



Subsecretaría de Salud Pública  
División de Planificación Sanitaria  
Departamento Evaluación de tecnologías Sanitarias  
y Salud Basada en Evidencia

# INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE

**Condición de Salud:** Cáncer Colorectal

**Tecnología Sanitaria Evaluada:** Bevacizumab, Cetuximab y Panitumumab.

Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo. Ley N° 20.850. “Ley Ricarte Soto”.

Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Cáncer Colorectal. Santiago, MINSAL 2018.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de disseminación y capacitación. Prohibida su venta.

Fecha 2ª Edición: 2018

# ÍNDICE

## Contenido

|  |    |
|--|----|
| CÁNCER COLORECTAL.....                                       | 4  |
| 1. INTRODUCCIÓN .....  | 4  |
| 2. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS .....                   | 5  |
| 3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA .....                        | 5  |
| 4. SOLICITUD .....   | 5  |
| 5. RESUMEN EJECUTIVO .....                                   | 6  |
| 6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD .....                        | 9  |
| Diagnóstico e identificación de subgrupos .....              | 9  |
| 7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES .....                            | 11 |
| 8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS .....                     | 12 |
| 9. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO .....                       | 14 |
| 10. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS.....            | 15 |
| Cetuximab 2ª línea.....                                      | 19 |
| Cetuximab 2ª línea.....                                      | 20 |
| Panitumumab 2ª línea .....                                   | 22 |
| Bevacizumab 2ª línea.....                                    | 25 |
| Bevacizumab 2ª línea.....                                    | 26 |
| Reacciones adversas con Cetuximab .....                      | 33 |
| Reacciones adversas con Panitumumab.....                     | 36 |
| 11. ANÁLISIS ECONÓMICO.....                                  | 39 |
| Precio Máximo Industrial.....                                | 43 |
| Impacto Presupuestario .....                                 | 44 |
| 12 IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES ..... | 46 |
| 13 REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES .....          | 49 |
| 14. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN.....                    | 53 |
| 15. CONCLUSIÓN .....   | 54 |
| 16. REFERENCIAS .....  | 55 |

# CÁNCER COLORECTAL

## 1. INTRODUCCIÓN

Se considerarán para su evaluación aquellas solicitudes realizadas conforme al Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con sistema de protección financiera, según lo establecido en los artículos 7° y 8° de la Ley N° 20.850. Estas solicitudes no son vinculantes para el Ministerio de Salud, debiendo, sin embargo, tomar especialmente en cuenta aquellas solicitudes y opiniones que hayan sido realizadas por sus comisiones técnicas asesoras y por las asociaciones de pacientes incluidas en el Registro de Asociaciones de Pacientes que crea la Ley 20.850.

De igual forma, para ser incorporadas en el proceso de evaluación científica de la evidencia, cada intervención debe cumplir con los criterios establecidos en el Artículo 6º del Reglamento mencionado, según lo indicado en el Numeral 9 del presente informe.

## **2. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS**

- Bevacizumab
- Cetuximab
- Panitumumab

## **3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA**

- Cáncer colorectal metastásico

## **4. SOLICITUD**

- Cetuximab para el tratamiento de primera línea del cáncer colorectal metastásico

Bevacizumab, cetuximab y panitumumab para el tratamiento del cáncer colorectal metastásico, en pacientes que hayan progresado después del tratamiento con quimioterapia

## 5. RESUMEN EJECUTIVO

El Cáncer Colorectal (CCR) es el tercer cáncer más común y el tercero como causa de muerte por cáncer en hombres y mujeres a nivel mundial (en Chile es el segundo). La etiología de este cáncer es multifactorial, contando con una predisposición genética, además de una serie de factores que aumentarían el riesgo.

Los síntomas más importantes del CCR son cambios en el hábito intestinal, sangrado rectal de corta duración (rectorragia) y sangre mezclada con las deposiciones (hematoquezia). En cuanto a la sobrevida, a 5 años el 90% de los pacientes en etapa temprana sobrevive, mientras que solo un 11% lo hace cuando el CCR es metastásico (CCRm).

El oncogén viral (RAS) es una familia de genes que se encuentra comúnmente mutado en pacientes con CCR. Por otro lado, la existencia de receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en este tipo de pacientes es frecuente en los CCR (aproximadamente un 70-75% de los casos), lo que es fundamental para los tratamientos que se unen a este receptor.

Este informe evalúa cetuximab para pacientes con CCR metastásico en primera línea, y bevacizumab, cetuximab y panitumumab para pacientes con CCR metastásico en segunda línea.

Esta condición de salud está cubierta por GES. Sin embargo, estos tratamientos no cuentan con cobertura financiera.

### **Eficacia de los tratamientos**

#### **Cetuximab 1ª línea**

Se identificaron 26 revisiones sistemáticas, las cuales incluían 8 ensayos controlados aleatorizados, que evaluaban los efectos de cetuximab al ser incorporado a la quimioterapia de primera línea, contra la utilización de quimioterapia sola, en pacientes con cáncer colorrectal avanzado irresecable sin mutación de RAS, sin tratamiento previo. De acuerdo a esta evidencia se observó que el uso de Cetuximab en 1º línea no disminuiría la mortalidad y aumentaría el riesgo de efectos adversos serios.

