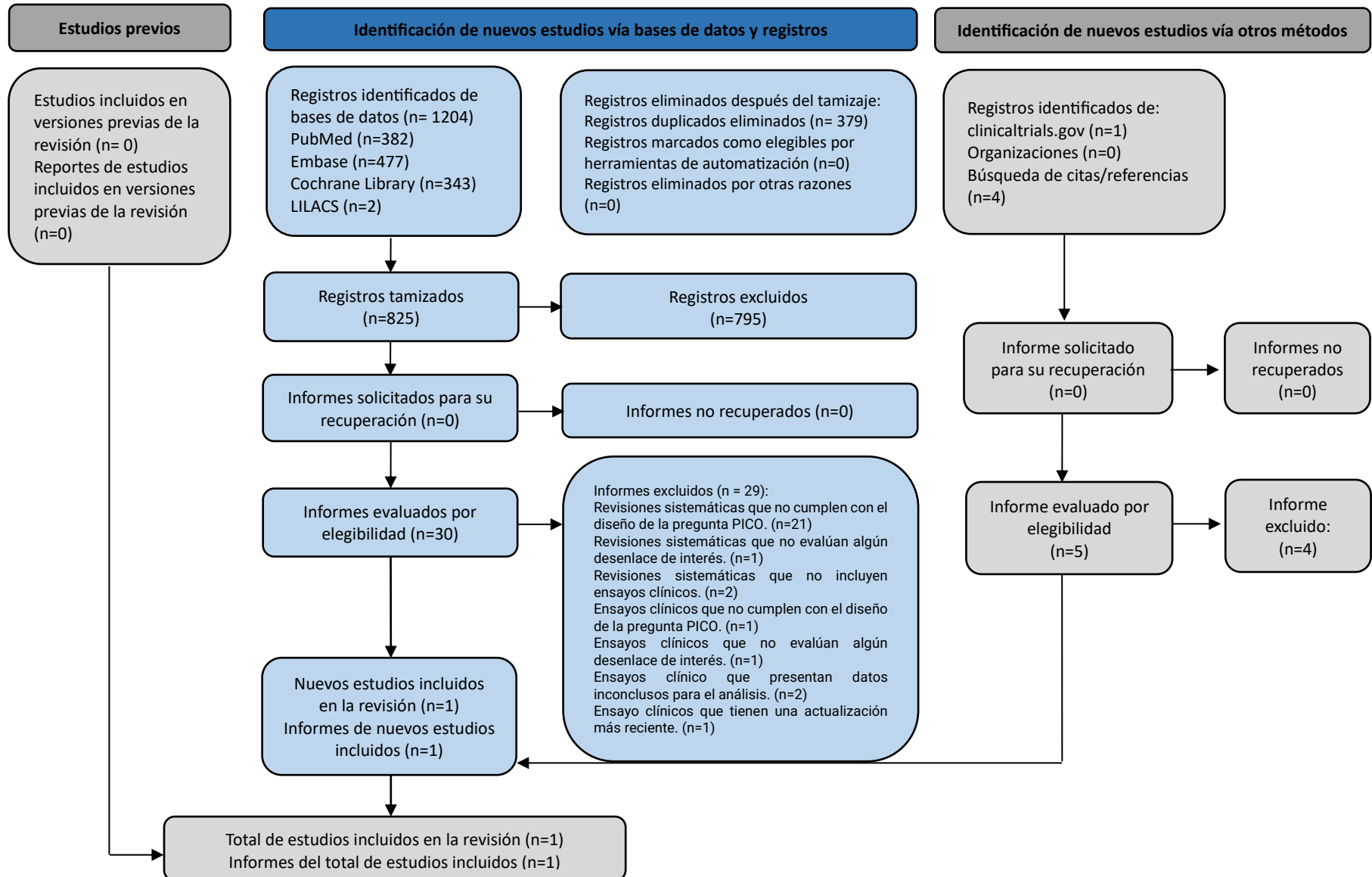


		disorganization"[tiab] OR "social disorganisation"[tiab]) OR (anomie[tiab]) OR ("social support"[tiab]) OR ("social participation"[tiab]) OR (trust[tiab]) OR ("emotional support"[tiab]) OR ("psychosocial support"[tiab]) OR ("community capital"[tiab]) OR ("social influence"[tiab]) OR ((social context*[tiab] 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 ("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	1 222 920



		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	0

Base de datos o repositorio	Palabra clave	Resultados que cumplen criterios de inclusión
EVID@EASY	"cetuximab" AND (tag_contexto:("6_ODS3_enfermedades_notrasmisibles") AND tag_tema_saude:("6_leukemia") AND evideasy_perguntas:("aspectos_equidade"))	1

