



PERÚ

**Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo**

**Seguro Social de Salud
EsSalud**



**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 013-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE CETUXIMAB EN PACIENTES ADULTOS
CON CÁNCER DE COLON METASTÁSICO E IRRESECABLE, TUMOR
PRIMARIO DE LOCALIZACIÓN IZQUIERDA Y GENES KRAS/NRAS NO
MUTADOS, SIN TRATAMIENTO PREVIO**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Marzo, 2019



IETSI INSTITUTO DE
EsSalud EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:



1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Paula Alejandra Burela Prado – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.



4. Paola Andrea Rivera Ramirez – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
5. Teófilo Fernando Quispe Chullo – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.



6. Manuel Humberto Leiva Gálvez – Médico Oncólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

CITACIÓN

IETSI - ESSALUD. Eficacia y seguridad de cetuximab en pacientes adultos con cáncer de colon metastásico e irresecable, tumor primario de localización izquierda y genes KRAS/NRAS no mutados, sin tratamiento previo. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 013-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima, Perú. 2019.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

	CCR	Cáncer colorrectal
	CCRm	Cáncer colorrectal metastásico
	DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
	EA	Eventos adversos
	ECA	Ensayo clínico aleatorizado
	ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
	EGFR	Epidermal growth factor receptor)
	EMA	European Medicines Agency
	ESMO	European Society for Medical Oncology
	ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
	FDA	Food an Drug Administration
	FOLFOX	Ácido folínico, fluorouracilo y oxaliplatino
	GPC	Guías de práctica clínica
	HR	Hazard ratio
	IC	Intervalo de confianza
	IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
	JSCCR	Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum
	MA	Metaanálisis
	NCCN	National Comprensive Cancer Network
	NHS	National Health Service
	NICE	National Institute for Health and Care Excellence
	NIHR	National Institute for Health Research
	RR	Riesgo relativo
	RS	Revisión sistemática
	SG	Sobrevida global
	SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
	SMC	Scottish Medicines Consortium

CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO	5
II.	INTRODUCCIÓN	9
	A. ANTECEDENTES	9
	B. ASPECTOS GENERALES	10
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: CETUXIMAB.....	12
III.	METODOLOGÍA	14
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	14
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	14
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS	15
IV.	RESULTADOS	16
	A. SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE BÚSQUEDA.....	17
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	19
	i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	19
	ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS	26
	iii. ENSAYOS CLÍNICOS	30
V.	DISCUSIÓN	35
VI.	CONCLUSIONES	39
VII.	RECOMENDACIONES	41
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
IX.	MATERIAL SUPLEMENTARIO	46

I. RESUMEN EJECUTIVO



- El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer cáncer más frecuente y el segundo cáncer más mortal en todo el mundo, representado alrededor de 10.2 % de la totalidad de diagnósticos de cáncer y 9.2 % de la totalidad de muertes debido a cáncer, con una tendencia ascendente en su incidencia acumulada y mortalidad. A menudo la enfermedad se diagnostica tardíamente cuando se ha propagado a distancia y no es quirúrgicamente resecable. En este contexto, los pacientes tienen como opción terapéutica de primera línea a la quimioterapia a base de FOLFOX (ácido folínico, fluoracilo y oxaliplatino), FOLFIRI (ácido folínico, fluoracilo e irinotecan), FOLFIRINOX (ácido folínico, fluoracilo, irinotecán y oxaliplatino) o XELOX (capecitabina y oxaliplatino); todos los cuales se encuentran disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.



- En la actualidad, la localización del tumor primario (izquierda o derecha) se ha planteado como un factor predictivo de una mejor respuesta al tratamiento en el CCR metastásico (CCRM). De acuerdo a lo referido en la literatura, dependiendo de la localización, los CCR se comportan de manera diferente en términos de progresión de la enfermedad y supervivencia global. Tales diferencias se atribuyen a particularidades anatómicas, histológicas, factores carcinogénicos distintos y el patrón de enfermedad a distancia. En ese sentido, se ha propuesto el uso de cetuximab en combinación con el esquema FOLFOX como una alternativa terapéutica de primera línea que proporcionaría un beneficio adicional al uso de solo FOLFOX, en pacientes adultos con cáncer de colon metastásico e irresecable, genes KRAS/NRAS no mutados, y tumor primario de localización izquierda.



- El presente dictamen preliminar expone la evaluación de la eficacia y seguridad de cetuximab más FOLFOX vs solo FOLFOX, en pacientes adultos con cáncer de colon metastásico e irresecable, tumor primario de localización izquierda y genes KRAS/NRAS no mutados, sin tratamiento previo. Con esta finalidad se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura, de la cual se obtuvo cinco guías de práctica clínica (GPC), tres evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase III, el estudio TAILOR, que responde directamente a la pregunta PICO del presente dictamen en base a los resultados de un análisis *post hoc* exploratorio (subgrupo de pacientes con tumores primarios de localización izquierda).
- En los documentos de GPC consultados, fue común la ausencia de recomendaciones específicas del tratamiento del CCRM respecto a la localización izquierda o derecha del tumor primario. Las GPC elaboradas por *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Japanese Society for Cancer of the Colon*

and Rectum (JSCCR), el *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) y la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) recomendaron el uso de cetuximab más FOLFOX en pacientes con CCRm e irresecable y genes KRAS/NRAS no mutados, no tratados previamente, independientemente de la localización del tumor primario. Sin embargo, la guía de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) limitó su uso a la presencia de tumores primarios de localización izquierda. Esta recomendación se basó en los resultados del estudio TAILOR, que fue evaluado en el presente dictamen.

- Por otro lado, con excepción de la guía de la JSCCR, las guías evaluadas en el presente dictamen también recomendaron el esquema FOLFOX sin la adición de cetuximab como una alternativa de tratamiento para nuestra población de interés, con un nivel de evidencia o categoría de recomendación similar o superior que la valorada para cetuximab más FOLFOX.
- Con respecto a las tres ETS identificadas, las dos agencias tomadoras de decisiones para la financiación de medicamentos en el Reino Unido, el NICE y el *Scottish Medicines Consortium* (SMC), optaron por recomendar el uso de cetuximab añadido a FOLFOX en el tratamiento de pacientes adultos con CCRm, con genes KRAS/NRAS no mutados y sin tratamiento previo, independientemente de la localización del tumor primario, condicionado a un descuento sobre el precio pactado de manera confidencial con el fabricante del medicamento. En ese sentido, no es posible determinar el efecto que tuvo el valor económico sobre el valor clínico en la decisión de aprobación de uso de cetuximab. Además, considerando los diferentes contextos de sistemas de salud, no es posible extrapolar dichas recomendaciones al contexto de EsSalud. Por su parte, el *National Institute for Health Research* (NIHR), organización que aporta información al NICE, mostró incertidumbre en torno al beneficio clínico ganado con el uso de cetuximab añadido a la quimioterapia con FOLFOX en nuestra población de interés, siendo claro en manifestar que los supuestos beneficios aportados por esta intervención no justifican el alto costo asociado al uso del medicamento.
- El estudio TAILOR es un ECA de fase III, multicéntrico y de etiqueta abierta, que evaluó el uso de cetuximab más FOLFOX-4 comparado con solo FOLFOX-4, para el tratamiento de primera línea en pacientes adultos con CCRm e irresecable y genes KRAS/NRAS no mutados. Como parte de un análisis *post hoc* exploratorio, el estudio evaluó la supervivencia global (SG) en el subgrupo de pacientes con tumores primarios de localización izquierda, que es nuestra población de interés.
- Si bien este estudio muestra resultados favorables con cetuximab más FOLFOX en el desenlace de SG en el subgrupo de interés (mediana de supervivencia, cetuximab



más FOLFOX 22.0 meses vs FOLFOX con 18.7 meses, $p=0.006$), es necesario tener en cuenta que los análisis *post hoc* no tienen suficiente validez interna para sustentar eficacia. Además, la prueba de interacción estadística, no identificó a la presencia de tumores primarios de localización izquierda como una variable que modifique el efecto de cetuximab más FOLFOX en la población general del estudio; por lo que el reporte de resultados según la ubicación del tumor primario solo tuvo un carácter exploratorio que debe ser confirmada en futuros ensayos clínicos.



- Asimismo, es importante resaltar que los análisis de subgrupos no preespecificados aumentan la probabilidad de detectar diferencias estadísticamente significativas cuando en realidad no las hay, esto debido a la pérdida de la aleatorización y a errores aleatorios que surgen de las múltiples comparaciones exploratorias. En ese sentido, se debe dejar en claro que, los análisis de subgrupos *post hoc*, solo son útiles para generar hipótesis que deben ser evaluadas en futuros ECA correctamente diseñados.



- Otras limitaciones que afectaron la validez del estudio TAILOR fueron las siguientes: i) el evaluar solo pacientes de ciudadanía china, lo que limita la extrapolación de sus hallazgos a otras poblaciones; y ii) el diseño fue de etiqueta abierta, lo que incrementa el riesgo de sesgo de detección (por parte del investigador) y/o desempeño (por parte del paciente) y que puede afectar los hallazgos del estudio.
- Con respecto a la evaluación de la seguridad, en concordancia con lo reportado en el estudio preliminar de fase II (el estudio OPUS), el estudio TAILOR de fase III, reportó una mayor incidencia de eventos adversos (EA) serios y EA de grado 3 o superior, y una mayor discontinuación de la quimioterapia debido a EA con cetuximab más FOLFOX comparado con solo FOLFOX. En ese sentido, existe una gran preocupación en lo que respecta la seguridad de cetuximab añadido a FOLFOX lo que, sumado a la incertidumbre sobre el beneficio clínico que aporta este régimen, no permite identificar una ganancia neta en el balance riesgo beneficio con el uso de cetuximab más FOLFOX en comparación con solo FOLFOX, en la población de interés de la pregunta PICO.



- Durante la elaboración de este dictamen preliminar, no se encontró evidencia sobre la calidad de vida de los pacientes que recibieron cetuximab asociado a FOLFOX como tratamiento de primera línea en la población de interés.
- Cabe mencionar que cetuximab es una tecnología sanitaria de alto costo, cuya implementación supondría un incremento en los costos anuales de aproximadamente S/. 290,296.00 por paciente (considerando solo la adquisición del medicamento), la cual, en base a la incertidumbre en relación al beneficio neto



ganado con esta tecnología, no es posible sustentar técnicamente como una inversión costo-oportuna para un sistema de salud público, como es el caso de EsSalud.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI no aprueba el uso de cetuximab añadido a FOLFOX como tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de colon metastásico e irresecable con tumor primario de localización izquierda y genes KRAS/NRAS no mutados.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de cetuximab asociado a FOLFOX en comparación con únicamente FOLFOX, en pacientes adultos con cáncer de colon metastásico e irresecable, con tumor primario de localización izquierda y genes KRAS/NRAS no mutados, sin tratamiento previo. Así, el Dr. César A. Torres Mattos, médico oncólogo del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de la Red Prestacional Almenara, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al IETSI la solicitud de uso por fuera del petitorio del producto farmacéutico cetuximab según la siguiente pregunta PICO inicial:

Pregunta PICO formulada por la Red Prestacional Almenara

P	Pacientes adultos con diagnóstico de adenocarcinoma de colon izquierdo EC IV, con KRAS/NRAS no mutado, performance status ECOG 0-1 con adecuada función renal, hepática y hematológica.
I	Quimioterapia + Cetuximab 400 mg /m ² de carga y luego 250 mg/m ² semanal hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.
C	Solo quimioterapia
O	Sobrevida Global Sobrevida libre de progresión Tasa de respuesta objetiva confirmada Eventos adversos Calidad de vida

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevaron reuniones técnicas con el Dr. Manuel Humberto Leiva Gálvez, médico oncólogo del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI. Las diferentes reuniones ayudaron en la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:



Pregunta PICO validada con los especialistas

P	Pacientes adultos con cáncer de colon metastásico e irresecable, con tumor primario de localización izquierda* y genes KRAS/NRAS no mutados, sin tratamiento previo
I	Cetuximab + FOLFOX ^{†‡}
C	FOLFOX
O	Sobrevida global Calidad de vida Eventos adversos



* Localización izquierda: ángulo esplénico, colon descendente, colon sigmoide y unión recto-sigmoidea.

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


‡ La quimioterapia con FOLFOX fue seleccionada como parte del esquema propuesto por el médico solicitante, de acuerdo al Anexo 3 (Informe de junta médica) de la Solicitud de uso de cetuximab.