#### **Bevacizumab 2ª línea**

Se identificaron 14 revisiones sistemáticas, las cuales incluían 3 ensayos controlados aleatorizados, que evaluaban los efectos de Bevacizumab al ser incorporado a la quimioterapia de segunda línea, contra la utilización de quimioterapia sola, en pacientes con cáncer colorrectal avanzado irresecable sin mutación de RAS. De acuerdo a esta evidencia se observó que no se tiene certeza, si el uso de Bevacizumab en 2º línea pueda tener algún efecto en la mortalidad y no se tiene certeza si podría causar más o menos efectos adversos.

### Cetuximab 2ª línea

Se identificaron 4 revisiones sistemáticas, las cuales incluían 2 ensayos controlados aleatorizados, que evaluaban los efectos de cetuximab al ser incorporado a la quimioterapia de segunda línea, contra la utilización de quimioterapia sola, en pacientes con cáncer colorrectal avanzado irresecable sin mutación de RAS. De acuerdo a esta evidencia se observó que el uso de Cetuxima en 2º línea podría disminuir la mortalidad, pero la certeza de la evidencia es baja y podría aumentar los efectos adversos serios, pero con una certeza en la evidencia es baja.

### Panitumumab 2ª línea

Se identificaron 14 revisiones sistemáticas, las cuales incluían 1 ensayos controlados aleatorizados, que evaluaban los efectos de Panitumumab al ser incorporado a la quimioterapia de segunda línea, contra la utilización de quimioterapia sola, en pacientes con cáncer colorrectal avanzado irresecable sin mutación de RAS. De acuerdo a esta evidencia se observó que el uso de Panitumumab en 2º línea disminuiría la mortalidad y aumentaría el riesgo de eventos adversos serios.

### **Análisis Económico**

En el caso de cetuximab, las agencias internacionales muestran divergencias en sus decisiones de cobertura, ya que Inglaterra no recomienda su uso en primera línea, y Canadá sí. Además, Inglaterra condiciona la recomendación de cetuximab en segunda línea a la existencia de descuentos por parte de laboratorios. Por último, para panitumumab Inglaterra señala que es posible de recomendar en segunda línea si existen descuentos en cuanto al precio.

Se revisaron 5 evaluaciones económicas realizadas en Reino Unido, Canadá, Bélgica y Holanda que estudiaron el tratamiento de cetuximab en 2ª línea y panitumumab en 2ª línea para el tratamiento del CCRm.

En general, los estudios muestran un beneficio de bevacizumab, pero que es acompañado de un incremento sustancial de los costos. Por otro lado, algunos estudios se muestran favorables a la inclusión de cetuximab para el tratamiento de CCRm, mientras que panitumumab sería más costo-efectivo que cetuximab.

El impacto presupuestario que estos tratamientos tendrían en 2019 sería MM\$4276 (cetuximab en 2ª línea), y MM\$4.610 (panitumumab en 2ª línea).

### Implementación y efectos en las redes asistenciales

Se concluye que existe red de atención para dar respuesta a este problema de salud, pero con limitaciones en el apoyo diagnóstico. Se requiere apoyo financiero para compra de exámenes o instalación técnica, principalmente relacionada a la disponibilidad de marcadores tumorales para identificar el EGFR y la mutación RAS.

#### **Cuadro resumen cumplimiento etapas de evaluación**

| <b>Problema de Salud</b>  | <b>Tratamiento solicitado</b>       | <b>Favorable/ No favorable</b> | <b>Etapas en que se excluye</b> | <b>Observaciones</b>                             |
|---------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|--|
| <b>Cáncer Colorrectal</b> | Bevacizumab 2ª línea de tratamiento | No favorable                   | Eficacia                        | Tratamiento no muestra eficacia en segunda línea |
| <b>Cáncer Colorrectal</b> | Cetuximab 1ª línea de tratamiento   | No favorable                   | Eficacia                        | Tratamiento no muestra eficacia en primera línea |
| <b>Cáncer Colorrectal</b> | Cetuximab 2ª línea de tratamiento   | Favorable                      | No se excluye                   |  |
| <b>Cáncer Colorrectal</b> | Panitumumab 2ª línea de tratamiento | Favorable                      | No se excluye                   |  |

## 6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

El Cáncer Colorectal (CCR) es un tumor maligno que se origina dentro de las paredes del intestino grueso. Es el tercer cáncer más común y el tercero también como causa de muerte por cáncer en hombres, y mujeres en Estados Unidos en el 2010 (1). El CCR afecta principalmente regiones industrializadas, ocupando el tercer lugar en incidencia en hombres (10% del total de cánceres) y el segundo en mujeres (9,4% del total de cánceres) (2).

La mayoría de los CCR son esporádicos (90%), sin ningún antecedente familiar ni personal conocido. Sin embargo, existe una pequeña proporción de casos (15-20%) en los que existe un componente hereditario asociado, todavía no bien establecido. Pero la etiología del CCR es multifactorial y aparte de la predisposición genética, existen una serie de factores que aumentan el riesgo de su desarrollo, los cuales en su mayoría están relacionados con la alimentación, nutrición y actividad física (2).