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	Keshavarzi et al. 2024	La revisión sistemática analizada presenta discrepancias con los criterios establecidos en la estrategia PICO. En primer lugar, la población evaluada no detalla las mutaciones genéticas específicas ni la localización anatómica del tumor. Además, el comparador seleccionado difiere de la combinación terapéutica predefinida en la PICO original.
2	Zhan et al. 2024	La revisión sistemática evaluada presenta inconsistencias respecto a los criterios PICO previamente definidos. En primer lugar, la selección de la población no consideró un filtrado basado en el estado de las mutaciones genéticas. Además, el comparador utilizado no fue claramente especificado en los criterios de inclusión. Finalmente, ninguno de los ECA analizados cumplió con todos los parámetros establecidos en la estrategia PICO.
3	Wang et al. 2023	La revisión sistemática no evalúa los desenlaces de interés
4	Hoang et al. 2022	La revisión sistemática evaluada presenta inconsistencias respecto a los criterios PICO previamente definidos. En primer lugar, la selección de la población no consideró un filtrado basado en el estado de las mutaciones genéticas. Finalmente, ninguno de los ECA analizados cumplió con todos los parámetros establecidos en la estrategia PICO.
5	Xu et al. 2021	La revisión sistemática evaluada presenta inconsistencias respecto a los criterios PICO previamente definidos. En primer lugar, la selección de la población no consideró un filtrado basado en el estado de las mutaciones genéticas. Finalmente, ninguno de los ECA analizados cumplió con todos los parámetros establecidos en la estrategia PICO.
6	Kong et al. 2020	La revisión sistemática evaluada presenta inconsistencias respecto a los criterios PICO previamente definidos. En primer lugar, la selección de la población no consideró un filtrado basado en el estado de las mutaciones genéticas. Finalmente, ninguno de los ECA analizados cumplió con todos los parámetros establecidos en la estrategia PICO.
7	Hoang et al. 2020	La revisión sistemática evaluada presenta inconsistencias respecto a los criterios PICO previamente definidos. En primer lugar, la selección de la población no consideró un filtrado basado en el estado de las mutaciones genéticas ni en qué línea de tratamiento se encontraban.
8	Li et al. 2020	La revisión sistemática evaluada presenta inconsistencias respecto a los criterios PICO previamente definidos. La población seleccionada se encuentra en estadio III, el cual no presenta metástasis.
9	Wu et al. 2019	La revisión sistemática evaluada presenta inconsistencias respecto a los criterios PICO previamente definidos. La evaluación no especifica que tipo de quimioterápico se ha considerado.
10	Colloca et al. 2019	La revisión sistemática evaluada presenta inconsistencias respecto a los criterios PICO previamente definidos. Los estudios evaluados presentan diferentes quimioterápicos.
11	Wang et al. 2018	La revisión sistemática evaluada presenta inconsistencias respecto a los criterios PICO previamente definidos. Los estudios evaluados presentan diferentes quimioterápicos.
12	Ottaiano et al. 2018	La revisión sistemática evaluada presenta inconsistencias respecto a los criterios PICO previamente definidos. La evaluación no especifica que tipo de quimioterápico se ha considerado.

13	Ciliberto et al. 2018	La revisión sistemática evaluada presenta inconsistencias respecto a los criterios PICO previamente definidos. El metaanálisis solo incluye un estudio que cumple con la PICO definida.
14	Yang et al. 2017	La revisión sistemática evaluada presenta inconsistencias respecto a los criterios PICO previamente definidos. El metaanálisis solo incluye un estudio que cumple con la PICO definida.
15	Lv et al. 2017	La revisión sistemática evaluada presenta inconsistencias respecto a los criterios PICO previamente definidos. El metaanálisis solo incluye un estudio que cumple con la PICO definida.
16	Ba-Sang et al. 2016	La revisión sistemática evaluada presenta inconsistencias respecto a los criterios PICO previamente definidos. La evaluación no especifica que tipo de quimioterápico se ha considerado.
17	Rosa et al. 2015	La revisión sistemática evaluada presenta inconsistencias respecto a los criterios PICO previamente definidos. El metaanálisis solo incluye un estudio que cumple con la PICO definida.
18	Pietrantonio et al. 2015	La revisión sistemática evaluada presenta inconsistencias respecto a los criterios PICO previamente definidos. El metaanálisis solo incluye un estudio que cumple con la PICO definida.
19	Song et al. 2015	La revisión sistemática evaluada presenta inconsistencias respecto a los criterios PICO previamente definidos. El metaanálisis solo incluye un estudio que cumple con la PICO definida. Además incluye estudios con pacientes en primera y segunda línea de tratamiento.
20	Bokemeyer et al. 2012	La revisión sistemática evaluada presenta inconsistencias respecto a los criterios PICO previamente definidos. El metaanálisis solo incluye un estudio que cumple con la PICO definida.
21	Ku et al. 2012	La revisión sistemática evaluada presenta inconsistencias respecto a los criterios PICO previamente definidos. El metaanálisis solo incluye un estudio que cumple con la PICO definida. Además incluye estudios con pacientes en primera y segunda línea de tratamiento.
22	Qiu et al. 2010	La revisión sistemática no evalúa ECA.
23	Nie et al. 2009	La revisión sistemática evaluada presenta inconsistencias respecto a los criterios PICO previamente definidos. El metaanálisis no incluye algún estudio que cumpla con la PICO definida.
24	Hou et al. 2009	La revisión sistemática evalúa diferente tipo de estudios. 8 EC, 1 ensayo no aleatorizado y 13 estudios de un brazo.
25	Liu et al. 2009	La revisión sistemática evaluada presenta inconsistencias respecto a los criterios PICO previamente definidos. El metaanálisis no incluye algún estudio que cumpla con la PICO definida.
26	Tejpar et al. 2017	En el ECA se observó una pérdida significativa de participantes al realizar un análisis basado en una población definida según criterios PICO más específicos. Por esta razón, se decidió incluir un ECA alternativo, que aunque abarca una población menos específica, presenta una menor tasa de abandono. Además, este segundo ensayo reporta un mayor número de eventos relacionados con los desenlaces estudiados.
27	Ye et al. 2013	El ECA presenta inconsistencias respecto a los criterios PICO previamente definidos. La población incluida presentó como antecedente una resección del tumor primario 2 a 4 semanas previas, no mencionan la localización del tumor primario.
28	Piessevaux et al. 2013	El ECA no evalúa algún desenlace de interés.
29	Van Custem et al. 2009	El ECA cuenta con una actualización publicada dos años después del estudio original, la cual incluye una mayor población analizada. Por esta razón, se optó por utilizar esta versión más reciente para garantizar la inclusión de datos más actuales y representativos.