B. ASPECTOS GENERALES


El cáncer colorrectal (CCR), incluido el cáncer de colon y recto, es el tercer cáncer más frecuente y el segundo cáncer más mortal en todo el mundo, representado alrededor de 10.2 % de la totalidad de diagnósticos de cáncer y 9.2 % de la totalidad de muertes debido a cáncer (Bray et al. 2018). Además, tanto en mujeres como en hombres, el CCR es la tercera causa de incidencia y mortalidad por cáncer en América, donde cada año se producen más de 245.000 nuevos casos y 112.000 muertes por este tipo de cáncer, y su incidencia ha incrementado durante las últimas tres décadas. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), en Perú, la incidencia de CCR ajustada a la edad es de 11.1 por cada 100 000 habitantes; y su mortalidad de 6.4 por cada 100 000 habitantes (PAHO 2016). Su incidencia y mortalidad aumentan considerablemente con la edad, con un promedio de edad de 70 años al momento del diagnóstico en países desarrollados y de 78 años en países en vías de desarrollo. Otros factores de riesgo establecidos incluyen el sexo masculino, el tabaquismo, el consumo excesivo de alcohol, la inactividad física, el alto consumo de carne roja y procesada, el sobrepeso y los antecedentes familiares de CCR. Es importante precisar que el factor pronóstico principal es el estadio clínico en el momento del diagnóstico: En el caso de los pacientes con CCRm, la sobrevida luego de 5 años del diagnóstico alcanza poco más de 10 %. Por este motivo debe enfatizarse la detección temprana (OMS 2013; Ferlay et al. 2015).




El CCR se origina en el tejido epitelial del colon y puede desarrollarse a lo largo de toda su extensión. De acuerdo a lo referido en la literatura, dependiendo de la localización del tumor



primario, los CCR se comportan de manera diferente en términos de progresión de la enfermedad y supervivencia global. Tales diferencias se atribuyen a particularidades anatómicas, histológicas, factores carcinogénicos distintos y el patrón de enfermedad a distancia (Ferlay et al. 2015). Mientras el cáncer de colon izquierdo tiende a tener metástasis hepáticas y pulmonares, el cáncer de colon derecho desarrolla carcinomatosis peritoneal (Vatandoust, Price, and Karapetis 2015). Estas características condicionan un escenario clínico y epidemiológico distinto; y se postula que la localización del tumor primario del cáncer de colon tiene un valor en la predicción de la respuesta a los tratamientos actuales, incluidos los bloqueadores del receptor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en Inglés) (Stintzing et al. 2017).



Los genes RAS fueron identificados originalmente en tumores de roedores (su nombre procede del acrónimo RAS: *RA*t *Sarcoma*). Constituyen una familia de oncogenes, la cual incluye KRAS, NRAS y HRAS. En el CCR las mutaciones se localizan sobre todo en el exón 2 (codones 12,13) de KRAS (en torno al 40 % de los pacientes) y menos frecuentemente, y de forma excluyente, en los exones 3 (codones 59,61) y 4 (codones 117,146) de KRAS. En cuanto a NRAS, las mutaciones se han determinado en los exones 2 y 3 y en menor medida 4; además en estrecha relación con 10 % de los pacientes que tienen KRAS exón 2 no mutado. El valor de las mutaciones de KRAS y NRAS, como factor pronóstico o predictivo, se ha analizado en los pacientes con CCR tanto en la situación adyuvante como en la enfermedad avanzada. La incidencia de mutaciones de los genes KRAS y NRAS en el CCR se sitúa cercana al 50 %. Estudios recientes no indican valor pronóstico de mutaciones de KRAS/NRAS en los estadios II y III de CCR, mientras que en la enfermedad metastásica, mutaciones activadoras en los genes KRAS y NRAS se asocian con una respuesta deficiente a las terapias anti-EGFR en pacientes con CCRm (del Carmen et al. 2018).



En el tratamiento para pacientes con cáncer de colon metastásico se utilizan agentes activos de quimioterapia convencional (fluoropirimidinas, irinotecán y oxaliplatino). La terapia base más utilizada consiste en la quimioterapia de doble agente con FOLFOX, XELOX o FOLFIRI sin diferencias significativas entre ninguno de los regímenes (Abrams et al. 2014). Los fármacos necesarios para estos esquemas de tratamiento actualmente se encuentran disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Dentro de las últimas dos décadas, se ha planteado que la adición de tratamientos enfocados en dianas biológicas a los regímenes citotóxicos, podrían presentar mejores resultados de eficacia; sin embargo, todavía existe un debate con respecto a la resistencia a estos esquemas (Sforza et al. 2016).

En el contexto de la solicitud de los médicos especialistas, este documento evalúa la eficacia y seguridad de cetuximab añadido a quimioterapia con esquema FOLFOX (ácido folínico [leucovorina], fluoracilo y oxaliplatino) en pacientes adultos con cáncer de colon

metastásico e irreseccable, tumor primario de localización izquierda y genes KRAS/NRAS no mutados, sin tratamiento previo.



C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: CETUXIMAB

El fármaco cetuximab (Erbix® - Merck Peruana S.A) es un anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico recombinante producido en una línea celular de mamíferos (Sp2/0). Se une al EGFR e inhibe competitivamente la unión entre el factor de crecimiento epidérmico y otros ligandos. La unión de cetuximab al EGFR resulta en la inhibición del crecimiento celular y la inducción de apoptosis (Fornasier, Francescon, and Baldo 2018).



Cetuximab fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA) en febrero y junio del 2004, respectivamente. Su uso está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con CCRm y genes KRAS/NRAS no mutados, añadido a la quimioterapia basada en ácido folínico, fluorouracilo y oxiplatino (FOLFOX) (U.S. Food and Drug Administration 2019; European Medicines Agency 2019).

Cetuximab se administra por vía intravenosa, una hora antes del inicio de la quimioterapia. La dosis inicial es de 400 mg/m² de superficie corporal; y las siguientes dosis serán de 250 mg/m² de superficie corporal, cada una, con una frecuencia semanal. La vida media de eliminación es de aproximadamente 112 horas (Fornasier, Francescon, and Baldo 2018).

De acuerdo a la información en etiqueta, este producto biológico es usualmente bien tolerado como monoterapia y sus EA están relacionados al bloqueo del EGFR y a su administración, incluyendo reacciones cutáneas, hipomagnesemia, mucositis y EA relacionados a la infusión (U.S. Food and Drug Administration 2019; European Medicines Agency 2019). Sin embargo, en combinación con la quimioterapia, la incidencia de tales EA se incrementa y se añade una mayor incidencia acumulada de neutropenia, diarrea, náuseas y vómitos. Particularmente, la combinación con quimioterapia basada en platino (FOLFOX), puede incrementar la frecuencia de neutropenia severa (Fornasier, Francescon, and Baldo 2018).

En Perú, la autorización para la comercialización del fármaco cetuximab se encuentra vigente para dos presentaciones, de acuerdo al portal web de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), conforme a los siguientes detalles:

Tabla 1. Registros Sanitarios vigentes del Producto Farmacéutico Cetuximab

Registro Sanitario (RS)	Nombre	Forma Farmacéutica	Titular	Fecha de vencimiento de RS
BE00609	Erbitux® 100 mg/20ml	Solución inyectable para infusión	Merck peruana S.A.	23 de abril de 2019
BE00466	Erbitux 100 mg/20ml	Solución para inyección	Merck peruana S.A.	Vigencia prorrogada
BE01099	Erbitux® 500 mg/100ml	Solución inyectable para infusión	Merck peruana S.A.	24 de octubre de 2023

Fuente: Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos de DIGEMID (DIGEMID - MINSA 2019b). Disponible en <http://www.digemid.minsa.gob.pe>. Fecha de consulta: 20 de febrero de 2019.

De acuerdo con DIGEMID, a través de su observatorio de precios, el precio de un vial de cetuximab (100 mg/20 ml) asciende a S/ 1 108.00 en el sector público (DIGEMID - MINSA 2019a).

De acuerdo con el esquema habitual, para una persona con superficie corporal de 1.72m² (correspondiente a 1.65 m de estatura y 65 kg de masa corporal).

- La dosis inicial sería de 688 mg (400 mg/ m²), para la cual se requerirían siete viales con un costo de S/ 7 756.00.
- Cada dosis semanal siguiente sería de 430 mg (250 mg/ m²) y se requerirían cinco viales, con un costo de S/ 5 540.00 para cada dosis.

En base a esos datos el tratamiento con cetuximab tendría un costo de S/ 146 256 a los seis meses y un costo anual de S/ 290 296.00 por paciente, únicamente en la adquisición del producto biológico.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de cetuximab más FOLFOX en comparación con solo FOLFOX, en pacientes adultos con cáncer de colon metastásico e irresecable, tumor primario de localización izquierda y genes KRAS/NRAS no mutados, sin tratamiento previo.

La búsqueda se inició con la revisión de la información sobre el uso del medicamento de acuerdo con entidades reguladoras como FDA, EMA, DIGEMID y la OMS. Se realizó tanto una búsqueda sistemática como una búsqueda manual en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud que elaboran guías de práctica clínica descritas a continuación *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* y *Scottish Medicines Consortium (SMC)*. Se empleó además un motor de búsqueda para las bases de datos de *National Library of Medicine (Pubmed)* y *Translating Research into Practice (TRIP Database)*. La búsqueda se enfocó inicialmente en guías de práctica clínica y revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis, identificándose términos en lenguaje simple, así como términos controlados relacionados a la población de interés, la intervención y el desenlace según la pregunta PICO especificada.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información empleada en responder la pregunta PICO, se utilizaron estrategias de búsqueda que incluyeron términos relacionados a la población de interés, la intervención, el comparador y los tipos de estudio priorizados. Se emplearon términos booleanos y términos generales de lenguaje libre. Con la estrategia de búsqueda diseñada para PubMed, se generaron alertas diarias vía correo electrónico con el objetivo de identificar estudios publicados luego del 23 de octubre de 2018.

Las estrategias de búsqueda junto con los resultados obtenidos se encuentran en las tablas del 1 al 3 del Material Suplementario.

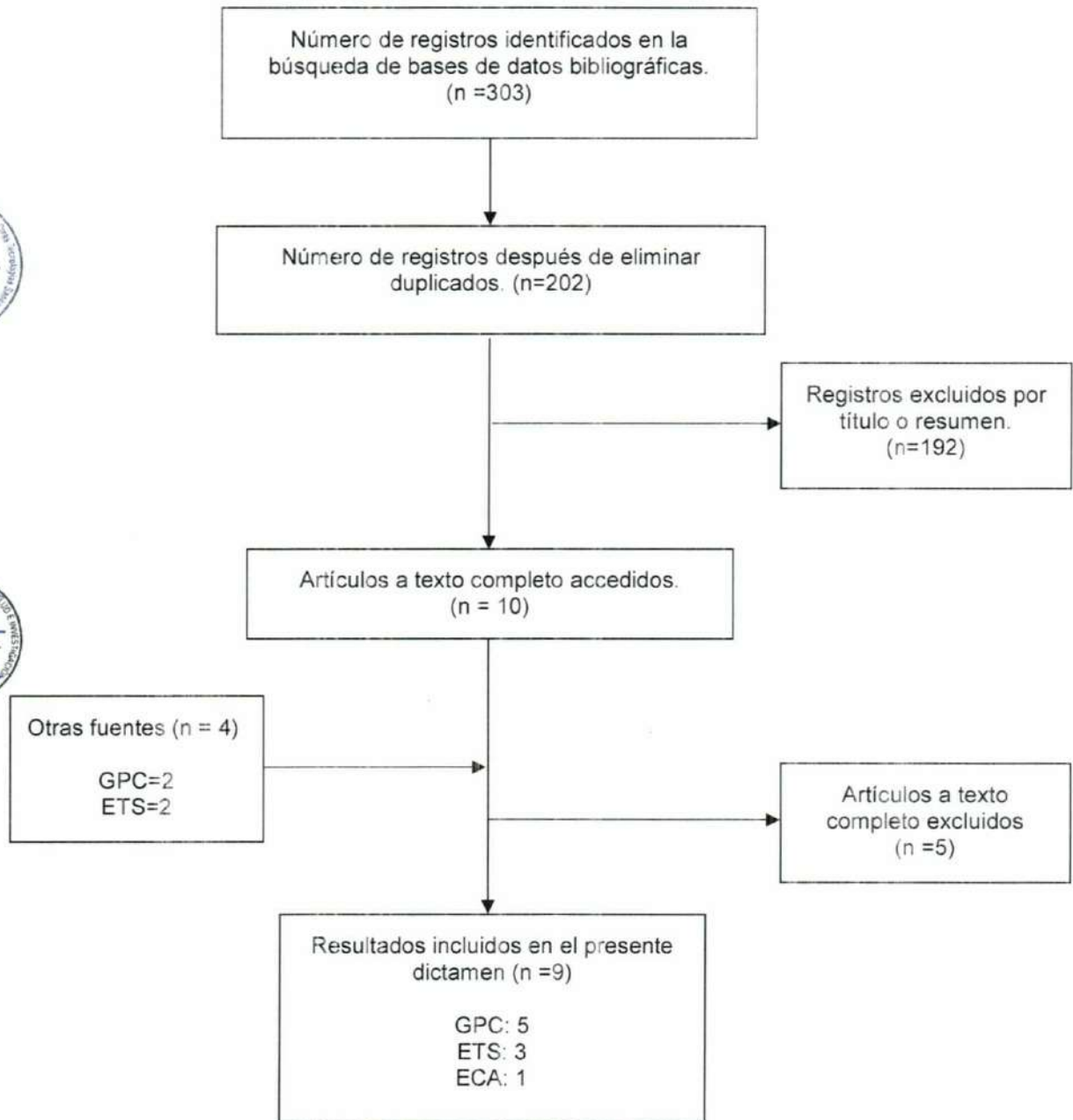
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

En la selección de los estudios se priorizaron las GPC, ETS, RS, MA y ECA de fase III de acuerdo con la pregunta PICO. Adicionalmente se revisaron los ensayos clínicos dentro de las revisiones sistemáticas o metaanálisis encontrados en el marco de la pregunta PICO como una fuente adicional de información y corroboración de los ensayos clínicos incluidos en el presente trabajo.



IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujo de selección de bibliografía encontrada



A. SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE BÚSQUEDA

En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS, MA y ECA fase III).

Guías de práctica clínica

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) - "*Colorectal cancer: diagnosis and management. Clinical guideline [CG131] Revised 2018*" (NICE 2011).
- Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) - "*Guidelines 2016 for treatment of colorectal cancer*" (Watanabe et al. 2018).
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) - "*Diagnosis and management of colorectal cancer: A national clinical guideline 126*" Revised August 2016 (SIGN 2011).
- European Society for Medical Oncology (ESMO) - "*ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer*" (E. Van Cutsem et al. 2016).
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) - "*Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer Version 4.2018 – October 19, 2018*" (NCCN 2018).

Evaluación de tecnologías sanitarias

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- National Institute for Health and Excellence Care (NICE) - "*Cetuximab and panitumumab for previously untreated metastatic colorectal cancer*" (NICE 2017).
- National Institute for Health Research (NIHR) - "*The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cetuximab (review of technology appraisal no. 176) for previously untreated metastatic colorectal cancer: a systematic review and economic evaluation*" (Huxley et al. 2017).

- Scottish Medicines Consortium (SMC) - "Cetuximab, 100mg/20mL and 500mg/100mL solution for infusion (Erbitux®)" (SMC 2015).



Ensayos clínicos

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Qin, et al., 2018 - "Efficacy and Tolerability of First-Line Cetuximab Plus Leucovorin, Fluorouracil, and Oxaliplatin (FOLFOX-4) Versus FOLFOX-4 in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Open-Label, Randomized, Phase III TAILOR Trial" (Qin et al. 2018)



Publicaciones no incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Sunakawa, et al., 2017 - "Prognostic impact of primary tumor location on clinical outcomes of metastatic colorectal cancer treated with cetuximab plus oxaliplatin-based chemotherapy: a subgroup analysis of the JACCRO CC-05/06 trials" (Sunakawa et al. 2017). Este estudio corresponde a un análisis *post hoc* de subgrupos de los ECA JACCRO CC-05/06. Los resultados de la publicación no proporcionan información para contestar la pregunta PICO, puesto que su objetivo no es evaluar la eficacia de cetuximab con FOLFOX vs FOLFOX en la población de interés.
- Venook, et al., 2017 - "Effect of first-line chemotherapy combined with cetuximab or bevacizumab on overall survival in patients with KRAS wild-type advanced or metastatic colorectal cancer: A randomized clinical trial" (Venook, Niedzwiecki, Lenz, Innocenti, Fruth, et al. 2017). Se trata de un ECA de fase III NCT00265850 que evaluó el uso de FOLFOX o FOLFIRI con o sin bevacizumab o cetuximab en pacientes con CCRm y genes KRAS no mutados. Sin embargo, este estudio no formó parte de la evidencia evaluada en el presente dictamen por no tener un diseño que permita responder a la pregunta PICO planteada. También se excluyeron dos análisis *post hoc* de este estudio, los cuales fueron presentados en formato de resumen en reuniones de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) (Venook et al. 2016; Venook, Niedzwiecki, Lenz, Innocenti, Mahoney, et al. 2017).
- Brulé, et al., 2015 - "Location of colon cancer (right-sided versus left-sided) as a prognostic factor and a predictor of benefit from cetuximab in NCIC CO.17" (Brulé et al. 2015). Este estudio se trata de un análisis *post hoc* del ECA fase III NCIC CO.17 (Derek J. Jonker et al. 2007). La población objetivo de este estudio no se ajusta a



las especificaciones de la pregunta PICO porque evaluaba pacientes con CCRm refractario a tratamientos previos.

- Bokemeyer, et al., 2009 - "*Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer*" (Bokemeyer et al. 2009). Se trata del estudio OPUS, NCT00125034, un ECA de fase II que evaluó el uso de FOLFOX con o sin cetuximab como tratamiento de primera línea en pacientes con CCRm e irreseccable. El estudio fue excluido dado que su población incluyó tanto pacientes con genes KRAS/NRAS mutados como no mutados. También se excluyeron tres análisis *post hoc* de este estudio (Bokemeyer et al. 2011; Bokemeyer et al. 2015; Bokemeyer et al. 2014).
- Maughan, et al., 2011 - "*Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomized phase 3MRC COIN trial*" (Maughan et al. 2011). Se trata del estudio COIN, NCT00182715, un ECA de fase III excluido del presente dictamen debido a que su diseño no fue apropiado para establecer conclusiones con respecto al uso de FOLFOX con o sin cetuximab como tratamiento de primera línea en la población de pacientes con genes KRAS/NRAS no mutados. Específicamente este estudio comparó el uso de cetuximab con o sin la quimioterapia basada en oxaliplatino y fluoropirimidina (capecitabina o fluorocilo + leucovorina), por lo que el uso de cetuximab más FOLFOX (oxaliplatino y fluorocilo + leucovorina) tuvo un carácter exploratorio.

Ensayos clínicos en curso o no publicados registrados en clinicaltrials.gov

No se encontraron ensayos clínicos en curso o no publicados en la página web www.clinicaltrials.gov que respondan directamente a la pregunta PICO de interés.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) - "*Colorectal cancer: diagnosis and management: Clinical guideline [CG131]*" Revised 2018 (NICE 2011)

La presente GPC fue llevada a cabo por un equipo de investigación, que realizan recomendaciones con grados variables de fuerza. Dentro de su evaluación, reportan haber tomado en cuenta parámetros del balance de las consecuencias deseables e indeseables.

Su metodología incluyó una búsqueda sistemática de evidencia actualizada por parte de un equipo designado por NICE, y su financiación estuvo a cargo del sistema de salud del Reino Unido.

En su apartado 1.3 esta GPC hace recomendaciones acerca del tratamiento para pacientes con CCRm genes KRAS/NRAS no mutados. Dentro del texto completo de la GPC, no se hace referencia a la localización del tumor primario como un condicionante de modificación de estos esquemas. Al respecto de la quimioterapia, esta GPC recomienda ofrecer esquemas como FOLFOX (ácido folínico, fluoracilo y oxaliplatino), FOLFIRI (ácido folínico, fluoracilo e irinotecan) y XELOX (capecitabina y oxaliplatino), como alternativas de tratamiento de primera línea, con una adecuada relación riesgo-beneficio y costo-efectividad para el sistema de salud del Reino Unido.

Al respecto de los tratamientos con fármacos de origen biológico, la guía, si bien no brinda recomendaciones, hace referencia a un documento de ETS acerca de cetuximab como tratamiento de primera línea en el CCRm (NICE 2017), el cual se incluye en el apartado correspondiente del presente dictamen.

En resumen, la GPC del NICE no formula recomendaciones explícitas sobre el uso de cetuximab añadido a quimioterapia con FOLFOX en la población de interés de la pregunta PICO. Sin embargo, la ETS citada opta por recomendar el uso de cetuximab más FOLFOX en pacientes con CCRm e irresecable y genes KRAS/NRAS no mutados, no tratados previamente, independientemente de la localización del tumor primario. Por lo que su uso se encuentra autorizado en el sistema de salud del Reino Unido. Por otro lado, debe recalcar que el uso de FOLFOX sin añadir cetuximab también se encuentra recomendado por el NICE para la misma población.

Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) - "Guidelines 2016 for treatment of colorectal cancer" (Watanabe et al. 2018)

La GPC de la JSCCR fue realizada por un panel de expertos, quienes recopilaron información acerca de preguntas clínicas específicas. La calidad de evidencia se evaluó utilizando el sistema GRADE (Evaluación de Clasificación, Desarrollo y Evaluación de Recomendaciones). La solidez de las recomendaciones y la calidad de la evidencia se evaluaron en una reunión de consenso. Además, no hay referencia a una evaluación externa de las conclusiones aportadas en esta GPC. La elaboración de este documento fue financiada por el JSCCR. No se recibió apoyo financiero de ninguna otra organización o corporación. La publicación detalla que parte de los participantes declararon conflictos de interés con la compañía fabricante.



Si bien ninguna pregunta clínica de la guía aborda nuestra pregunta PICO, en su apartado 5.2 sobre la quimioterapia para el CCR irresecable, la guía indica el uso de cetuximab en combinación con FOLFOX como tratamiento de primera línea en pacientes con CCRm y un estado basal adecuado para la terapia intensiva. Además, menciona que el uso de cetuximab está condicionado a la presencia de genes KRAS/NRAS no mutados. Esta recomendación se basó en el ensayo clínico de fase II OPUS, excluido del presente dictamen por no evaluar el uso de FOLFOX con o sin cetuximab únicamente en pacientes con genes KRAS/NRAS no mutados; sin embargo, en el estudio este subgrupo fue explorado como un criterio de selección predictivo (Bokemeyer et al. 2009).



La GPC refiere que el objetivo del tratamiento en el estadio metastásico es prolongar la supervivencia de los pacientes y que, en este contexto, si los pacientes no son candidatos a recibir cetuximab, el paciente puede recibir quimioterapia con solo FOLFOX. Por otro lado, en el documento, no se brindan indicaciones específicas de tratamiento de acuerdo a la localización del tumor primario.


De este modo, esta GPC realiza una recomendación sobre el uso de cetuximab añadido a quimioterapia con FOLFOX en pacientes con CCRm irresecable y genes KRAS/NRAS no mutados, sin considerar a la localización del tumor primario como un factor determinante de mayor o menor respuesta. Una limitación importante para esta recomendación es que no se disponga de la valoración de la calidad de evidencia y la fuerza del consenso para elaborar esta recomendación.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) - "Diagnosis and management of colorectal cancer: A national clinical guideline 126". Revised August 2016 (SIGN 2011)

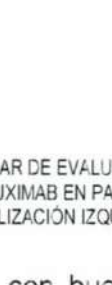


La GPC indica que las recomendaciones de SIGN son desarrolladas por grupos multidisciplinares de clínicos que utilizan una metodología estándar basada en una revisión sistemática de la evidencia. La GPC incluye niveles de recomendación estratificados en base a consenso y al nivel de evidencia. Los miembros de SIGN hacen declaraciones anuales de interés; sin embargo, los detalles de estos no se encuentran publicados. El borrador estuvo disponible en el sitio web de SIGN durante un mes para permitir que todas las partes interesadas realicen comentarios antes de su publicación oficial. Además, también fue revisada en forma de borrador por expertos independientes. Los fondos para la evaluación de esta GPC estuvieron a cargo de *Healthcare Improvement Scotland*.


En su apartado 10.2.3, la GPC hace recomendaciones acerca del tratamiento quimioterápico de primera línea para pacientes con CCRm; indica que todos los pacientes con CCRm deberían ser considerados para el uso de quimioterapia combinada; y que el tratamiento combinado con esquemas como FOLFOX, CAPEOX o FOLFIRI son las mejores



opciones en pacientes con buen estado funcional (Grado de recomendación: A). Esta recomendación se basó en tres revisiones sistemáticas con metaanálisis que evaluaron regímenes de quimioterapia versus la mejor terapia de soporte (D J Jonker, Maroun, and Kocha 2000; Simmonds 2000) o versus otros regímenes de terapia sistémica (Golfinopoulos et al. 2007) en pacientes con CCRm, no incluidas en el presente dictamen por no responder a la pregunta PICO en cuestión. Clasifican esta recomendación con un grado A definido como una calidad de evidencia proveniente de MA de alta calidad, RS de ECA o ECA con muy bajo riesgo de sesgo y que demuestra la consistencia general de los resultados.