En el Reino Unido, al año 2014, cerca de 34.000 personas han sido diagnosticadas con CCR. De ellas, el 25% poseen metástasis, y 53% poseen el tipo gen RAS no mutado. De acuerdo a lo anterior y según estimaciones definidas por la *National Institute for Health an Care Excellence* (NICE), unos 2.700 adultos con CCR metastásico (CCRm) del tipo gen RAS no mutado, serían candidatos al tratamiento con anticuerpos monoclonales, específicamente con cetuximab y panitumumab (3).

Se estima que Chile cuenta con una incidencia de 15,2 x 100.000 habitantes, entregando unos 2500 casos aproximados de cancer colorectal (4), con una distribución muy similar entre hombre y mujeres, se estima que el 70% de este tipo de cancer, se desarrolló sobre los 60 años y un 40% a los 75 años o más, de forma anual se estima que es la cuarta causa de muerte por cáncer en Chile, con una mortalidad de 7,1 x 100.000. (4-6)

### **Diagnóstico e identificación de subgrupos**

El diagnostico gold estándar para el cáncer colorectal, está dado por la colonoscopia y la confirmación por biopsia. Los síntomas, para realizar este tipo de exámenes en la población, son variados y pueden ser desde, modificación en los hábitos gastrointestinales de los pacientes, dolor abdominal o sangrado rectal. Considerando lo difuso de esta sintomatología, se recomienda confirmar cualquier sospecha con la colonoscopia.(7)

Una vez ya diagnosticado el cáncer colorectal, se debe establecer que tan diseminado está, tanto a nivel local como de extensión corporal. De esta forma, se puede discutir la terapia y pronosis del cáncer. La revisión y biopsia de los tumores es importante para marcar cualquier decisión. Luego de realizado el análisis histológico de estos tumores, se clasifica el cáncer acorde a su riesgo (1,8)

Además de la decisión histológica del tumor a nivel local, se consideran varios factores para la caracterización, tales como los niveles antígeno carcinoembrionario (ACE), Puntaje de regresión del tumor, el cual refleja la respuesta que podría tener el tumor a la radio terapia o la quimioterapia, invasión linfovascular y perineural, inestabilidad microsatelital y mutación KRAS, NRAS y BRAF, el cual se diagnostica mediante un examen de marcador genético, correspondiente a la biopsia realizada.(8)

El oncogén viral (RAS) es una familia de genes, incluyendo RAS y las ANR que se encuentra a menudo mutado en el CCR. Cuando un tumor es de tipo gen RAS no mutado, los pacientes obtienen mayor beneficio a partir de la terapia con anticuerpos monoclonales, la que es una estrategia común de segunda línea para este tipo de pacientes (1).

## **7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES**

### Quimioterapia

El uso de quimioterapias con irinotecán, oxiplatino o fluoropirimidinas (FOLFOX, FOLFIRI y XELOX) se utilizan como primera línea del tratamiento del Cáncer Colorrectal metastásico (CCRm)

### Cirugía

Después de una evaluación pertinente, es posible que los pacientes con CCRm sean elegibles para resección, siempre y cuando su metástasis se encuentre confinada únicamente en el hígado (9).

### Radioterapia

Similar al caso anterior, pacientes con metástasis hepática son elegibles para recibir radioterapia, con el objetivo de reducir el tamaño de las lesiones. Sin embargo, su efectividad en la sobrevida no ha sido completamente evaluada.

Actualmente todas estas alternativas se encuentran cubiertas para la patología, en el GES de Cáncer colorrectal para mayores de 15 años

## 8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

Los tratamientos evaluados en este informe (bevacizumab, cetuximab y panitumumab) son anticuerpos monoclonales humanizado producido por tecnología del ADN recombinante. El mecanismo de acción de bevacizumab consiste en la unión al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), mientras que el panitumumab y cetuximab se unen al EGFR. Mediante esta inhibición, se produciría una detención del crecimiento de los tumores.

### **Bevacizumab**

#### **Registro e Indicación**

Bevacizumab cuenta con registro en el ISP e indicación para la condición evaluada.

#### **Presentaciones**

| Registro         | Nombre   | Fecha Registro | Empresa           |
|------------------|--|----------------|-------------------|
| <b>B-1862/15</b> | AVASTIN CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 100 mg/4 mL (BEVACIZUMAB)  | 16-05-2005     | ROCHE CHILE LTDA. |
| <b>B-2357/13</b> | AVASTIN CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 100 mg/4 mL (BEVACIZUMAB)  | 03-12-2013     | ROCHE CHILE LTDA. |
| <b>B-2358/13</b> | AVASTIN CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/16 mL (BEVACIZUMAB) | 03-12-2013     | ROCHE CHILE LTDA. |
| <b>B-1863/15</b> | AVASTIN CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/16 mL (BEVACIZUMAB) | 16-05-2005     | ROCHE CHILE LTDA. |

#### **Laboratorio**

Avastin® (Roche)

#### **Posología**

Acorde a la EMA, la posología es de 5 mg/kg a 10 mg/kg, una vez cada 2 semanas o de 7,5 mg/kg ó 15 mg/kg de peso corporal una vez cada 3 semanas, en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas (FOLFOX, FOLFIRO o XELOX). Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable (10).

## **Cetuximab**

### **Registro e Indicación**

Cetuximab cuenta con registro en el ISP e indicación para la condición evaluada.