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	Otro 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 global (Seguimiento promedio de 46.8 meses)	Van Custem et al, 2011							
Eventos adversos serios (Evaluado hasta 30 días después de la última toma de medicamento)	NCT00154102							
Eventos adversos grado 3/4 (Seguimiento promedio de 46.8 meses)	Van Custem et al, 2011							

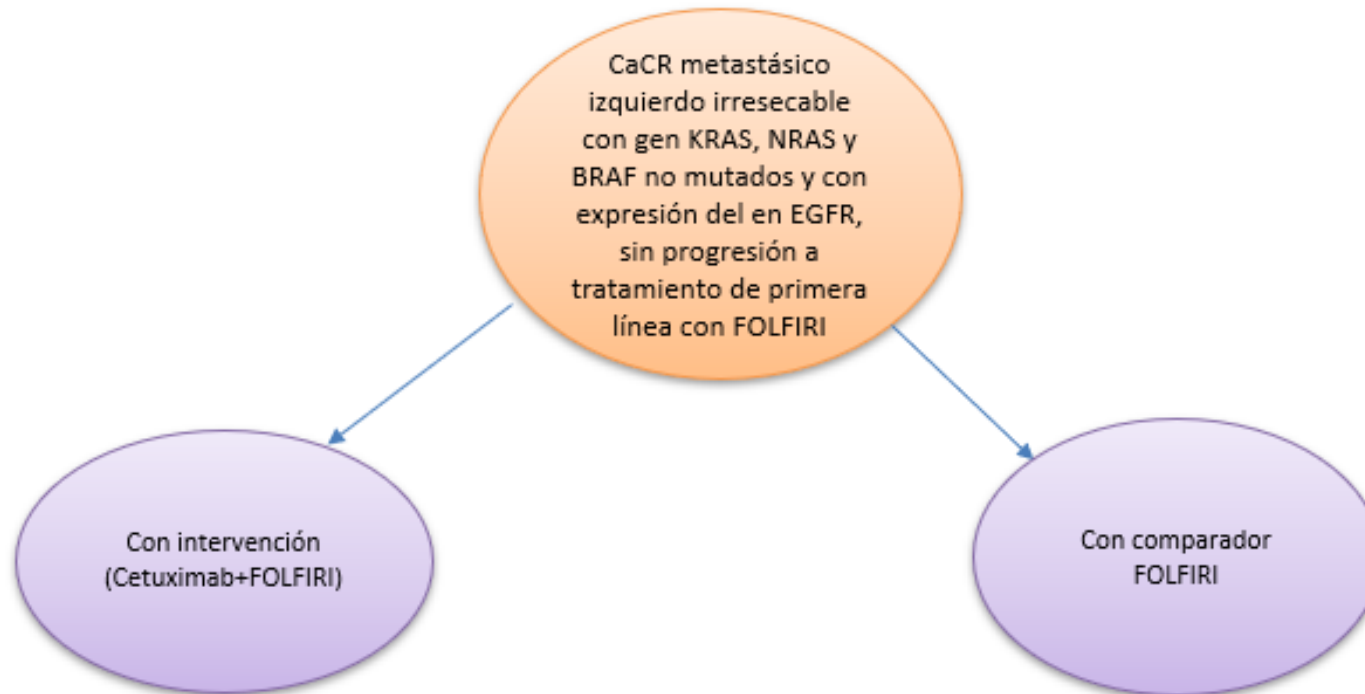
- a. El estudio no explica si la asignación de los participantes fue descentralizada.
- b. Estudio de etiqueta abierta, pero no influye en el desenlace a evaluar. La mortalidad en un desenlace objetivo, sin embargo, al ser un estudio con diseño de etiqueta abierta, es probable que el personal haya brindado tratamiento diferenciado ya que en el manuscrito se menciona que cuando se presentaran efectos tóxicos relacionados con la quimioterapia o cetuximab se podría brindar modificaciones de tratamiento. Por ello, no se puede determinar tajantemente que el efecto observado en este desenlace se deba solo al uso de los tratamientos evaluados sino a la adición de otras terapias