En su apartado 10.2.5, la GPC hace referencia al uso de medicamentos de origen biológico en el tratamiento del CCRm. Con respecto a cetuximab indican que debería ser considerado en combinación con FOLFOX o FOLFIRI, como primera línea de tratamiento en casos con genes KRAS/NRAS no mutados (grado de recomendación: B), la cual se realizó en base a los resultados del ensayo clínico de fase III COIN (Maughan et al. 2011), que fue excluido del presente dictamen debido a que su diseño no fue apropiado para establecer conclusiones con respecto FOLFOX con o sin cetuximab en la población de pacientes con genes KRAS/NRAS no mutados. Además, en base a los hallazgos de este estudio no es posible realizar un análisis apropiado de la localización del tumor primario, debido a que la información presentada categoriza esta variable en los grupos "colon" y "recto". Los elaboradores de la guía clasifican esta recomendación con un grado B, definido como evidencia procedente de ECA con un alto riesgo de sesgo o de revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de casos y controles o estudios de cohortes.




Así, al igual que la GPC de la JSCCR, la GPC de la SIGN recomienda el uso de cetuximab añadido a quimioterapia con FOLFOX como tratamiento de primera línea en pacientes con CCRm e irresecable y genes KRAS/NRAS no mutados, independientemente de la localización del tumor primario. Sin embargo, es importante destacar, que la SIGN también realiza una recomendación del uso de la quimioterapia combinada con FOLFOX para la misma población, con una mayor fuerza de recomendación que la indicada para cetuximab y basado en evidencia de más alta calidad metodológica.

European Society for Medical Oncology (ESMO) - "ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer" (E. Van Cutsem et al. 2016)


Esta guía utilizó una metodología de consenso luego de reuniones de expertos de diversas disciplinas diagnósticas y terapéuticas. Las recomendaciones de esta guía fueron establecidas en base a la opinión de expertos. No se describe la metodología empleada para la determinación del consenso. Tampoco describe si la guía fue sometida a revisión externa previa a su publicación. La publicación indica que los fondos para la elaboración de



esta guía fueron proporcionados en su totalidad por la *European Society for Medical Oncology*. Varios de los expertos evaluadores declararon conflictos de interés con la compañía fabricante de cetuximab, que incluían honorarios profesionales, consultorías, asesorías, recepción de fondos para investigación, representación a través de presentaciones orales y lecturas en simposios.



Dentro de la subsección "Terapia anti-EGFR, *Recommendation 18: first-line systemic therapy combinations according to targeted agent used*", recomienda el uso de la quimioterapia con FOLFOX asociada con los anticuerpos EGFR (que incluye cetuximab) como tratamiento de primera línea en pacientes con CCRm (nivel de evidencia I, grado de recomendación A). La valoración de la calidad de la evidencia indica que procede de al menos un ensayo controlado aleatorio grande de buena calidad metodológica (con bajo potencial de sesgo), y su recomendación indica que existe una fuerte evidencia de eficacia con un beneficio clínico sustancial, muy recomendable. Dentro del texto de la recomendación no se hace mención de la presencia de genes KRAS/NRAS no mutados como condicionante del uso de cetuximab. Sin embargo, en el documento se menciona que el uso de cetuximab está limitado a aquellos pacientes cuyos tumores no albergan una mutación RAS, y que su uso en combinación con FOLFOX incrementa la actividad de esta última, haciendo referencia a los resultados del estudio OPUS (Bokemeyer et al. 2009) y dos análisis *post hoc* del mismo (Bokemeyer et al. 2011; Bokemeyer et al. 2015), así como también a los hallazgos del estudio COIN (Maughan et al. 2011), todos los cuales fueron excluidos del presente dictamen por las razones previamente descritas. Por otro lado, en la guía no se hace referencia a la localización del tumor primario como un condicionante de modificación de estos esquemas.



La guía menciona que antes del uso de cetuximab debe evaluarse las contraindicaciones debido a compromiso de la función de órganos o la capacidad funcional. Debido a que la adición de cetuximab no está exenta de efectos adversos.

Por otro lado, en la sección "*Opciones de terapia sistémica en la primera línea de tratamiento*", menciona que la quimioterapia de primera línea más utilizada para el tratamiento de pacientes con CCRm comprende una fluoropirimidina (como fluoracilo), utilizado en varias combinaciones. Al respecto refiere que la quimioterapia con FOLFOX proporciona los mejores riesgos relativos y tiempos de supervivencia libre de progresión (SLP) y, parcialmente, de SG, en comparación al uso de solo una fluoropirimidina (fluoracilo) (de Gramont et al. 2000) (nivel de evidencia I, grado de recomendación B). Al igual que la recomendación de cetuximab, la recomendación del uso de FOLFOX se basó en evidencia de alta calidad metodológica, mientras que difirió en el grado de la recomendación, ya que los elaboradores de la guía, de manera consensuada, consideraron que esta intervención presenta evidencia sólida o moderada de eficacia, con un beneficio clínico limitado, pero que generalmente se recomienda. Con ello, reincidieron en que las opciones con

quimioterapia para el tratamiento de primera línea de pacientes con CCRm típicamente (para la mayoría de los pacientes) incluyen a la quimioterapia con FOLFOX.



De este modo, la guía de ESMO realiza una recomendación sobre el uso de cetuximab añadido a quimioterapia con FOLFOX como tratamiento de primera línea en pacientes con CCRm e irresecable y genes KRAS/NRAS no mutados, independientemente de la localización del tumor primario, basada en evidencia clasificada como de alta calidad. Además, como alternativa de tratamiento de primera línea para estos pacientes, recomienda el uso de la quimioterapia con FOLFOX, también en base a evidencia de alta calidad, pero con una fuerza de recomendación menor a la consensuada para cetuximab.




National Comprehensive Cancer Network (NCCN) - “Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer Version 4.2018 – October 19, 2018” (NCCN 2018)

Es una guía de práctica clínica para el tratamiento del cáncer de colon elaborado por la NCCN. La NCCN basa sus recomendaciones en la calidad de la evidencia científica y el consenso del panel de miembros elaborados de la guía, clasificándolas en cuatro categorías según su instrumento de graduación (1, 2A, 2B y 3). No se encontró información acerca de una revisión externa independiente previa a la publicación oficial de esta guía. Algunos de los miembros del panel de expertos declararon conflictos de interés, dado que han recibido honorarios por parte de la compañía fabricante de cetuximab.




En su apartado COL-6, acerca del tratamiento inicial de pacientes con cáncer de colon no resecable con metástasis sincrónicas a hígado y/o pulmón, hace una recomendación para el uso de FOLFOX con cetuximab, restringiendo el uso de este último únicamente a pacientes con genes KRAS/NRAS no mutados y tumor primario del colon izquierdo (delimitando el colon izquierdo desde la flexura esplénica al recto). Además, en su apartado COL-D 1/10, con respecto al tratamiento inicial en pacientes apropiados para una terapia intensiva, la NCCN recomienda el uso de FOLFOX con cetuximab para pacientes con cáncer de colon metastásico, genes KRAS/NRAS no mutados y tumor primario de localización izquierda. La GPC describe que la evidencia en la que se basan estas recomendaciones es de bajo nivel; sin embargo, hubo un consenso uniforme del equipo redactor en concluir que es una indicación apropiada (Categoría de evidencia y consenso 2A).


Cabe resaltar que, en los mismos apartados, la NCCN también recomienda el uso de FOLFOX sin cetuximab para el cáncer de colon metastásico, sin condicionar su uso a la presencia de genes KRAS/NRAS no mutados y tumores primarios de localización izquierda, siendo listado como la primera opción terapéutica en ambas secciones (Categoría de evidencia y consenso 2A).



La recomendación de uso de la quimioterapia FOLFOX se basa en un ensayo clínico de fase III que evaluó el uso de leucovorina, fluorouracilo con o sin oxaliplatino como tratamiento de primera línea en cáncer colorrectal avanzado (de Gramont et al. 2000). Los resultados del estudio llevaron a que los autores del artículo manifestaran un beneficio con FOLFOX en términos de SLP con una tolerabilidad aceptable, manteniendo la calidad de vida. Este estudio fue excluido del presente dictamen por no evaluar la pregunta PICO en cuestión.



Por su parte, la recomendación del uso de FOLFOX con cetuximab se basa un análisis *post hoc* del ECA NCT00265850, presentado en el ASCO *Annual Meeting* 2014; sin embargo, este estudio no fue incluido en el presente dictamen por tratarse de un resumen de congreso y no responder a la pregunta PICO en cuestión, ya que evaluó el uso de FOLFOX o FOLFIRI con o sin bevacizumab o cetuximab en pacientes con CCRm (Venook, Niedzwiecki, Lenz, Innocenti, Mahoney, et al. 2017).



Dentro de la discusión de la GPC, se menciona que la principal evidencia que describe el valor predictivo de la localización del tumor primario del cáncer de colon y la respuesta al tratamiento con bloqueadores del EGFR proviene de un segundo análisis *post hoc* del ECA NCT00265850, presentado en el ASCO *Annual Meeting* 2016, que fue excluido del presente dictamen por tratarse de un resumen de congreso y no responder a la pregunta PICO establecida (Venook et al. 2016). Asimismo, la NCCN menciona que la recomendación de cetuximab con FOLFOX como una opción de tratamiento inicial en pacientes con enfermedad metastásica y genes RAS no mutados, se respalda en el ensayo aleatorizado de fase III TAILOR (Qin et al. 2018) que, de acuerdo a lo reportado en la guía, mostró beneficios en la SLP (9.2 vs 7.4 meses; $p=0.004$), SG (20.7 vs 17.8 meses; $p=0.02$) y TRO (61.1 % vs 39.5 %; $p<0.001$) con cetuximab más FOLFOX en comparación con FOLFOX, en pacientes con CCRm y genes KRAS/NRAS no mutados. El estudio TAILOR forma parte de la evidencia evaluada en el presente dictamen y es descrito en la sección de ECA.

Con respecto a la información de relevancia para la pregunta PICO, la GPC de la NCCN recomienda el uso de FOLFOX con o sin cetuximab, como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de colon metastásico e irresecable, sin embargo, el uso de cetuximab está condicionado a la presencia de genes KRAS/NRAS no mutados y tumores primarios de localización izquierda. Las recomendaciones de uso de FOLFOX con cetuximab y solo FOLFOX tienen la misma categoría de recomendación, por lo que no existen preferencias entre un régimen u otro.

ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

National Institute for Health and Excellence Care (NICE) – “Cetuximab and panitumumab for previously untreated metastatic colorectal cancer” (NICE 2017)

En esta ETS, NICE hace una evaluación del uso de cetuximab sumado a quimioterapia, en el tratamiento del CCRm, sin tratamiento previo. El comité de evaluación consideró la evidencia de varias fuentes, incluidas las de la compañía fabricante, la de un grupo independiente que revisó la evidencia clínica; y la procedente de un modelo de rentabilidad.

El comité consideró como los comparadores más apropiados para cetuximab en el tratamiento de personas con CCRm y genes RAS de tipo no mutado a las combinaciones que incluyen oxaliplatino (por ejemplo, FOLFOX) e irinotecán (por ejemplo, FOLFIRI). Se mencionó que en Inglaterra hay dos programas de entrega diferentes para el tratamiento con FOLFOX (FOLFOX4 y FOLFOX6), siendo el FOLFOX6 el más usado en la práctica clínica de acuerdo al comité de expertos consultados.

El comité describió que la evaluación de cetuximab en pacientes con CCRm y genes RAS no mutados se basó en un análisis de subgrupos *post hoc*. Para el caso del comparador de interés para la pregunta PICO, la información se obtuvo del ECA OPUS (cetuximab más FOLFOX comparado con únicamente FOLFOX) (Bokemeyer et al. 2015). Los resultados mostraron que el uso de cetuximab con FOLFOX se asoció con un *hazard ratio* (HR) de SG de 0.94 (IC95 % 0.56 - 1.57) y un HR de SLP de 0.53 (IC95 % 0.27- 1.04) comparado con únicamente FOLFOX. El comité evaluador concluyó que el uso de cetuximab con FOLFOX incrementa la SLP y que además podría tener un efecto en la SG de pacientes con CCRm y genes RAS no mutados, haciendo notar que el estudio OPUS tuvo un número reducido de pacientes, lo que se reflejó en la amplitud del intervalo de confianza. Con respecto a la seguridad, mencionó que los EA más comunes asociadas con el uso de cetuximab son las reacciones cutáneas, de acuerdo a la monografía de las características del producto.

Como conclusión en la ETS se aprueba el uso de cetuximab sumado a quimioterapia con FOLFOX en pacientes con CCRm y genes KRAS/NRAS no mutados que no han recibido tratamiento previo. Esta conclusión se realizó luego de un descuento en el precio, denominado *patient access scheme*, negociado con *National Health Service* (NHS) England. Los términos financieros del acuerdo fueron confidenciales de acuerdo con ese documento. La ETS no incluye ningún comentario o postulado acerca de la localización del tumor primario como un factor que modifique el efecto del tratamiento con cetuximab añadido a FOLFOX.