### **Presentaciones**

| Registro         | Nombre                                  | Fecha Registro | Empresa    |
|------------------|---|----------------|------------|
| <b>B-2018/18</b> | ERBITUX SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 5 mg/mL | 29-01-2008     | MERCK S.A. |
| <b>B-2350/13</b> | ERBITUX SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 5 mg/mL | 20-11-2013     | MERCK S.A. |

### **Laboratorio**

Erbix® (Merck)

### **Posología**

Acorde a la EMA, se utiliza la dosis inicial de 400 mg/m<sup>2</sup>, y dosis de mantención de 250 mg/m<sup>2</sup> de superficie, una vez por semana. Dependiendo del tipo de paciente se aplica de acuerdo a lo siguiente:

- Primera línea de tratamiento: Se utiliza en conjunto a FOLFOX o irinotecán.
- Pacientes refractarios a oxiplatino o irinotecán: Se utiliza cetuximab como monoterapia
- Pacientes refractarios a quimioterapias que no sean oxiplatino o irinotecán: Se utiliza cetuximab en combinación a irinotecán.

## **Panitumumab**

### **Registro e Indicación**

Panitumumab cuenta con registro en el ISP e indicación para la condición evaluada

### **Presentaciones**

| Registro         | Nombre   | Fecha Registro | Empresa         |
|------------------|--|----------------|-----------------|
| <b>B-2200/16</b> | VECTIBIX SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN 20 mg/mL | 2011-10-17     | TECNOFARMA S.A. |

### **Laboratorio**

Vectibix® (Tecnofarma)

### **Posología**

Acorde a la EMA, Se utilizan 6 mg/kg de peso corporal, una vez cada 2 semanas. De acuerdo al tipo de pacientes se utilizará lo siguiente:

- Pacientes refractarios a oxiplatino o irinotecán: se utiliza panitumumab como monoterapia
- Pacientes refractarios a fluoropirimidinas que no sea FOLFIRI (FOLFOX O XELOX): Se utiliza panitumumab en combinación a FOLFIRI.

## 9. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO

Las tecnologías evaluadas en el presente informe cumplen los criterios establecidos en el artículo n.º 6 del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con sistema de protección financiera, según lo establecido en los artículos 7º y 8º de la Ley N° 20.850. Estos son:

1. **Cobertura por la Ley 20.850:** Las solicitudes de incorporación sólo pueden versar sobre diagnósticos o tratamientos basados ambos en exámenes diagnósticos y de seguimiento y, en el caso de tratamientos, además en medicamentos, elementos de uso médico o alimentos.
2. **Pertinencia de la indicación:** Los diagnósticos y tratamientos evaluados deberán, al momento de la solicitud, contar con registro o autorización con la indicación para la que ha sido propuesta la evaluación, en algún país que cuente con una autoridad regulatoria de alta vigilancia sanitaria (Instituto de Salud Pública, Agencia Europea de Medicamentos, FDA). Esta información fue extraída con fecha máxima el 29 de junio de 2018, del sitio electrónico del Instituto de Salud Pública.
3. **Seguridad:** Los diagnósticos y tratamientos evaluados no deberán tener reportes de reacciones adversas serias que hayan implicado una recomendación de restricción de uso en el grupo de pacientes a evaluar o hayan sido cancelados o suspendidos los permisos o registros por alguna autoridad regulatoria de referencia (Instituto de Salud Pública, Agencia Europea de Medicamentos, FDA). Esta información fue provista por el Instituto de Salud Pública mediante Ordinario N.º 591 del 05 de junio de 2018.
4. **Umbral:** Sólo podrán ser objeto de evaluación aquellos diagnósticos y tratamientos cuyo costo sea igual o superior al umbral nacional al que se refiere el artículo 6º de la ley y que se encuentra fijado, a la fecha de elaboración de este informe, en \$2.418.399, según consta en el Decreto N.º 80 del 23 de octubre de 2015, de los Ministerios de Salud y Hacienda.
5. **Disponibilidad del Fondo:** Los presupuestos estimados de diagnósticos y tratamiento evaluados no deben superar el 110% del fondo disponible que fija el Ministerio de Hacienda, previo al proceso de solicitud de información a proveedores. Para efectos de la determinación del cumplimiento de este criterio, se utilizó la disponibilidad presupuestaria preliminar informada por el Ministerio de Hacienda a través del Ordinario N.º 659 del 24 de abril de 2018, fijándose un gasto máximo de \$5.905 Millones de pesos (110% del fondo disponible) para el año 2019.

## 10. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS

### 10.A. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS

En esta etapa, se evaluó la eficacia de:

- Cetuximab para el tratamiento del CCRm, en pacientes con expresión EGFR y RAS no mutado, que no hayan recibido quimioterapia previa (primera línea).
  - Cetuximab, bevacizumab y panitumumab para el tratamiento del CCRm, en paciente con expresión EGFR y RAS no mutado que han fallado al tratamiento previo con quimioterapia (segunda línea).

#### Cetuximab primera línea

#### Resultados de la búsqueda de evidencia

Esta búsqueda fue realizada durante el año 2017 y considero la evidencia proveniente de revisiones sistemáticas.