- c. El estudio menciona que tiene un protocolo pero no se dispone del mismo. Este protocolo nos puede brindar información sobre la planificación de los análisis interinos y finales para este desenlace.
- d. El estudio ha sido financiado por una industria farmacéutica, los cuales estuvieron involucrados como supervisores en el análisis estadístico de los resultados. Sin embargo no se dispone del protocolo y no es posible saber si existe incongruencias entre el protocolo y los resultados presentados en el manuscrito.
- e. El estudio tuvo un diseño de etiqueta abierta, por lo que el personal del estudio y los evaluadores del desenlace (investigadores) conocían la asignación del tratamiento, además el estudio menciona que cuando se presentaran efectos tóxicos relacionados con la quimioterapia o cetuximab se podría brindar modificaciones de tratamiento. Por ello, no se puede determinar tajantemente que el efecto observado en eventos adversos serios y eventos adversos grado 3 y se deba solo al uso de los tratamientos evaluados sino a la adición de otras terapias.
- f. En el caso de eventos adversos serios y eventos adversos grado 3 y 4 no se dispone de información de que efectos se consideran tóxico y ameritan modificación de tratamiento, dicha información se encuentra en el protocolo el cual no está disponible para revisión.

ANEXO 5. ESTUDIO DE COSTOS DE ENFERMEDAD

A. Variantes clínicas de la PICO



B. Costos totales por variante clínica

Esquema: Cetuximab + FOLFIRI

PATOLOGIA					
Cáncer Colorrectal metastásico - con Intervención					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
99203	CONSULTA AMBULATORIA	26	100%	20.00	520.00
99284	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD II	3	100%	10.00	30.00
85014	HEMATOCRITO	26	100%	6.00	156.00
85018	HEMOGLOBINA	26	100%	6.00	156.00
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	26	100%	17.00	442.00
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	26	100%	6.00	156.00
85045	RECUENTO AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	26	100%	12.00	312.00
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	26	100%	6.00	156.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	26	100%	11.00	286.00
84520	UREA	26	100%	12.00	312.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	26	100%	12.00	312.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	26	100%	12.00	312.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	26	100%	14.00	364.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	26	100%	12.00	312.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	26	100%	11.00	286.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	26	100%	12.00	312.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	26	100%	12.00	312.00
82378	CEA	26	100%	34.00	884.00
88342	INMUNOHISTOQUÍMICA O INMUNOCITOQUÍMICA, CADA ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR SEPARADO POR BLOQUE, PREPARACIÓN CITOLÓGICA, O FROTIS HEMATOLÓGICO; PRIMER ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR LÁMINA	4	100%	236.00	944.00
81275	MUTACION DEL GEN KRAS (CODONES 12, 13, 61) POR PCR EN TIEMPO REAL IVD	1	100%	2 327.00	2 327.00



81210	MUTACION DEL GEN BRAF V600E POR PCR EN TIEMPO REAL IVD	1	100%	1268.00	1 268.00
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	5	100%	434.00	2 170.00
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	5	100%	389.00	1 945.00
45378	COLONOSCOPIA	3	100%	227.00	681.00
88366	ESTUDIO BIOPSIA QUIRÚRGICA	2	100%	86.00	172.00
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	78	100%	85.00	6 630.00
96410	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA , INFUSIÓN CORTA	51	100%	45.00	2 295.00
96416	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA INTRAVENOSA, INFUSIÓN LARGA (> 8 HORAS)	26	100%	55.00	1 430.00
93000	ELECTROCARDIOGRAMA	3	100%	52.00	156.00
93000	ELECTROCARDIOGRAMA	1	30%	52.00	15.60
49000	LAPAROTOMÍA EXPLORATORIA	1	30%	1 075.00	322.50
44320	COLOSTOMIA O CECOSTOMIA CON EXTERIORIZACION A LA PIEL	1	30%	2 103.00	630.90
44320.01	RETIRO Y LIMPIEZA DE BOLSA COLOSTOMIA	1	100%	12.00	12.00
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	5	100%	85.00	425.00
49320	LAPAROSCOPIA	1	20%	851.00	170.20
47120	HEPATECTOMIA PARCIAL	1	20%	1 670.00	334.00
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	2	20%	85.00	34.00
38780	LINFADECTOMÍA RETROPERITONEAL TRANSABDOMINAL	1	10%	1 512.00	151.20
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	2	10%	85.00	17.00
85014	HEMATOCRITO	1	2.67%	6.00	0.16
85018	HEMOGLOBINA	1	2.67%	6.00	0.16
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	1	2.67%	17.00	0.45
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	1	2.67%	6.00	0.16
85045	RECUENTO AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	1	2.67%	12.00	0.32
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	1	2.67%	6.00	0.16
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	1	2.67%	11.00	0.29
99284	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD II	1	2.67%	10.00	0.27
81005	ORINA: EXAMEN COMPLETO	1	2.67%	14.00	0.37
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	3	2.67%	85.00	6.81
87040	HEMOCULTIVO	1	6.17%	33.00	2.04
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	3	6.17%	85.00	15.73
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	1	2.33%	434.00	10.11



99254	INTERCONSULTA ESPECIALIZADA	1	2.33%	20.00	0.47
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	3	2.33%	85.00	5.94
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	5	6.00%	85.00	25.50
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	5	1.67%	85.00	7.10
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	5	2.50%	85.00	10.63
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	1	4.33%	85.00	3.68
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	1	1.50%	389.00	5.84
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	7	1.50%	85.00	8.93
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	1	1.50%	85.00	1.28
83735	DOSAJE DE MAGNESIO	1	2.17%	13.00	0.28
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	3	2.17%	85.00	5.53
010824	OXIGENOTERAPIA	5	3.33%	9.00	1.50
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	5	3.33%	85.00	14.15
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	90	1.50%	85.00	114.75
Subtotal					27 993.00