De este modo, NICE opta por recomendar el uso de cetuximab añadido a FOLFOX en el tratamiento de pacientes adultos con CCRm, genes KRAS/NRAS no mutados y sin

tratamiento previo, independientemente de la localización del tumor primario. Sin embargo, se debe tener en cuenta que no es factible extrapolar las conclusiones basadas en acuerdos de precios ejecutados en sistemas de salud distintos a EsSalud.



National Institute for Health Research (NIHR) - “The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cetuximab (review of technology appraisal no. 176) for previously untreated metastatic colorectal cancer: a systematic review and economic evaluation” (Huxley et al. 2017)

La ETS de NIHR evaluó la eficacia y seguridad de cetuximab en el tratamiento de primera línea de pacientes con CCRm y genes RAS no mutados; además desarrolló un análisis de costo-efectividad. Este documento se basa en las ETS producidas por NICE. El informe completo fue utilizado por el Comité de Evaluación del NICE en sus deliberaciones.



Como parte de la evaluación, se llevó a cabo una RS que incluía estudios que compararon cetuximab añadido a la mejor terapia de soporte vs únicamente la mejor terapia de soporte. La “mejor terapia de soporte” involucró a esquemas de tratamiento de quimioterapia como FOLFOX y FOLFIRI, los cuales fueron considerados comparables por el panel de especialistas consultados.

Los estudios incluidos fueron: el estudio OPUS (Bokemeyer et al. 2009) junto con un expediente adicional que la compañía fabricante aportó de forma confidencial. Este estudio comparó cetuximab más FOLFOX vs FOLFOX en paciente con CCRm; los resultados en pacientes con genes RAS no mutados fueron evaluados en un análisis *post hoc* de subgrupos (Bokemeyer et al. 2015).



Con respecto a la SG, el análisis *post hoc* reportó que aquellos pacientes que recibieron cetuximab más FOLFOX tuvieron un promedio de SG de 19.8 meses (IC95 % 16.6 - 25.4) comparado con un promedio de SG de 17.8 meses (IC95 % 3.8 - 23.9 meses) en aquellos que recibieron únicamente FOLFOX (HR 0.94, IC95 % 0.56 -1.56).

Con respecto a la seguridad de cetuximab más FOLFOX comparado con únicamente FOLFOX, la incidencia acumulada de EA fue del 100 % en ambos grupos. Sin embargo, se informaron EA serios con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron cetuximab más FOLFOX (39.5 %) comparado con aquellos que recibieron únicamente FOLFOX (16.3 %). Los EA comúnmente informados incluían diarrea, leucopenia, neutropenia, parestesia, neuropatía sensorial periférica, erupción cutánea y reacción cutánea similar al acné.

El equipo evaluador del NIHR observó que la información proveniente de este análisis *post hoc* incluía datos que carecían de una asignación aleatoria adecuada, además de los

sesgos involucrados debido al diseño que no contempló el cegamiento para los pacientes, evaluadores o analistas. Además, describen incertidumbre en torno a los hallazgos, observando también que los datos no fueron reportados en su totalidad y que la aplicabilidad de los mismos sería inadecuada.

En la evaluación económica, considerando el caso base para pacientes con genes RAS no mutados, la razón de costo-efectividad incremental (ICER) para cetuximab más FOLFOX en comparación con FOLFOX fue de £104,205 año de vida ganado ajustado por calidad (AVAC). La RCEI fue sensible a la duración del tratamiento, la supervivencia sin progresión, la supervivencia general (solo pacientes resecaados) y las tasas de resección. De este modo, el NIHR refiere que sus estimados de costo-efectividad sugieren un valor económico desfavorable cuando se juzgan por los criterios de costo-efectividad utilizados actualmente en el Reino Unido.

Al evaluar la información aportada, la ETS del NIHR no realiza ningún comentario acerca de la localización del tumor primario como un factor que modifique la eficacia del uso de cetuximab más FOLFOX en el tratamiento de primera línea de pacientes con CCRm y genes KRAS/NRAS no mutados.

De esta manera, el NIHR concluye que, aunque el uso de cetuximab en combinación con FOLFOX, comparado con el uso de FOLFOX, parece ser clínicamente beneficioso en los pacientes con genes RAS no mutados, la intervención no resulta ser costo-efectiva dentro del sistema de salud del Reino Unido. Esto significa que los supuestos beneficios proporcionados por esta intervención no justifican el alto costo asociado con el uso del medicamento, incluso en países de ingresos altos como el Reino Unido.

Scottish Medicines Consortium (SMC) - "Cetuximab, 100mg/20mL and 500mg/100mL solution for infusion (Erbitux®)" (2014) (SMC 2015)

El comité evaluador del SMC aprobó el uso de cetuximab como terapia de primera línea, en combinación con quimioterapia (FOLFOX o FOLFIRI), para pacientes con CCRm y genes RAS no mutados, que no han recibido tratamiento previo.

El comité refiere que la evidencia que sustenta sus conclusiones en relación al uso de cetuximab con FOLFOX, proviene de un análisis *post hoc* del estudio OPUS (Bokemeyer et al. 2014). El comité deja nota que su aprobación consideró un descuento (*patient access scheme*) presentado por la compañía fabricante, que fue evaluado como aceptable para su implementación en el NHS Scotland. Bajo este acuerdo, se ofreció un descuento en el precio de base del medicamento. SMC indica que la compañía fabricante solicitó la confidencialidad del monto de descuento.




Los resultados de eficacia del análisis *post hoc* del estudio OPUS para pacientes con CCRm y genes RAS no mutados en función de la SG muestran que aquellos pacientes que recibieron cetuximab más FOLFOX (n=38) tuvieron un promedio de SG de 19.8 meses (IC95 % 16.6 - 25.4) mientras que, aquellos pacientes que recibieron únicamente FOLFOX (n=49), tuvieron un promedio de SG de 17.8 meses (IC95 % 3.8 - 23.9 meses), lo que resulta en un HR de 0.94 (IC95 % 0.56 -1.56, p=0.80). Estos resultados fueron obtenidos a través de un test estratificado de Cochran–Mantel–Haenszel (CMH), sin el ajuste del valor de *p* para múltiples comparaciones.

Con respecto a los datos de seguridad, la ETS de SMC menciona que en la población general del estudio OPUS (Bokemeyer et al. 2009), aquellos pacientes que recibieron tratamiento con cetuximab más FOLFOX desarrollaron una mayor proporción de EA de grados 3 o 4 (76 % [129/170] en comparación con aquellos pacientes que recibieron únicamente FOLFOX (70 % [117/168]). Refiere además que en el grupo de cetuximab más FOLFOX, cetuximab se discontinuó en el 23 % (39/169) de los pacientes, la quimioterapia se suspendió en el 30 % (51/169), y ambos se discontinuaron en el 9.5 % (16/169) de los pacientes, como consecuencia de los EA. La quimioterapia se discontinuó en el 25 % (42/168) de los pacientes en el grupo que recibió únicamente FOLFOX debido a EA. Las reacciones cutáneas ocurrieron en el 18 % (30/170) de los pacientes tratados con cetuximab más FOLFOX y en el 0.6 % (1/168) de los pacientes tratados únicamente con FOLFOX.

En el subgrupo de pacientes con genes RAS no mutados, los EA de grado 3 o 4 ocurrieron en el 78 % (28/36) de los pacientes en que recibieron de cetuximab más FOLFOX y en el 63 % (29/46) de los pacientes que recibieron únicamente FOLFOX. Los EA serios ocurrieron en el 42 % (15/36) de los pacientes en el grupo de cetuximab más FOLFOX y el 15 % (7/46) de pacientes en el grupo que recibió únicamente FOLFOX.


Dentro del documento de ETS de SMC no se incluyó ningún comentario respecto de la localización del tumor primario como un factor de consideración específica sobre el efecto del tratamiento con cetuximab añadido a FOLFOX en pacientes con CCRm, tumor primario de localización izquierda y genes RAS no mutados, sin tratamiento previo.

En síntesis, la evidencia procedente de un análisis *post hoc* del estudio OPUS no permite afirmar que añadir cetuximab al tratamiento de quimioterapia con FOLFOX mejore la SG de los pacientes con CCRm e irresecable y genes KRAS/NRAS no mutados. Con respecto a la seguridad, la combinación de cetuximab con FOLFOX estuvo asociada con una mayor proporción de EA totales y serios, y discontinuación del régimen asignado debido a EA.




En ese sentido si bien el SMC opta por aprobar el uso de cetuximab añadido a la quimioterapia con FOLFOX en pacientes con CCRm, genes RAS no mutados y sin tratamiento previo, independientemente de la localización del tumor primario, su recomendación no valoró únicamente la efectividad clínica del esquema propuesto, sino que estuvo condicionada a un descuento sobre el precio de cetuximab, que al ser de carácter confidencial, solo crea incertidumbre respecto al efecto que produjo el valor económico en la toma de decisión, dentro del contexto escoces. Por lo previamente mencionado, sus recomendaciones no pueden ser extrapoladas al contexto de EsSalud.

iii. ENSAYOS CLÍNICOS



Qin, et al., 2018 - "Efficacy and Tolerability of First-Line Cetuximab Plus Leucovorin, Fluorouracil, and Oxaliplatin (FOLFOX-4) Versus FOLFOX-4 in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Open-Label, Randomized, Phase III TAILOR Trial" ClinicalTrials.gov identifier: NCT01228734 (Qin et al. 2018)

Este es un ECA fase III, multicéntrico y de etiqueta abierta que evaluó el uso cetuximab más FOLFOX-4 comparado con únicamente FOLFOX-4, para el tratamiento de primera línea de pacientes con CCRm y genes RAS no mutados. Los pacientes fueron asignados 1:1 para recibir cetuximab más FOLFOX-4 o FOLFOX4 a través de un bloque de aleatorización no estratificado. Este estudio inició en setiembre 2010 y el cierre del análisis principal fue en enero 2016. El tamaño de muestra fue calculado en 247 eventos para el desenlace primario, con un poder estadístico de 80 % y un error aceptable de 5 %.



Inicialmente fueron incluidos pacientes con CCRm no resecable, con tumores KRAS (exón 2 no mutado), posteriormente este criterio cambió a un estudio extendido de genes RAS (exones 2 – 4 KRAS/NRAS no mutados). Adicionalmente, como criterios de inclusión definieron un estado funcional 0 o 1 de acuerdo con los criterios del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), función hematológica adecuada y ciudadanía china. Sus criterios excluían a pacientes con quimioterapia previa, radioterapia y/o cirugía dentro de los tres meses previos, tratamiento previo con terapia anti EGFR, otros tratamientos antineoplásicos concomitantes, metástasis cerebral o leptomeningea, infección por VIH o virus de hepatitis B/C.

El desenlace de interés principal de este estudio fue el tiempo de SLIP, evaluado según los criterios RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) versión 1, y definido como el tiempo desde la asignación de tratamiento hasta la enfermedad progresiva, confirmada radiológicamente, o la muerte por cualquier causa dentro de los 90 días posteriores a la

última evaluación del tumor, o la asignación aleatoria. Los desenlaces de interés secundarios incluyeron SG, tasa de respuesta objetiva, seguridad y tolerabilidad.

Los esquemas de tratamiento fueron planeados para continuar hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable, y fueron los siguientes:

- FOLFOX-4: Oxaliplatino (85 mg/m²) fue administrado en el día 1 de cada ciclo de tratamiento de 2 semanas; ácido folínico (200 mg/m²) y 5-FU (bolo de 400 mg/m² y luego a infusión continua de 22 horas de 600 mg/m²) fueron administrados en los días 1 y 2.
- Cetuximab más FOLFOX-4: el fármaco cetuximab fue administrado a dosis de 400 mg/m² el día 1 y posteriormente a una dosis de 250 mg/m²/semana.

El estudio permitió el uso de terapias subsecuentes después de la progresión.

El análisis de subgrupos por localización del tumor primario, consistió en un diseño *post hoc* exploratorio. Cuando el tumor primario se originó en el ángulo esplénico, colon descendente, colon sigmoideos o recto fue clasificado como localización izquierda. Los tumores originados en el apéndice, ciego, colon ascendente o ángulo esplénico fueron clasificados como de localización derecha. Los tumores del colon transversal se valoraron en dos análisis separados, clasificándolos como de localización derecha o excluyéndolos. Este análisis fue posterior a la aleatorización.

Resultados

El estudio seleccionó 397 pacientes de un total de 1425 pacientes inicialmente tamizados, en base a criterios de valoración de las mutaciones de genes KRAS/RAS. De los 397 pacientes aleatorizados a los tratamientos del estudio (población de intención a tratar [ITT]), 393 fueron tratados (población de ITT modificada): 193 fueron asignados a cetuximab más FOLFOX-4 y 200 fueron asignados a FOLFOX-4. Los resultados de seguridad fueron evaluados en 393 pacientes: un paciente asignado al azar al brazo de FOLFOX-4, recibió cetuximab más FOLFOX-4; este paciente se incluyó en el grupo de cetuximab más FOLFOX-4 para el análisis de seguridad.