**Tabla 1. Características de la evidencia seleccionada**

|  |  |
|--|--|
| Cuál es la evidencia Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo. | Encontramos 26 revisiones sistemáticas (11), (12), (13), (14), (15), (16), (17), (18), (19), (20), (21), (22) (23), (24),(25), (26), (27) (28), (29), (30), (31), (32), (33), (34), (35), (36) ,que incluyen ocho ensayos controlados aleatorizado que responden a la pregunta (37), (38),(39),(40),(41),(42),(43),(44).<br><br>No fueron considerados aquellos ensayos que no presentaran la información sobre el efecto en pacientes sin mutación de RAS (43),(44).  |
| Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*                             | Todos los estudios incluyeron adultos con adenocarcinoma de colon o recto avanzado o metastásico, al menos una lesión medible, adecuada función de órganos y estado funcional de la ECOG 0-1(39),(41) o bien 0-2 (37),(38),(40),(42).<br><br>Otras características relevantes acerca de los pacientes de cada estudio fueron:<br>a. Expresión de EGFR; Excluyeron uso previo de terapia anti EGFR (37).<br>b. Se permitía tratamiento adyuvante previo pero que no incluyera Oxaliplatino y que hubiese terminado al menos 6 meses antes del estudio. La enfermedad debía ser irreseccable; Excluyeron MT cerebrales (38).<br>c. Tejido disponible para análisis de EGFR (39)<br>d. Expresión de EGFR por inmunohistoquímica; Excluyeron uso previo de anti EGFR o de quimioterapia para enfermedad metastásica, y asimismo tratamiento adyuvante durante los últimos 6 meses antes del estudio (40).<br>e. Tumor primario resecado, y metástasis hepáticas sincrónicas irreseccables, sin enfermedad extrahepática. Debían tener expresión de EGFR y expectativa de vida de al menos 3 meses (41).<br>f. Enfermedad metastásica inoperable; No podían haber recibido tratamiento para enfermedad metastásica, tener metástasis cerebrales o haber estado expuestos a oxaliplatino (42). |

|  |  |
|--|--|
| <p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*</p> | <p>Intervención: Cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> IV dosis inicial y luego 250 mg/m<sup>2</sup> IV por semana, más quimioterapia FOLFOX (Oxaliplatino, 5 Fluorouracilo bolo e infusión, Leucovorina) (37), FLOX (Oxaliplatino, 5 Fluorouracilo bolo, Leucovorina) (38), o FOLFIRI (Irinotecan, 5 Fluorouracilo bolo e infusión, Leucovorina) (40); En 2 estudios la quimioterapia podía ser FOLFOX o FOLFIRI (39),(41), y en un estudio FOLFOX o CapeOx (42).</p> <p>Comparación: Quimioterapia sola, sin cetuximab.</p>   |
| <p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>                     | <p>Desenlaces primarios: Respuesta objetiva (37), sobrevida libre de progresión (38),(40) sobrevida global (39), porcentaje de pacientes que lograron conversión para resección de metástasis hepáticas (41). Un estudio fue de no inferioridad, evaluando como desenlace primario la sobrevida global (42).</p> <p>Desenlaces secundarios: Respuesta objetiva (38),(39),(40),(41) sobrevida libre de progresión (37),(39) sobrevida global (37),(38),(40),(41) seguridad/toxicidad (37),(38),(39),(40),(42) resección R0 (38), duración de la respuesta (39), falla de la estrategia de tratamiento (41), calidad de vida (42).</p> |
| <p>Fuente de financiamiento</p>                            | <p>Merck (37), Merck-Serono (Alemania), Sanofi-aventis (Noruega), Norwegian cancer society, Swedish cancer society [28], No reportado (39), Merck (40), Proyectos del ministerio de salud de China (41), Cancer research UK (42)</p>   |

**Tabla 2. Resumen de evidencia para Cetuximab en primera línea**

| Adición de cetuximab a la quimioterapia de primera línea para el tratamiento del cáncer colorrectal avanzado irresecable sin mutación de RAS |   |                           |                 |                                  |                                 |  |
|--|---|---------------------------|-----------------|----------------------------------|---------------------------------|--|
| Pacientes  | Cáncer colorrectal avanzado irresecable sin mutación de RAS, sin tratamiento previo |                           |                 |                                  |                                 |  |
| Intervención   | Adición de cetuximab a la quimioterapia de primera línea                            |                           |                 |                                  |                                 |  |
| Comparación  | Quimioterapia sola  |                           |                 |                                  |                                 |  |
| Desenlaces   | Efecto relativo (IC 95%)  | Efecto absoluto estimado* |                 |                                  | Certeza de la evidencia (GRADE) | Mensajes clave en términos sencillos                             |
|  |   | SIN cetuximab             | CON cetuximab   | Diferencia (IC 95%)              |                                 |  |
| <b>Mortalidad</b>  | RR 0,91 (0,82 a 1,02)<br>(4 ensayos/ 1267 pacientes)<br>(37,38,40,41)               | 792<br>Por 1000           | 721<br>por 1000 | 71 menos<br>(143 menos a 16 más) | ⊕⊕⊕⊕<br>Alta                    | El uso de cetuximab no disminuye la mortalidad                   |
| <b>Eventos adversos serios</b>   | RR 0,99 (0,82 a 1,19)<br>(1 ensayo/ 566 pacientes)<br>(38)                          | 470<br>por 1000           | 466<br>por 1000 | 4 menos<br>(85 menos a 89 más)   | ⊕⊕⊕○<br>Moderada                | El uso de cetuximab aumenta el riesgo de efectos adversos serios |

IC = Intervalo de confianza del 95%.  
RR = Riesgo relativo.  
GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.