Medicamentos

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidade s	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
25459	Cetuximab	5mg/mL	INY	20mL	263.00	100%	915.00	240 645.00
04150	Irinotecán	100mg	INY	5mL	84.00	100%	34.89	2 930.76
03677	Folinato cálcico (ácido folínico) Leucovorina	50mg	INY		186.00	100%	5.43	1 009.98
03622	Fluorouracilo	50mg/mL	INY	10mL	224.43	100%	4.80	1 077.27
47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	9	100%	5.46	49.14
03570	Filgrastim	30000000 UI/mL	INY	1mL (300ug/mL)	4.00	2.67%	25.60	2.73
03570	Filgrastim	30000000 UI/mL	INY	1mL (300ug/mL)	4.00	2.67%	25.60	2.73
06231	Tramadol clorhidrato	50mg/mL	INY	1 mL	18	2.33%	0.70	0.29
47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	15	6.00%	5.46	4.91
04478	Loperamida	2mg	TAB		15	6.00%	0.09	0.08
04743	Metoclopramida	5mg/mL	INY	2mL	15	1.67%	0.20	0.05
02922	Simeticona	80mg/mL	SUSP	15mL	1	1.67%	2.41	0.04
02884	Dimenhidrinato	50mg	INY	5mL	40	2.50%	0.04	0.04



05157	Ondansetron (como clorhidrato)	2mg/mL	INY	4mL	20	2.50%	0.45	0.23
34998	Paracetamol	10mg/mL	INY	100mL	4	4.33%	8.88	1.54
05443	Piperacilina + Tazobactam		INY	4g + 500mg	21	1.50%	5.11	1.61
05551	Potasio cloruro	10mL	INY	20g/100mL	2	2.67%	0.24	0.01
04556	Magnesio Sulfato	200mg/mL	INY	10mL	15	2.17%	0.08	0.03
03086	Enoxaparina sódica	40mg/0.4mL	INY	0.4mL	5	3.33%	10.30	1.71
03086	Enoxaparina sódica	40mg/0.4mL	INY	0.4mL	90	1.50%	10.30	13.91
04478	Loperamida	2mg	TAB		3	62.83%	0.09	0.17
05161	Ondansetron	8mg	TAB		10	53.67%	0.10	0.54
Subtotal								245 742.78
Total								273 735.78

Esquema: FOLFIRI

PATOLOGIA						
Cáncer de Colorrectal metastásico con comparador						
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO						
Procedimientos médicos						
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado	
99203	CONSULTA AMBULATORIA	13	100%	20.00	260.00	
99284	ATENCION DE EMERGENCIA PRIORIDAD II	13	100%	10.00	130.00	
85014	HEMATOCRITO	13	100%	6.00	78.00	
85018	HEMOGLOBINA	13	100%	6.00	78.00	
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	13	100%	17.00	221.00	
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	13	100%	6.00	78.00	
85045	RECUENTO AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	13	100%	12.00	156.00	
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	13	100%	6.00	78.00	
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	13	100%	11.00	143.00	
84520	UREA	13	100%	12.00	156.00	
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	13	100%	12.00	156.00	



82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	13	100%	12.00	156.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	13	100%	14.00	182.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA ALCALINA	13	100%	12.00	156.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	13	100%	11.00	143.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	13	100%	12.00	156.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	13	100%	12.00	156.00
82378	CEA	13	100%	34.00	442.00
88342	INMUNOHISTOQUÍMICA O INMUNOCITOQUÍMICA CADA ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR SEPARADO POR BLOQUE PREPARACIÓN CITOLÓGICA O FROTIS HEMATOLÓGICO; PRIMER ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR LÁMINA	1	100%	236.00	236.00
81275	MUTACION DEL GEN KRAS (CODONES 12 13 61) POR PCR EN TIEMPO REAL IVD	1	100%	2 327.00	2 327.00
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	4	100%	434.00	1 736.00
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	4	100%	389.00	1 556.00
72192	TEM DE PELVIS SIN CONTRASTE	4	100%	277.00	1 108.00
45378	COLONOSCOPIA	3	100%	227.00	681.00
88366	ESTUDIO BIOPSIA QUIRÚRGICA	3	100%	86.00	258.00
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	24	100%	85.00	2 040.00
96416	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA INTRAVENOSA INFUSIÓN LARGA (> 8 HORAS)	12	100%	55.00	660.00
93000	ELECTROCARDIOGRAMA	1	100%	52.00	52.00
93000	ELECTROCARDIOGRAMA	1	30%	52.00	15.60
49000	LAPAROTOMÍA EXPLORATORIA	1	30%	1 075.00	322.50
44320	COLOSTOMIA O CECOSTOMIA CON EXTERIORIZACION A LA PIEL	1	100%	2 103.00	2 103.00
44320.01	RETIRO Y LIMPIEZA DE BOLSA COLOSTOMIA	3	100%	12.00	36.00
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	5	100%	85.00	425.00
49320	LAPAROSCOPIA	1	20%	851.00	170.20
47120	HEPATECTOMIA PARCIAL	1	20%	1 670.00	334.00
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	2	20%	85.00	34.00
38780	LINFADECTOMÍA RETROPERITONEAL TRANSABDOMINAL	1	10%	1 512.00	151.20
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	2	10%	85.00	17.00
85014	HEMATOCRITO	1	1.33%	6.00	0.08
85018	HEMOGLOBINA	1	1.33%	6.00	0.08