De acuerdo a lo reportado por los autores, las características basales de los pacientes en ambos grupos (población de ITT modificada) estuvieron balanceadas. La mediana de seguimiento en pacientes con tumores RAS no mutados fue de 44.4 y 48.7 meses en los grupos de cetuximab más FOLFOX-4 y FOLFOX-4, respectivamente.

Además, la mediana de duración del tratamiento con cetuximab en el grupo de cetuximab más FOLFOX-4 fue de 32.0 semanas (rango de 1 a 209 semanas), mientras que la mediana

de duración del tratamiento con oxaliplatina fue de 25.8 semanas (rango de 2 a 128 semanas) en el grupo de cetuximab con FOLFOX-4 y de 21 semanas (rango de 2 a 64 semanas) en el grupo que recibió únicamente FOLFOX-4.

A continuación, se presentan los resultados de eficacia reportados en el estudio para el subgrupo de pacientes con tumor primario de localización izquierda (n=308). Los resultados de seguridad se reportan en la población de seguridad del estudio (n=393).

Sobrevida global

Pacientes con tumor primario de localización izquierda

En su análisis exploratorio, 146 recibieron cetuximab más FOLFOX-4 y 162 recibieron FOLFOX-4. Al respecto, es importante mencionar que la localización del tumor no se consideró para una aleatorización estratificada, lo que podría llevar al desbalance de las características basales entre ambos grupos de tratamiento.

En este subgrupo de pacientes, la SG fue mayor en el grupo que recibió cetuximab más FOLFOX-4, HR de 0.69 (IC95 % 0.53 – 0.90; $p=0.006$), mediana de sobrevida: cetuximab más FOLFOX-4 fue de 22.0 meses vs FOLFOX-4 solo de 18.7 meses.

Se debe tener en cuenta que, de acuerdo a lo referido por los autores, la ubicación del tumor no mostró tener un efecto predictivo sobre ninguno de los desenlaces de eficacia evaluados en el estudio (valor de p de la interacción = 0.0839 para la SG, ajustado por tratamiento, sexo, tratamiento adyuvante previo y estado BRAF).

Seguridad

El EA más común de grado 3 o 4 para ambos grupos de tratamiento fue la neutropenia, ocurriendo en el 61.9 % (120/194) de los pacientes tratados con cetuximab más FOLFOX-4 y en el 43.2 % (86/199) de los tratados con FOLFOX-4 (riesgo relativo [RR] 1.43; IC95 % 1.18 – 1.74, $p=0.0002$)¹. Las reacciones cutáneas de grado 3 o 4 ocurrieron en el 25.8 % (50/194) y el 0 % (0/199), respectivamente. Además, la hipocalemia de grado 3 o 4 ocurrió en el 10.3 % (20/194) y el 4 % (8/199), respectivamente (RR 2.56; IC95 % 1.16 – 5.68, $p=0.0154$)¹. No se reporta la tasa de EA totales.

La incidencia de EA serios fue de 19.1 % (37/194) en el grupo de pacientes que recibieron cetuximab más FOLFOX-4 comparada con 13.1 % (26/199) en el grupo de pacientes tratados únicamente con FOLFOX-4, estimándose un RR de 1.46 (IC95 % 0.92 – 2.31, $p=0.1047$)¹. En el grupo de pacientes que recibió cetuximab más FOLFOX-4, el 16 % (31/194) de los pacientes discontinuaron cetuximab como resultado de un EA. La

¹ Cálculo realizado por el equipo evaluador de IETSI.

discontinuación de la quimioterapia debido a EA ocurrió en el 39.2 % (76/194) de los pacientes tratados con cetuximab más FOLFOX-4 y el 27.1 % (54/199) de los tratados con FOLFOX-4 (RR 1.44; IC95 % 1.08 – 1.92, $p=0.0112$)². Por otro lado, se informaron sobre 8 muertes asociadas a EA en el grupo tratado con cetuximab más FOLFOX-4 y 5 muertes en el grupo que recibió únicamente FOLFOX-4 (RR 1.64; IC95 % 0.55 – 4.93, $p=0.3719$)².

Adicionalmente, se extrajo la información de la seguridad del estudio TAILOR reportada en el sitio web *Clinicaltrials.gov*, actualizada con fecha 19 de febrero del 2019, y evaluada con un periodo de tiempo desde la línea de base hasta las 333 semanas. En esta fuente se reporta que la tasa de EA serios es de 42/194 (21.65 %) en el grupo tratado con cetuximab más FOLFOX-4 y 27/199 (13.57 %) en el grupo tratado únicamente con FOLFOX-4 (RR 1.60; IC95 % 1.03 – 2.48, $p=0.0353$)².

Análisis crítico


El estudio TAILOR fue incluido como parte de la evidencia del presente dictamen debido a que realizó un análisis en función de la población de interés, la intervención propuesta y el comparador incluido en la pregunta PICO. Además, evaluó dos de los tres desenlaces de interés del presente dictamen, SG y EA. El estudio no evaluó la calidad de vida de los pacientes en cuestión.

Con respecto a la validez externa de los resultados, cabe mencionar que la población del estudio TAILOR comprendió únicamente pacientes de ciudadanía china, lo que limita la extrapolación de sus hallazgos a otras poblaciones.


Con respecto a la validez interna de los hallazgos en la población de interés, se identificaron las siguientes limitaciones: 1) el diseño de etiqueta abierta, mediante el cual los investigadores y los pacientes tenían conocimiento del tratamiento asignado, lo que incrementa el riesgo de sesgo de detección (por parte del investigador) y/o desempeño (por parte del paciente) y que puede afectar los hallazgos del estudio; 2) el uso de un análisis *post hoc* exploratorio para evaluar el subgrupo de pacientes de interés, que no es más que la evaluación de un subgrupo que no estaba previamente definido en el protocolo del estudio, por lo que sus resultados no son válidos para demostrar o refutar la superioridad de una intervención sobre otra, sino que son útiles para generar hipótesis que deberían comprobarse en ensayos adecuadamente diseñados.

Los análisis de subgrupos no preespecificados, a su vez, aumentan las probabilidades de detectar diferencias estadísticamente significativas cuando en realidad no las hay, esto debido a errores aleatorios que resultan de las múltiples comparaciones llevadas a cabo en

² Cálculo realizado por el equipo evaluador de IETSI.




el estudio, sin el debido ajuste de la significancia estadística. Además, dado que la aleatorización de los tratamientos asignados no contempló la estratificación por el subgrupo de pacientes con tumores primarios de localización izquierda, no es posible suponer una similitud entre las características basales de ambos grupos de tratamiento, lo que podría conllevar al reporte de resultados erróneos debido a diversos factores de confusión.



Por otro lado, en base a la información reportada en el estudio, no fue posible interpretar los resultados de SG, ya que no se reportaron los riesgos absolutos o tasas de SG con cada tratamiento. Del mismo modo, no fue posible corroborar si el análisis de SG cumplía con los supuestos de riesgos proporcionales requerido para llevar a cabo este tipo de análisis (no se mostraron las curvas de Kaplan-Meier para el subgrupo de tumores primarios de localización izquierda). Sumado a ello, se tiene que, la prueba de interacción estadística no mostró que la presencia de tumores primarios de localización izquierda modifique el efecto de cetuximab más FOLFOX-4 en comparación con FOLFOX-4 sobre la SG.


Por lo previamente mencionado, existe una incertidumbre en el beneficio obtenido con cetuximab más FOLFOX-4 en comparación con FOLFOX-4 en la SG de los pacientes con cáncer de colon metastásico e irresecable, tumor primario de localización izquierda y genes KRAS/NRAS no mutados, sin tratamiento previo.

Además, existe preocupación en la seguridad del uso de cetuximab más FOLFOX-4, ya que los resultados del estudio muestran un riesgo incrementado de EA serios, severos y discontinuación debido a EA. Estos resultados son consistentes con los datos de seguridad en el estudio OPUS (ensayo clínico de fase II).




En ese sentido, en base a la evidencia precedente del estudio TAILOR no es posible identificar un beneficio neto atribuido al uso de cetuximab más FOLFOX-4 en nuestra población de interés.

V. DISCUSIÓN




La evidencia reciente de estudios retrospectivos (análisis *post hoc*) sugiere que la ubicación del tumor primario en pacientes con CCRm se correlacionaría con resultados diferenciales en la respuesta al tratamiento con los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (anti-EGFR). Al respecto, se ha planteado la hipótesis de que la ruta del EGFR no se activaría de forma comparable en los tumores del lado izquierdo frente a los tumores del lado derecho, y que existiría un fenotipo sensible al anti-EGFR más frecuente en los tumores del lado izquierdo (Tejpar et al. 2016).




En ese sentido, y en respuesta a una solicitud de uso de cetuximab en EsSalud, el presente dictamen tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de cetuximab asociado a quimioterapia con FOLFOX vs solo FOLFOX, como tratamiento de primera línea en pacientes con diagnóstico de cáncer de colon metastásico e irresecable, genes KRAS/NRAS no mutados y tumor primario de localización izquierda.


Luego de una búsqueda sistemática de literatura se incluyeron cinco GPC publicadas o actualizadas en los últimos 5 años (NICE 2011; Watanabe et al. 2018; SIGN 2011; E. Van Cutsem et al. 2016; NCCN 2018); tres ETS (NICE 2017; Huxley et al. 2017; SMC 2015); y un ECA que responde a la pregunta PICO planteada en el presente dictamen (Qin et al. 2018). La información aportada por estos documentos se valoró en función de los desenlaces de interés para la pregunta PICO.




Las GPC consultadas estuvieron dirigidas a dar recomendaciones para el tratamiento del CCRm, incluyendo los esquemas de quimioterapia y uso de medicamentos de origen biológico que bloquean el EGFR. Cuatro de las cinco guías evaluadas brindaron recomendaciones sobre el uso de cetuximab más FOLFOX en pacientes con CCRm e irresecable y genes KRAS/NRAS no mutados, no tratados previamente, independientemente de la localización del tumor primario (NICE 2011; Watanabe et al. 2018; SIGN 2011; E. Van Cutsem et al. 2016); sin embargo, la guía de la NCCN limitó su uso a la presencia de tumores primarios de localización izquierda (NCCN 2018). Esto último basado en un análisis *post hoc* del ECA NCT00265850, excluido del presente dictamen por tratarse de un resumen de congreso, y el ensayo aleatorizado de fase III TAILOR (Qin et al. 2018), que forma parte de la evidencia evaluada en el presente dictamen. Por otro lado, se debe tener en cuenta que cuatro de las cinco guías evaluadas también recomendaron el esquema FOLFOX sin la adición de cetuximab como una alternativa de tratamiento para nuestra población de interés, con un nivel de evidencia o categoría de recomendación similar o superior que la valorada para cetuximab más FOLFOX.



Las únicas dos agencias de ETS tornadoras de decisiones para la financiación de medicamentos en el Reino Unido, el NICE y el SMC, optan por recomendar el uso de cetuximab añadido a FOLFOX en el tratamiento de pacientes adultos con cCCRM, genes KRAS/NRAS no mutados y sin tratamiento previo, independientemente de la localización del tumor primario, condicionado a un descuento sobre el precio pactado de manera confidencial con el fabricante del medicamento. La evidencia utilizada como sustento para dichas recomendaciones procedió de diversos análisis *post hoc* del estudio OPUS, un ECA de fase II que evaluó el uso de FOLFOX con o sin cetuximab como tratamiento de primera línea en pacientes con CCRm e irreseccable. Los resultados reportados para el subgrupo de pacientes con genes RAS no mutados, mostraron la ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre cetuximab más FOLFOX y solo FOLFOX, en la SG y la SLP, sumado a una alta tasa de EA serios y discontinuación del régimen asignado debido a EA con el uso de cetuximab añadido a la quimioterapia con FOLFOX. En ese sentido, y teniendo en cuenta que la recomendación del uso cetuximab estuvo sujeta a un descuento sobre el precio del medicamento pactado de manera confidencial, no es posible determinar el efecto que tuvo el valor económico sobre el valor clínico en la decisión de aprobación de uso de cetuximab en los contextos de salud del Reino Unido. Por lo tanto, no es posible extrapolar dichas recomendaciones al contexto de EsSalud.



Por su parte, el NIHR, organización que aporta información al NICE, basada en la evidencia procedente de un análisis *post hoc* del estudio OPUS, concluye que cetuximab con FOLFOX podría ser beneficioso en los pacientes adultos con CCRm, genes KRAS/NRAS no mutados y sin tratamiento previo, independientemente de la localización del tumor primario, pero que los costos de cetuximab no justifican los beneficios aportados por el medicamento.