\*Los riesgos **SIN cetuximab** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON cetuximab** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

<sup>1</sup> Se disminuyó la certeza de la evidencia, debido a limitaciones del estudio. En particular, la ausencia de ciego.

**Otras consideraciones para la toma de decisión**

- **A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia:**

Estos resultados se aplican a pacientes con adenocarcinoma de colon o recto avanzado irresecable, en buen estado funcional, sin tratamiento previo para su enfermedad metastásica y sin mutación de RAS. Si bien las mutaciones de N ras no fueron consideradas en los análisis de todos los estudios, biológica y clínicamente se acepta que estos resultados no se aplican a pacientes con RAS mutado en general. Es destacable que al momento de diseñarse estos estudios se pensaba que la expresión de EGFR podía ser un predictor de respuesta a los anticuerpos monoclonales anti EGFR, lo cual no resultó ser efectivo. Estos resultados no se aplican a otros escenarios del tratamiento del cáncer colorrectal metastásico, como por ejemplo la enfermedad resecable o potencialmente resecable, en donde se intenta curación y mejorar la tasa de respuesta puede ser muy clínicamente relevante (por ejemplo para mejorar la probabilidad de resección R0), ni tampoco a pacientes ya tratados, o pacientes quimiorrefractarios.

- **Sobre los desenlaces incluidos en este resumen:**

Los desenlaces incluidos fueron los considerados como críticos para la toma de decisiones por parte de los autores de este resumen. Cetuximab no tiene efecto en mortalidad, y aumenta el riesgo de efectos adversos serios, en particular los asociados a la terapia anti EGFR (Ej. Toxicidad digestiva y cutánea). Importantemente, hoy en día se piensa que el efecto de Cetuximab podría estar modulado tanto por el esqueleto de quimioterapia acompañante (FOLFOX versus FOLFIRI) como por el origen del tumor primario (Colon derecho versus izquierdo), factores que no consideramos en la elaboración de este resumen.

Dado el no efecto con grado en la certeza alta en la evidencia y, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850, no se continúa con la evaluación.

## Cetuximab 2ª línea

### Resultados de la búsqueda de evidencia

Esta búsqueda fue realizada durante el año 2017 y considero la evidencia proveniente de revisiones sistemáticas.

**Tabla 3 Tabla de características de resultados, Cetuximab 2a línea**

|   |  |
|---|--|
| Cuál es la evidencia<br>Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo. | Encontramos 4 revisiones sistemáticas (45), (12), (31), (29), que incluyen dos ensayos controlados aleatorizado (46),(47). Sin embargo, sólo uno presenta la información sobre el efecto en pacientes sin mutación de RAS (46). Esta tabla y el resumen en general se basan en este último.  |
| Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*                                | El estudio ITACA tuvo una fase de tratamiento de primera línea, independiente del estado mutacional de Kras; la segunda fase de tratamiento, en segunda línea, para pacientes con Kras mutado, es la que produjo los datos que incluimos en este resumen.<br>Incluyeron pacientes con adenocarcinoma colorectal avanzado, con al menos una lesión medible, no resecable, progresando tras la primera línea de tratamiento (que incluía FOLFOX o FOLFIRI +/- bevacizumab) ECOG 0-2 (0-1 en pacientes de 70 años o más), adecuada función de órganos, dímero D normal (excluyendo eventos tromboembólicos en caso de resultar alterado) y una expectativa de vida estimada de al menos 12 semanas. Se evaluó el estado mutacional de Kras, lo cual incidía en el diseño del estudio. Se permitía quimioembolización y procedimientos paliativos quirúrgicos previos. Excluyeron embarazadas, enfermedad cardiovascular relevante, metástasis del SNC, neumonía intersticial o fibrosis pulmonar sintomática, HTA no controlada, Tromboembolismo pulmonar o cualquier tromboembolismo arterial o venoso significativo, sangrado o coagulopatía, uso crónico de aspirina o anticoagulantes, proteinuria. |
| Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*                           | Intervención: Quimioterapia (FOLFOX o FOLFIRI según el régimen recibido en primera línea) más cetuximab administrado el día 1 en dosis de 400 mg/m <sup>2</sup> IV luego 250 mg/m <sup>2</sup> IV semanal.<br><br>Comparación: Quimioterapia (FOLFOX o FOLFIRI, según el régimen recibido en primera línea)  |
| Qué tipo de desenlaces midieron   | Desenlace primario: Sobrevida libre de progresión.<br>Desenlaces secundarios: Respuesta objetiva, sobrevida global, seguridad (efectos adversos).  |
| Fuente de financiamiento  | Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la cura dei Tumor / Italian Medicines Agency (AIFA)   |

## Cetuximab 2ª línea

La información sobre los efectos está basada en un ensayo aleatorizado.