85041	RECuento AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	1	1.33%	17.00	0.23
85048	RECuento AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	1	1.33%	6.00	0.08
85045	RECuento AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	1	1.33%	12.00	0.16
85590	RECuento DE PLAQUETAS	1	1.33%	6.00	0.08
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	1	1.33%	11.00	0.15
36430	TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR	2	1.33%	10.00	0.27
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	1	1.33%	85.00	1.13
85014	HEMATOCRITO	1	2.16%	6.00	0.13
85018	HEMOGLOBINA	1	2.16%	6.00	0.13
85041	RECuento AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	1	2.16%	17.00	0.37
85048	RECuento AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	1	2.16%	6.00	0.13
85045	RECuento AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	1	2.16%	12.00	0.26
85590	RECuento DE PLAQUETAS	1	2.16%	6.00	0.13
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	1	2.16%	11.00	0.24
99284	ATENCIÓN DE EMERGENCIA PRIORIDAD II	1	2.16%	10.00	0.22
81005	ORINA: EXAMEN COMPLETO	1	2.16%	14.00	0.30
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	3	2.16%	85.00	5.51
87040	HEMOCULTIVO	1	5.81%	33.00	1.92
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	3	5.81%	85.00	14.82
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	1	2.16%	434.00	9.37
99254	INTERCONSULTA ESPECIALIZADA	1	2.16%	20.00	0.43
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	3	2.16%	85.00	5.51
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	5	3.49%	85.00	14.83
49000	LAPAROTOMÍA EXPLORATORIA	1	1.33%	1 075.00	14.30
44320	COLOSTOMIA O CECOSTOMIA CON EXTERIORIZACION A LA PIEL	1	1.33%	2 103.00	27.97
44320.01	RETIRO Y LIMPIEZA DE BOLSA COLOSTOMIA	1	1.33%	12.00	0.16
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	5	1.33%	85.00	5.65
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	5	1.33%	85.00	5.65
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	5	2.66%	85.00	11.31
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	1	3.49%	85.00	2.97
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	1	1.99%	85.00	1.69
010824	OXIGENOTERAPIA	5	1.66%	9.00	0.75
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	5	1.66%	85.00	7.06



Subtotal								17 321.53
Medicamentos								
Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio unitario	Precio total ponderado
04150	Irinotecán	100mg	INY	5mL	77.00	100%	34.89	2 686.53
03677	Folinato cálcico (ácido folínico) Leucovorina	50mg	INY		72.00	100%	5.43	390.96
03622	Fluorouracilo	50mg/mL	INY	10mL	1.43	100%	4.80	6.87
47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	9	100%	5.46	49.14
03570	Filgrastim	30000000 UI/mL	INY	1mL (300ug/mL)	4.00	2.16%	25.60	2.21
03570	Filgrastim	30000000 UI/mL	INY	1mL (300ug/mL)	4.00	5.81%	25.60	5.95
06231	Tramadol clorhidrato	50mg/mL	INY	1 mL	18	2.16%	0.70	0.27
47285	Cloruro de sodio	1Lt	FRAS	0.90%	15	3.49%	5.46	2.86
04478	Loperamida	2mg	TAB		15	3.49%	0.09	0.05
04743	Metoclopramida	5mg/mL	INY	2mL	15	1.33%	0.20	0.04
02922	Simeticona	80mg/mL	SUSP	15mL	1	1.33%	2.41	0.03
02884	Dimenhidrinato	50mg	INY	5mL	40	2.66%	0.04	0.04
05157	Ondansetron (como clorhidrato)	2mg/mL	INY	4mL	20	2.66%	0.45	0.24
34998	Paracetamol	10mg/mL	INY	100mL	4	1.33%	8.88	0.47
05551	Potasio cloruro	10mL	INY	20g/100mL	2	1.99%	0.24	0.01
03086	Enoxaparina sódica	40mg/0.4mL	INY	0.4mL	5	1.66%	10.30	0.85
04478	Loperamida	2mg	TAB		3	58.64%	0.09	0.16
05161	Ondansetron	8mg	TAB		10	59.63%	0.10	0.60
Subtotal								3 147.29
Total								20 468.82

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	Silva Fiestas Jorge Enrique	Médico cirujano, toma de decisiones basadas en evidencia	INS/CETS	Equipo metodológico
2	Huamán Camacho, Stefanny	Economista	INS/CETS	Equipo metodológico
3	Salvador Salvador, Stefany	Obstetra, toma de decisiones basadas en evidencia	INS/CETS	Equipo metodológico
4	Goicochea Lugo Sergio	Médico, epidemiología y medicina basada en evidencia	INS/CETS	Equipo metodológico
5	Marmanillo Melendez Fiorella	Administración y Gestión en salud, auditor médico	INS/CETS	Equipo de gestión
6	Haro Varas, Juan Carlos	Médico-cirujano, especialista en materia oncológica	INEN	Representante de la IPRESS solicitante
7	Aliaga Llerena, Karina	Médico-cirujano, especialista en materia oncológica	RON	Representante de la RON
8	Castro Reyes, Maribel	Médico-cirujano	IAFAS ESSALUD	Representante de IAFAAS ESSALUD
9	Tutaya Quispe, Olga	Médico-cirujano	DGAIN	Representante de DGAIN
10	Mirabal Veramendi, Flor	Licenciada en enfermería	FISSAL	Representante de FISSAL
11	Gómez Morales, Juana	Químico farmacéutico	DIGEMID	Representante de DIGEMID
12	Merma Polanco, María	Químico farmacéutico	DPCAN	Representante de la DPCAN