El estudio TAILOR (Qin et al. 2018) es un ECA de fase III, multicéntrico y de etiqueta abierta, que evaluó el uso cetuximab más FOLFOX-4 comparado con solo FOLFOX-4, para el tratamiento de primera línea en pacientes adultos con CCRm e irreseccable y genes KRAS/NRAS no mutados. Como parte de un análisis *post hoc* exploratorio, el estudio muestra resultados de SG en el subgrupo de pacientes con tumores primarios de localización izquierda. En este subgrupo de pacientes, que conforman la población de la pregunta PICO, se reportan diferencias estadísticamente significativas en la SG a favor del uso de cetuximab más FOLFOX-4 (n=146) en comparación con el uso de solo FOLFOX-4 (n=162). Sin embargo, la prueba de interacción estadística, no identificó la presencia de tumores primarios de localización izquierda como una variable que modifique el efecto de cetuximab más FOLFOX en la población general del estudio; por lo que, el reporte de resultados según la ubicación del tumor primario solo tuvo un carácter exploratorio y no debería considerarse como evidencia concluyente para la evaluación de la eficacia de la tecnología de interés.

Además, cabe mencionar que la localización del tumor no fue una variable considerada en la aleatorización para asignar los tratamientos en el estudio, por lo que, las diferencias estadísticas podrían ser el resultado de un desbalance en las características basales entre ambos grupos de tratamiento que podrían estar sesgando los hallazgos. Asimismo, es importante resaltar que los análisis de subgrupos no preespecificados aumentan la probabilidad de detectar diferencias estadísticamente significativas cuando en realidad no las hay, esto debido a errores aleatorios que surgen de las múltiples comparaciones exploratorias. Asimismo, se debe dejar en claro que, los análisis *post hoc*, solo son útiles para generar hipótesis que deben ser evaluadas en futuros ECA correctamente diseñados.



Otras limitaciones que afectaron la validez del estudio TAILOR fueron las siguientes: i) el evaluar solo pacientes de ciudadanía china, lo que limita la extrapolación de sus hallazgos a otras poblaciones; y ii) el diseño de etiqueta abierta, lo que incrementa el riesgo de sesgo de detección (por parte del investigador) y/o desempeño (por parte del paciente) y que puede afectar los hallazgos del estudio.



Con respecto a la evaluación de la seguridad, en concordancia con lo reportado en el estudio preliminar de fase II (el estudio OPUS), el estudio TAILOR de fase III, reportó una mayor incidencia de EA serios y EA de grado 3 o superior, y una mayor discontinuación de la quimioterapia debido a EA con cetuximab más FOLFOX comparado con solo FOLFOX. En ese sentido, existe una gran preocupación en lo que respecta la seguridad de cetuximab añadido a FOLFOX lo que, sumado a la incertidumbre sobre el beneficio clínico que aporta este régimen, no permite identificar una ganancia neta en el balance riesgo beneficio con el uso de cetuximab más FOLFOX en comparación con solo FOLFOX, en la población de interés de la pregunta PICO.



Por otro lado, es importante mencionar que, en el contexto de EsSalud, la aprobación de uso de cetuximab supondría un incremento en los costos anuales de aproximadamente S/ 290,296.00 por paciente (considerando solo la adquisición del medicamento), inversión que sería injustificable dada la incertidumbre en relación al beneficio neto ganado con el uso de este medicamento.

Con respecto a la importancia de la localización del tumor primario en el tratamiento del CCRm, es importante mencionar que esta continúa siendo una hipótesis que requiere de estudios confirmatorios posteriores. El sustento para la diferenciación de la respuesta en base a la localización, radica en las diferentes características atribuidas a cada lado. Se ha reportado que los tumores primarios de localización izquierda tienen una mayor incidencia, predominan más en hombres y en personas jóvenes, y están relacionados con un diagnóstico más temprano y con tumores más pequeños, en comparación con los tumores primarios de localización derecha. Su división también se basa en su origen embriológico;




mientras que la parte derecha se origina en el intestino medio, la parte izquierda se deriva del intestino posterior (Boeckx et al. 2018).

Una reciente revisión sistemática de estudios que evaluaron el valor predictivo de la localización del tumor primario en el CCRm, encontró que todos los estudios fueron análisis de subgrupos, no planificados, de ECA, con limitaciones propias del diseño *post hoc*. Tal y como se describió para el estudio TAILOR, los ensayos identificados en la revisión no llevaron a cabo una aleatorización estratificada de acuerdo a la ubicación del tumor primario, lo que aumenta el riesgo de que los resultados sean consecuencia de la selección de una población con características desbalanceadas, que pueden haber influido en los resultados. Además, la definición de la lateralidad difirió en varios estudios, e incluso en algunos de ellos, el recto fue considerado como un tercer grupo. Estas diferencias en la definición también pudieron introducir sesgos en el análisis. Sumado a ello, se tiene que, en todos los estudios, el subgrupo de pacientes con tumores de localización derecha tuvo un pequeño tamaño de muestra, lo que pudo ser la causa de la ausencia del efecto del tratamiento debido a un bajo poder estadístico. En la revisión también se indica que, en la práctica clínica en ciertos casos es difícil identificar la ubicación del tumor primario, especialmente cuando no hay una escisión del tumor (Boeckx et al. 2018). Lo previamente mencionado, ha llevado a que el rol predictivo de la ubicación del tumor primario aún no se haya descrito en la mayoría de GPC actualizadas e identificadas en el presente dictamen, como la guía de la ESMO (E. Van Cutsem et al. 2016) y la guía de la JSCCR (Watanabe et al. 2018).

En ese sentido, en nuestra discusión se desea recalcar que el valor predictivo de la localización de tumor en el CCRm es un tema que aún se encuentra en investigación. Se requieren de estudios de naturaleza prospectiva y con diseños adecuados que permitan determinar la utilidad de la lateralidad de colon en la respuesta al tratamiento. Asimismo, aún se desconocen los mecanismos moleculares que estarían asociados a una diferencia en la respuesta al tratamiento (Boeckx et al. 2018). Así, en base a la evidencia disponible, aún no se pueden extraer conclusiones definitivas para asumir que el tumor primario con localización izquierda prediga una mejor SG o calidad de vida en los pacientes con CCRm tratados con cetuximab.

En consecuencia, siendo que el valor predictivo de la localización del tumor primario en el CCRm es una presunción que debe ser corroborada en estudios futuros, y que la evidencia procedente del análisis *post hoc* del estudio TAILOR identificado en la presente evaluación no permite sustentar de manera sólida un beneficio adicional con el uso de cetuximab en el subgrupo de pacientes con tumor primario de localización izquierda, el IETSI no encuentra argumentos técnicos para aprobar el uso de cetuximab en la población de interés.

VI. CONCLUSIONES

- 
- El presente documento tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de cetuximab más FOLFOX vs solo FOLFOX, en pacientes adultos con cáncer de colon metastásico e irresecable, tumor primario de localización izquierda y genes KRAS/NRAS no mutados, sin tratamiento previo.
 - Nuestra revisión de la evidencia disponible hasta marzo del 2019, permitió identificar al estudio TAILOR, como la principal fuente de información para la evaluación de los efectos de cetuximab más FOLFOX en la población de interés.
 - El estudio TAILOR es un ECA de fase III, multicéntrico y de etiqueta abierta, que evaluó el uso cetuximab más FOLFOX-4 comparado con solo FOLFOX-4, para el tratamiento de primera línea en pacientes adultos con CCRm e irresecable y genes KRAS/NRAS no mutados. Como parte de un análisis *post hoc* exploratorio, el estudio evaluó la SG en el subgrupo de pacientes con tumores primarios de localización izquierda, que es nuestra población de interés.
 - En este subgrupo de pacientes, se reportan diferencias estadísticamente significativas en la SG a favor del uso de cetuximab más FOLFOX-4 en comparación con el uso de solo FOLFOX-4. Sin embargo, la prueba de interacción estadística, no identificó a la presencia de tumores primarios de localización izquierda como una variable que modifique el efecto de cetuximab más FOLFOX en la población general del estudio; por lo que el reporte de resultados según la ubicación del tumor primario solo tuvo un carácter exploratorio y no debería considerarse como evidencia concluyente en la evaluación de la eficacia de la tecnología de interés.
 - Asimismo, es importante resaltar que los análisis de subgrupos no preespecificados aumentan la probabilidad de detectar diferencias estadísticamente significativas cuando en realidad no las hay, esto debido a errores aleatorios que surgen de las múltiples comparaciones exploratorias. En ese sentido, se debe dejar en claro que, los análisis de subgrupos *post hoc*, solo son útiles para generar hipótesis que deben ser evaluadas en futuros ECA correctamente diseñados.
 - Otras limitaciones que afectaron la validez del estudio TAILOR fueron las siguientes:
 - i) el evaluar solo pacientes de ciudadanía china, lo que limita la extrapolación de sus hallazgos a otras poblaciones; y ii) el diseño fue de etiqueta abierta, lo que incrementa el riesgo de sesgo de detección (por parte del investigador) y/o desempeño (por parte del paciente) y que puede afectar los hallazgos del estudio.
- 
- 



– Con respecto a la evaluación de la seguridad, el estudio TAILOR reportó una mayor incidencia de EA serios y EA de grado 3 o superior, y una mayor discontinuación de la quimioterapia debido a EA con cetuximab más FOLFOX comparado con solo FOLFOX. En ese sentido, existe una gran preocupación en lo que respecta la seguridad de cetuximab añadido a FOLFOX lo que, sumado a la incertidumbre sobre el beneficio clínico que aporta este régimen, no permite identificar una ganancia neta en el balance riesgo beneficio con el uso de cetuximab más FOLFOX en comparación con solo FOLFOX, en la población de interés de la pregunta PICO.

– Durante la elaboración de este dictamen preliminar, no se encontró evidencia sobre la calidad de vida de los pacientes que recibieron cetuximab asociado a FOLFOX como tratamiento de primera línea en la población de interés.



– Cabe mencionar que cetuximab es una tecnología sanitaria de alto costo, cuya implementación supondría un incremento en los costos anuales de aproximadamente S/. 290,296.00 por paciente (considerando solo la adquisición del medicamento), la cual, en base a la incertidumbre en relación al beneficio neto ganado con esta tecnología, no es posible sustentar técnicamente como una inversión costo-oportuna para un sistema de salud público, como es el caso de EsSalud.

– Por lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso de cetuximab añadido a FOLFOX como tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de colon metastásico e irresecable, tumor primario de localización izquierda y genes KRAS/NRAS no mutados.






VII. RECOMENDACIONES

En la mayoría de guías internacionales de práctica clínica consultadas, que fueron publicadas o actualizadas en los últimos 5 años (NICE 2011, última revisión 2018; SIGN 2011, última revisión 2016; ESMO 2016; NCCN 2018), el esquema de quimioterapia con FOLFOX solo (ácido folínico [leucovorina], fluorouracilo y oxaliplatino) sigue siendo recomendado como tratamiento de primera línea en pacientes adultos con cáncer de colon metastásico e irresecable, independientemente de la presencia de genes KRAS/NRAS no mutados y tumores primarios de localización izquierda. Estos medicamentos se encuentran disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.




VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



Abrams, Thomas A., Gary Meyer, Deborah Schrag, Jeffrey A. Meyerhardt, Julie Moloney, and Charles S. Fuchs. 2014. "Chemotherapy Usage Patterns in a US-Wide Cohort of Patients with Metastatic Colorectal Cancer." *Journal of the National Cancer Institute* 106 (2): djt371. doi:10.1093/jnci/djt371.


Boeckx, Nele, Katleen Janssens, Guy Van Camp, Marika Rasschaert, Konstantinos Papadimitriou, Marc Peeters, and Ken Op de Beeck. 2018. "The Predictive Value of Primary Tumor Location in Patients with Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review." *Crit Rev Oncol Hematol*. 121. Elsevier Ireland Ltd: 1–10. doi:10.1016/j.critrevonc.2017.11.003.



Bokemeyer, C., I. Bondarenko, J. T. Hartmann, F. de Braud, G. Schuch, A. Zubel, I. Celik, M. Schlichting, and P. Koralewski. 2011. "Efficacy according to Biomarker Status of Cetuximab plus FOLFOX-4 as First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: The OPUS Study." *Annals of Oncology* 22 (7): 1535–46. doi:10.1093/annonc/mdq632.

Bokemeyer, C., Igor Bondarenko, Anatoly Makhson, Joerg T. Hartmann, Jorge Aparicio, Filippo De Braud, Serban Donea, et al. 2009. "Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin with and without Cetuximab in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer." *Journal of Clinical Oncology* 27 (5): 663–71. doi:10.1200/JCO.2008.20.8397.

Bokemeyer, C., C.H. Köhne, F. Ciardiello, H.J. Lenz, V. Heinemann, U. Klinkhardt, F. Beier, K. Duecker, J.H. van Krieken, and S. Tejpar. 2015. "FOLFOX4 plus Cetuximab Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer." *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 51 (10): 1243–52. doi:10.1016/j.ejca.2015.04.007.