El resumen de los resultados es el siguiente:

**Tabla 4 resultados, Cetuximab 2a línea**

| Adición de cetuximab a la quimioterapia de segunda línea para el tratamiento del cáncer colorrectal avanzado irresecable sin mutación de RAS |   |                           |                 |   |   |   |
|--|---|---------------------------|-----------------|---|---|---|
| Pacientes  | Cáncer colorrectal avanzado irresecable sin mutación de RAS, progresando tras la primera línea de tratamiento |                           |                 |   |   |   |
| Intervención   | Adición de cetuximab a la quimioterapia de segunda línea  |                           |                 |   |   |   |
| Comparación  | Quimioterapia sola  |                           |                 |   |   |   |
| Desenlaces   | Efecto relativo<br>(IC 95%)   | Efecto absoluto estimado* |                 |   | Certeza de la evidencia<br>(GRADE)  | Mensajes clave en términos sencillos  |
|  |   | SIN cetuximab             | CON cetuximab   | Diferencia<br>(IC 95%)                    |   |   |
| <b>Mortalidad</b>  | RR 0,72<br>(0,46 a 1,15)<br><br>(1 ensayo/<br>48 pacientes)<br><br>(46).                                      | 720<br>Por 1000           | 518<br>por 1000 | 202 menos<br><br>(389 menos a<br>108 más) | <br>Baja | La adición de cetuximab a la quimioterapia podría disminuir la mortalidad, pero la certeza de la evidencia es baja. |
| <b>Eventos adversos serios</b>   | RR 5,42<br>(0,27 a 107,2)<br><br>(1 ensayo/<br>48 pacientes)<br><br>(46)                                      | 4<br>por 1000             | 22<br>por 1000  | 18 más<br><br>(3 menos a<br>425 más)      | <br>Baja | La adición de cetuximab podría aumentar los efectos adversos serios, pero la certeza de la evidencia es baja.       |

IC = Intervalo de confianza del 95%.  
RR = Riesgo relativo.  
GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.

\*Los riesgos **SIN cetuximab** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON cetuximab** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

1 Se disminuyó la certeza de la evidencia por limitaciones del estudio, en especial la ausencia de ciego.  
2 Se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel por imprecisión en el caso de mortalidad, y en dos niveles para efectos adversos serios.

**A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia:**

Estos resultados se aplican a pacientes con adenocarcinoma de colon o recto, metastásico, irresecable, en buen estado funcional, que han progresado a pesar del tratamiento de primera línea para su enfermedad metastásica, usando quimioterapia (FOLFOX o FOLFIRI) con o sin la adición de bevacizumab. Si bien en este estudio sólo consideraron Kras, biológica y clínicamente se acepta que estos resultados no se aplican a pacientes con otras mutaciones de RAS (ej. Nras). Tampoco se aplica a otros escenarios del tratamiento del cáncer colorrectal avanzado, como por ejemplo enfermedad resecable o potencialmente resecable, en las cuales se intenta curación, ni en pacientes con cáncer colorrectal refractario a quimioterapia.

**Sobre los desenlaces incluidos en este resumen:**

Los desenlaces incluidos fueron los considerados como críticos para la toma de decisiones por parte de los autores de este resumen, y en general concuerdan con lo presentado en las distintas revisiones sistemáticas analizadas. La certeza de la evidencia es baja, tanto para el efecto de cetuximab sobre la mortalidad como sobre efectos adversos. Es destacable que en la actualidad lo que se busca definir con certeza es la correcta secuencia de tratamiento, entendiendo que los pacientes con cáncer colorrectal metastásico se benefician de la exposición sucesiva a terapias sistémicas paliativas con distinto mecanismo de acción (Ej. Antiangiogénicos, anti EGFR en el caso de pacientes con RAS no mutado, distintas quimioterapias citotóxicas, etc.).

## Panitumumab 2ª línea

**Tabla 5 Tabla de características de resultados, Panitumumab 2a línea**

|   |   |
|---|---|
| Cuál es la evidencia<br><b>Véase matriz de evidencia Epistemonikos más abajo.</b> | Encontramos 14 revisiones sistemáticas (48),(12),(49), (50),(51),(18),(52),(53),(54),(55),(29),(56),(57),(31), las cuales incluyen solo un ensayo controlado aleatorizado (Study 20050181), del cual se utilizaron tres referencias (58),(59),(60).   |
| Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*                                    | Adultos con diagnóstico de adenocarcinoma colorrectal metastásico y documentación radiológica de progresión dentro de los 6 meses siguientes a la de fluoropirimidina, irinotecan y oxaliplatino en dosis adecuadas. Los pacientes debían estar en ECOG 0-2, haber sido expuestos a dos o tres regímenes previos de quimioterapia para cáncer colorrectal metastásico, y tener 1% o más de tinción de membrana positiva a EGFR en las células evaluadas (primarias o metastásicas). |
| Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*                               | Panitumumab administrado en una infusión endovenosa de 60 minutos a 6 mg/kg cada 2 semanas, hasta la progresión o toxicidad. El grupo control recibió cuidado estándar según lo definido por los tratantes.   |
| Qué tipo de desenlaces midieron   | Sobrevida libre de progresión, respuesta objetiva, sobrevida global, seguridad, entre otros.  |
| Fuente de financiamiento  | Amgen   |