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
Silva Fiestas Jorge Enrique	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Huamán Camacho, Stefanny	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Salvador Salvador, Stefany	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Goicochea Lugo Sergio	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Marmanillo Melendez Fiorella	Equipo de gestión	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Haro Varas, Juan Carlos	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Aliaga Llerena, Karina	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Castro Reyes, Maribel	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Tutaya Quispe, Olga	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Mirabal Veramendi, Flor	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Gómez Morales, Juana	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna



PERÚ

Ministerio de Salud

Instituto Nacional de Salud

Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud

Investigar para proteger la salud



Merma Polanco, María	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
----------------------	---------------------------------	--	---------

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

PREGUNTA:

En pacientes adultos con cáncer colorrectal izquierdo, metastásico e irresecable, con gen KRAS, NRAS y BRAF no mutados, sin progresión a tratamiento de primera línea con FOLFIRI ¿se debería brindar Cetuximab más FOLFIRI en lugar de FOLFIRI?

Población	Pacientes adultos con cáncer colorrectal izquierdo, metastásico e irresecable, con gen KRAS, NRAS y BRAF no mutados, sin progresión a tratamiento de primera línea con FOLFIRI.
Intervención	Cetuximab + FOLFIRI
Comparador	FOLFIRI
Desenlaces principales / Tipos de desenlaces	<p>CRÍTICOS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Calidad de vida • Eventos adversos serios <p>IMPORTANTES</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos grado 3 y 4 • Respuesta clínica completa
Contexto	Establecimiento de salud del sector público del país
Perspectiva	Sistema de salud público
Conflicto de interés	Los miembros del grupo de trabajo declararon no tener ningún conflicto de interés en relación con la tecnología a evaluar.

EVALUACIÓN:

Crterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<p>Necesidad clínica</p> <ul style="list-style-type: none"> - No existe una alternativa de tratamiento en el PNUME / PNUDEME (necesidad no cubierta). - Existe una alternativa de tratamiento en el PNUME/PNUDEME (necesidad cubierta). 	<ul style="list-style-type: none"> • La terapia con FOLFIRI se considera como alternativa terapéutica en las guías de prácticas clínicas. 	<p>El grupo de trabajo consideró, por mayoría simple, que no existe alternativa de tratamiento para esta población.</p>
<p>Efectos deseables</p> <p>¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables anticipados?</p>	<p>Sobrevida global (46.8 meses) Certeza muy baja HR: 0.83 (IC95%: 0.69 a 1.00), 64 menos por 1000 (de 130 menos a 0 más)</p>	<p>Cinco miembros del grupo de trabajo refirieron que los efectos deseables eran inciertos, debido a que los resultados eran inciertos por</p>

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> - Trivial - Pequeño - Moderado - Grande - Varía - <u>No sé</u> 	<p>Efecto deseable: No cuantificable.</p>	<p>el nivel de la certeza de la evidencia muy baja. Dos miembros del grupo de trabajo consideraron que la magnitud del efecto deseable como “pequeño” pese a que la certeza de la evidencia fue muy baja. Finalmente, el juicio global para el efecto deseable, por mayoría simple, fue el “no lo sé” o efectos beneficiosos inciertos.</p>
<p>Efectos indeseables ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables anticipados?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grande - Moderado - Pequeño - Trivial - Varía - <u>No sé</u> 	<p>Efectos adversos serios (Hasta 30 días después del último tratamiento brindado) Certeza muy baja RR: 1.29 (IC95%: 1.12 a 1.49), 98 más por 1000 (de 41 más a 166 más)</p> <p>Efecto indeseable: No cuantificable.</p>	<p>Cinco miembros del grupo de trabajo refirieron que los efectos indeseables eran inciertos, debido a que los resultados eran inciertos por el nivel de la certeza de la evidencia muy baja. Dos miembros del grupo de trabajo consideraron que la magnitud del efecto indeseable como “pequeño” pese a que la certeza de la evidencia fue muy baja. Finalmente, el juicio global para el efecto indeseable, por mayoría simple, fue el “no lo sé” o efectos indeseables inciertos.</p>
<p>Certeza de la evidencia ¿Cuál es la certeza global de la evidencia sobre los efectos?</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Muy baja</u> - Baja - Moderada - Alta - Ningún estudio incluido 	<p>La menor certeza de evidencia de los desenlaces críticos es: muy Baja. Por lo tanto, la certeza global de la evidencia fue muy baja.</p>	
<p>Balance de efectos ¿El balance entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o al comparador?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Favorece al comparador 	<p>El balance de la magnitud de los efectos deseables (inciertos) e indeseables (inciertos); y la certeza global de la evidencia (muy baja) determinado por el grupo de trabajo fue: Incierto (No lo sé)</p>	<p>Considerando que se calificó los efectos deseables (beneficios) como inciertos, los efectos indeseables (daños) como inciertos y la certeza global de la evidencia como muy baja, el grupo de trabajo decidió, por unanimidad, que el balance de efectos</p>