Bokemeyer, C., Claus-Henning Köhne, Fortunato Ciardiello, Heinz-Josef Lenz, Volker Heinemann, Ute Klinkhardt, Frank Beier, Klaus Duecker, and Sabine Tejpar. 2014. "Treatment Outcome according to Tumor Mutation Status in OPUS RAS Study Patients with Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) Randomized to FOLFOX4 With/without Cetuximab." *Journal of Clinical Oncology* 32 (15): (suppl; abstr 3505). doi:10.1200/jco.2014.32.15.

Bray, Freddie, Jacques Ferlay, Isabelle Soerjomataram, Rebecca L Siegel, Lindsey A Torre, and Ahmedin Jemal. 2018. "Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries." *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 68 (6): 394–424. doi:10.3322/caac.21492.

Brulé, S. Y., D. J. Jonker, C. S. Karapetis, C. J. O'Callaghan, M. J. Moore, R. Wong, N. C. Tebbutt, et al. 2015. "Location of Colon Cancer (Right-Sided versus Left-Sided) as a Prognostic Factor and a Predictor of Benefit from Cetuximab in NCIC CO.17." *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 51 (11): 1405–14. doi:10.1016/j.ejca.2015.03.015.

de Gramont, A., A. Figer, M. Seymour, M. Homerin, A. Hmissi, J. Cassidy, C. Boni, et al. 2000. "Leucovorin and Fluorouracil with or without Oxaliplatin as First-Line Treatment in Advanced Colorectal Cancer." *Journal of Clinical Oncology* 18 (16): 2938–47. doi:10.1200/JCO.2000.18.16.2938.

del Carmen, Sofía, José María Sayagués, Oscar Bengoechea, María Fernanda Anduaga,

Jose Antonio Alcazar, Ruth Gervas, Jacinto García, et al. 2018. "Spatio-Temporal Tumor Heterogeneity in Metastatic CRC Tumors: A Mutational-Based Approach." *Oncotarget* 9 (76): 34279–88. doi:10.18632/oncotarget.26081.

DIGEMID - MINSA. 2019a. "Observatorio de Productos Farmacéuticos." *DIGEMID Website*. <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>.

DIGEMID - MINSA. 2019b. "Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos." *DIGEMID Website*. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/indexperudis.ASP>.

E. Van Cutsem, A. Cervantes, R. Adam, A. Sobrero, J. H. Van Krieken, D. Aderka, E. Aranda Aguilar, et al. 2016. "ESMO Consensus Guidelines for the Management of Patients with Metastatic Colorectal Cancer." *Annals of Oncology* 27: 1386–1422.

European Medicines Agency. 2019. "Find Medicines." http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines_landing_page.jsp.

Ferlay, Jacques, Isabelle Soerjomataram, Rajesh Dikshit, Sultan Eser, Colin Mathers, Marise Rebelo, Donald Maxwell Parkin, David Forman, and Freddie Bray. 2015. "Cancer Incidence and Mortality Worldwide: Sources, Methods and Major Patterns in GLOBOCAN 2012." *International Journal of Cancer* 136 (5): E359-386. doi:10.1002/ijc.29210.

Fornasier, Giulia, Sara Francescon, and Paolo Baldo. 2018. "An Update of Efficacy and Safety of Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer: A Narrative Review." *Advances in Therapy*, September. doi:10.1007/s12325-018-0791-0.

Golfinopoulos, Vassilis, Georgia Salanti, Nicholas Pavlidis, and John PA Ioannidis. 2007. "Survival and Disease-Progression Benefits with Treatment Regimens for Advanced Colorectal Cancer: A Meta-Analysis." *Lancet Oncology* 8 (10): 898–911. doi:10.1016/S1470-2045(07)70281-4.

Huxley, Nicola, Louise Crathorne, Jo Varley-Campbell, Irina Tikhonova, Tristan Snowsill, Simon Briscoe, Jaime Peters, et al. 2017. "The Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness of Cetuximab (Review of Technology Appraisal No. 176) and Panitumumab (Partial Review of Technology Appraisal No. 240) for Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Economic Evaluation." *Health Technol Assess* 21 (38). NIHR Journals Library.

Jonker, D J, J A Maroun, and W Kocha. 2000. "Survival Benefit of Chemotherapy in Metastatic Colorectal Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials." *British Journal of Cancer* 82 (11): 1789–94. doi:10.1054/bjoc.1999.1254.

Jonker, Derek J., Chris J. O'Callaghan, Christos S. Karapetis, John R. Zalberg, Dongsheng Tu, Heather-Jane Au, Scott R. Berry, et al. 2007. "Cetuximab for the Treatment of Colorectal Cancer." *The New England Journal of Medicine* 357 (20): 2040–48. doi:10.1056/NEJMoa071834.

Maughan, Timothy S, Richard A Adams, Christopher G Smith, Angela M Meade, Matthew T Seymour, Richard H Wilson, Shelley Idziaszczyk, et al. 2011. "Addition of Cetuximab to Oxaliplatin-Based First-Line Combination Chemotherapy for Treatment of Advanced





Colorectal Cancer: Results of the Randomised Phase 3 MRC COIN Trial." *Lancet* 377 (June): 2103–14. doi:10.1016/S0140-6736(11)60613-2.

NCCN. 2018. "Colon Cancer NCCN Guidelines Version 4.2018 - October 19, 2018."

NICE. 2011. "Colorectal Cancer: Diagnosis and Management." nice.org.uk/guidance/cg131.

NICE. 2017. "Cetuximab and Panitumumab for Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer." nice.org.uk/guidance/ta439."

OMS. 2013. "Cancer in the Americas, Country Profiles 2013." www.paho.org.

PAHO. 2016. "Tamizaje de Cáncer Colorrectal En Las Américas." <https://www.paho.org/https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2016/Colorrectal-Cancer--Screening-Landscape--Spanish.pdf>.



Qin, Shukui, Jin Li, Liwei Wang, Jianming Xu, Ying Cheng, Yuxian Bai, Wei Li, et al. 2018. "Efficacy and Tolerability of First-Line Cetuximab Plus Leucovorin, Fluorouracil, and Oxaliplatin (FOLFOX-4) Versus FOLFOX-4 in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Open-Label, Randomized, Phase III TAILOR Trial." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 36 (30). doi:10.1200/JCO.2018.78.3183.

Sforza, Vincenzo, Erika Martinelli, Fortunato Ciardiello, Valentina Gambardella, Stefania Napolitano, Giulia Martini, Carminia della Corte, et al. 2016. "Mechanisms of Resistance to Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors in Metastatic Colorectal Cancer." *World Journal of Gastroenterology* 22 (28): 6345–61. doi:10.3748/wjg.v22.i28.6345.

SIGN. 2011. "SIGN 126 Diagnosis and Management of Colorectal Cancer. A National Clinical Guideline." Edinburgh, Scotland.

Simmonds, Peter. 2000. "Palliative Chemotherapy for Advanced Colorectal Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis." *BMJ* 321: 531–35.




SMC. 2015. "Cetuximab, 100mg/20mL and 500mg/100mL Solution for Infusion (Erbix). SMC No. (1012/14)." Glasgow.

Stintzing, Sebastian, Sabine Tejpar, Peter Gibbs, Lars Thiebach, and Heinz-Josef Lenz. 2017. "Understanding the Role of Primary Tumour Localisation in Colorectal Cancer Treatment and Outcomes." *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 84: 69–80. doi:10.1016/j.ejca.2017.07.016.

Sunakawa, Yu, Wataru Ichikawa, Akihito Tsuji, Tadamichi Denda, Yoshihiko Segawa, Yuji Negoro, Ken Shimada, et al. 2017. "Prognostic Impact of Primary Tumor Location on Clinical Outcomes of Metastatic Colorectal Cancer Treated With Cetuximab Plus Oxaliplatin-Based Chemotherapy: A Subgroup Analysis of the JACCRO CC-05/06 Trials." *Clinical Colorectal Cancer* 16 (3): e171–80. doi:10.1016/j.clcc.2016.09.010.


Tejpar, Sabine, Sebastian Stintzing, Fortunato Ciardiello, Josep Tabernero, Eric Van Cutsem, Frank Beier, Regina Esser, Heinz-Josef Lenz, and Volker Heinemann. 2016. "Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients With RAS Wild-



Type Metastatic Colorectal Cancer." *JAMA Oncology*, no. [Epub ahead of print]. doi:10.1001/jamaoncol.2016.3797.

U.S. Food and Drug Administration. 2019. "FDA Approved Drug Products." <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>.


Vatandoust, Sina, Timothy J. Price, and Christos S. Karapetis. 2015. "Colorectal Cancer: Metastases to a Single Organ." *World Journal of Gastroenterology* 21 (41): 11767–76. doi:10.3748/wjg.v21.i41.11767.



Venook, Alan P., Donna Niedzwiecki, Federico Innocenti, Briant Fruth, Claire Greene, Bert H. O'Neil, James Edward Shaw, et al. 2016. "Impact of Primary (1º) Tumor Location on Overall Survival (OS) and Progression-Free Survival (PFS) in Patients (Pts) with Metastatic Colorectal Cancer (mCRC): Analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance) [Abstract]." *Journal of Clinical Oncology* 34 (15_suppl): 3504–3504. doi:10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.3504.

Venook, Alan P., Donna Niedzwiecki, Heinz-Josef Lenz, Federico Innocenti, Briant Fruth, Jeffrey A. Meyerhardt, Deborah Schrag, et al. 2017. "Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial." *JAMA* 317 (23): 2392–2401. doi:10.1001/jama.2017.7105.

Venook, Alan P., Donna Niedzwiecki, Heinz-Josef Lenz, Federico Innocenti, Michelle R. Mahoney, Bert H. O'Neil, James Edward Shaw, et al. 2017. "CALGB/SWOG 80405: Phase III Trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with Bevacizumab (BV) or Cetuximab (CET) for Patients (Pts) with KRAS Wild-Type (Wt) Untreated Metastatic Adenocarcinoma of the Colon or R." *Journal of Clinical Oncology* 32 (15_suppl). doi:10.1200/jco.2014.32.15.



Watanabe, Toshiaki, Kei Muro, Yoichi Ajioka, Yojiro Hashiguchi, Yoshinori Ito, Yutaka Saito, Tetsuya Hamaguchi, et al. 2018. "Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) Guidelines 2016 for Treatment of Colorectal Cancer." *International Journal of Clinical Oncology* 23 (April): 1–34. doi:10.1007/s10147-015-0801-z.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en PubMed

Base de datos	Pubmed		Total	
	fecha: 23/10/2018			
Estrategia	#1	P	"Colonic Neoplasms"[Mesh] OR "left side colon cancer"[tiab] OR "left-sided or right-sided colon cancer" [tiab]	70828
	#2	I	cetuximab[mesh] OR cetuximab[tiab] OR Erbitux[tiab] OR "IMC C225"[tiab] OR "MAB C225"[tiab] OR C225[tiab]	6538
	#3	C	"Folfox protocol" [Supplementary Concept]	1548
	#4	O	"Survival Rate"[Mesh] OR "overall survival" [tiab]	262153
	#5		"Quality of Life"[Mesh]	167738
	#6		Controlled Clinical Trial[pt] OR Clinical Trial[pt] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random[ti] OR Controlled Trial[tiab] OR Control Trial[tiab]	865313
	#7		Systematic[sb] OR Systematic Review[tiab] OR MetaAnalysis[tiab] OR Meta-Analysi[tiab] OR Cochrane[tw] OR MEDLINE[tw] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]	423684
	#8		"Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline[ti] OR Guide Line[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation[ti]	275087
	#9		#1 AND #2	272
	#10		#1 AND #2 AND #3	39
	#11		#1 AND #2 AND #4	30
	#12		#1 AND #2 AND #5	2
	#13		#1 AND #2 AND #6	23
	#14		#1 AND #2 AND #7	10
	#15		#1 AND #2 AND #8	8

Tabla 2. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane		Total
	fecha: 23/10/2018		
Estrategia	#1	metastatic* OR advance* OR IV OR unresectable*	123515
	#2	cetuximab OR Erbitux	1526
	#3	FOLFOX OR FOLFOX-6 OR FOLFOX4 OR FOLFOX-7 OR FLOX	956
	#4	Colorectal Neoplasm* OR Neoplasm*, Colorectal OR Colorectal Tumor* OR colorectal cancer*	11744
	#5	first line OR naive OR first-line OR chemo-naive OR chemo naive	35597
	#6	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5	83

Tabla 3. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en TRIP Database

Base de datos	TRIP database		Total
	fecha: 23/10/2018		
Estrategia	#1	left sided colon cancer	2614
	#2	cetuximab OR Erbitux	2,449
	#3	#1 AND #2	212