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> - Probablemente favorece al comparador - No favorece a la intervención ni al comparador - Probablemente favorece a la intervención - Favorece a la intervención - Varía - <u>No lo sé</u> 		entre los beneficios y daños es incierto (opción “ no lo sé ”).
Nivel de innovación <ul style="list-style-type: none"> - <u>TS no innovadora</u> - TS innovadora 	El grupo de trabajo acordó: En términos de eficacia y certeza de evidencia, la tecnología no es innovadora	Los representantes del grupo de trabajo consideraron, por unanimidad, que es una “ tecnología sanitaria no innovadora ”.
Equidad <i>¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?</i> <ul style="list-style-type: none"> - Reducida - Probablemente reducida - Probablemente ningún impacto - <u>Probablemente aumentada</u> - Aumentada - Varía - No lo sé 	El grupo de trabajo deliberó sobre los siguientes argumentos: No se encontraron estudios que reportaran el impacto del uso de Cetuximab + FOLFIRI en la equidad en salud. También se consideró la oportunidad que tendría la población atendida por el sistema público al acceder a un medicamento que, en la actualidad, está disponible en usuarios del sistema privado.	Tres miembros del grupo de trabajo consideraron que la equidad se desconocía. Sin embargo, por mayoría se consideró que la equidad se encuentra probablemente aumentada , esto justificado a que pacientes que reciben atención en IAFAS privadas si cuentan con el acceso al medicamento.
Recursos necesarios <i>¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?</i> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Costos extensos</u> - Costos moderados - Costos y ahorros mínimos - Ahorros moderados - Ahorros extensos - Varía - No lo sé 	El estudio de costos reportó que el uso de cetuximab más FOLFIRI en lugar de cetuximab en paciente adultos con cáncer colorrectal izquierdo, metastásico e irresecable, con gen KRAS, NRAS y BRAF no mutados, sin progresión a tratamiento de primera línea con FOLFIRI es 253 266.96 soles (supera al equivalente a 18 UIT).	El grupo de trabajo valoró el costo de cetuximab más FOLFIRI como costos extensos .
Costo-efectividad <i>¿Los resultados de costo-efectividad favorecen a la intervención o a la comparación?</i>	Se encontró un estudio de costo efectividad en Perú del uso de cetuximab en pacientes adultos con cáncer de colon o recto metastásico con gen RAS no mutado.	La recomendación del equipo técnico de CETS-INS fue considerar y tomar los resultados con precaución debido a que la población de la PICO de la ETS-EMC considera la

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> - Favorece al comparador - Probablemente favorece al comparador - No favorece ni a la intervención ni al comparador - Probablemente favorece a la intervención - Varía - Ningún estudio incluido 	El grupo de trabajo consideró que los resultados de costo-efectividad favorece al comparador por mayoría de votos.	ausencia de otras mutaciones (BRAE). Cuatro miembros del grupo de trabajo consideraron "favorece a la comparación", dos miembros consideraron que la costo-efectividad "se desconoce (ningún estudio incluido)" y un miembro consideró "probablemente favorece a la comparación".

RESUMEN DE JUICIOS

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

Costo-efectividad	Ningún estudio incluido	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía
-------------------	-------------------------	---------------------------	---	---	--	----------------------------	-------

TIPO DE RECOMENDACIÓN

RECOMENDACIÓN EN CONTRA

No se recomienda el uso

REDACCIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

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

En adultos con cáncer colorrectal izquierdo, metastásico e irresecable, con gen KRAS, NRAS y BRAF no mutados, sin progresión a tratamiento de primera línea con FOLFIRI no se recomienda el uso cetuximab + FOLFIRI (**recomendación en contra de la intervención basada en certeza global de evidencia muy baja**).

Comentarios: Esta recomendación se formuló en la primera ronda de votación por unanimidad.

b. Justificación

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables es incierto	Adultos con cáncer colorrectal izquierdo, metastásico e irresecable, con gen KRAS, NRAS y BRAF no mutados, sin progresión a tratamiento de primera línea con FOLFIRI, la magnitud de los beneficios y daños de brindar cetuximab más FOLFIRI en lugar de continuar con FOLFIRI fue considerado por el grupo de trabajo como incierta. Por ello, el grupo de trabajo consideró que el balance de los efectos es incierto.



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 certeza de evidencia de los desenlaces críticos para la toma de decisiones. Esta fue de certeza muy baja para todos los desenlaces encontrados.
Tipo de desenlace evaluado	Todos corresponden a desenlaces finales.	La recomendación fue emitida valorando los efectos en los desenlaces críticos de supervivencia global y eventos adversos serios, los cuales fueron desenlaces finales.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	La costo-efectividad favorece a la comparación.	Se tomó en cuenta la evidencia de un estudio de costo-efectividad realizado por la DIGEMID. En base a ello, el juicio final emitido por mayoría de votos fue: "probablemente favorece a la comparación".