La información sobre los efectos está basada en un ensayo aleatorizado.  
El resumen de los resultados es el siguiente:

**Tabla 6. Tabla resultados, Panitumumab 2a línea**

| Adición de panitumumab a la quimioterapia de segunda línea para el tratamiento del cáncer colorrectal avanzado irresecable sin mutación de RAS |  |                           |                 |                                      |                                    |   |
|--|--|---------------------------|-----------------|--------------------------------------|------------------------------------|---|
| Pacientes  | Cáncer colorrectal avanzado irresecable sin mutación de RAS              |                           |                 |                                      |                                    |   |
| Intervención   | Adición de panitumumab a la quimioterapia de segunda línea               |                           |                 |                                      |                                    |   |
| Comparación  | Quimioterapia sola   |                           |                 |                                      |                                    |   |
| Desenlaces   | Efecto relativo<br>(IC 95%)  | Efecto absoluto estimado* |                 |                                      | Certeza de la evidencia<br>(GRADE) | Mensajes clave en términos sencillos  |
|  |  | SIN panitumumab           | CON panitumumab | Diferencia (IC 95%)                  |                                    |   |
| <b>Mortalidad</b><br>Promedio de seguimiento: 8 meses  | RR 0,93<br>(0,86 a 1,02)<br><br>(1 ensayo/<br>243 pacientes)<br><br>(58) | 924<br>Por 1000           | 860<br>por 1000 | 64 menos<br><br>(129 menos a 18 más) | ⊕⊕⊕⊖ <sup>2</sup><br><br>Baja      | La adición de panitumumab a la quimioterapia disminuiría la mortalidad. La certeza en la evidencia es baja. |
| <b>Eventos adversos serios</b>   | RR 1,44<br>(1,13 a 1,85)<br><br>(1 ensayo/<br>420 pacientes)<br><br>(58) | 315<br>por 1000           | 453<br>por 1000 | 138 más<br><br>(41 menos a 267 más)  | ⊕⊕⊕⊕<br><br>Alta                   | La adición de panitumumab aumenta el riesgo de eventos adversos serios.                                     |

IC = Intervalo de confianza del 95%.  
RR = Riesgo relativo.  
GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.  
\*Los riesgos **SIN panitumumab** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON panitumumab** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).  
1 Si bien el estudio tiene limitaciones, en particular la ausencia de ciego, no se disminuyó la certeza por este factor, ya que probablemente reforzaría la conclusión de no efecto.  
2 Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que el intervalo no permite descartar un efecto de escasa cuantía.

**A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia:**

Estos resultados se aplican a pacientes con adenocarcinoma de colon o recto, metastásico, irresecable, sin mutaciones de RAS (K o N ras), en buen estado funcional, que han progresado a pesar del tratamiento previo para su enfermedad metastásica.

**Sobre los desenlaces incluidos en este resumen:**

Los desenlaces incluidos fueron los considerados como críticos para la toma de decisiones por parte de los autores de este resumen, y en general concuerdan con lo presentado en las distintas revisiones sistemáticas analizadas

## **Bevacizumab 2ª línea**

**Tabla 7 Tabla de características de resultados, Bevacizumab 2a línea**

|   |  |
|---|--|
| Cuál es la evidencia<br><b>Véase matriz de evidencia Epistemonikos más abajo.</b> | Encontramos 14 revisiones sistemáticas (61) (62) (11) (63) (45) (64) (65) (18) (66) (67) (53) (68) (69) (70) que incluyen 3 estudios primarios (71), (72), (73); de los cuales todos corresponden a ensayos controlados aleatorizados.   |
| Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*                                    | Todos los pacientes incluyeron pacientes adultos con cáncer colorrectal avanzado, irresecable en estado funcional 0-2 según la escala de la ECOG. Solo un ensayo especificó que se trataba de adenocarcinomas (71)<br>La edad promedio de los ensayos fue 60 años, con un 61% de hombres.  |
| Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*                               | Respecto a la intervención, todos los ensayos agregaron bevacizumab a la quimioterapia utilizada, con una dosis 10 mg/kg en un ensayo y 5 mg/kg en dos ensayos. La repetición fue cada 2 semanas en dos ensayos, en el tercero no está claro.<br>Respecto a la quimioterapia, dos ensayos utilizaron FOLFOX-4 y un ensayo utilizó FOLFIRI.<br>Todos compararon contra la misma quimioterapia a la cual añadieron bevacizumab en el grupo intervención. |
| Qué tipo de desenlaces midieron   | Entre los principales resultados reportados por las revisiones sistemáticas destacan: <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Mortalidad</li><li>▪ Sobrevida libre de progresión</li><li>▪ Efectos adversos totales</li><li>▪ Efectos adversos grado 3 ó 4</li></ul> No se reportó el tiempo de seguimiento de los ensayos identificados.  |
| Fuente de financiamiento  | Un ensayo (73) fue financiado por Genentech (E3200)  |

## Bevacizumab 2ª línea

La información sobre los efectos de adición de bevacizumab a segunda línea de quimioterapia en pacientes con cáncer colorrectal no previamente tratado con bevacizumab está basada en 3 ensayos aleatorizados que incluyen 1304 pacientes.

Tres ensayos (71), (72), (73) midieron el desenlace mortalidad (1304 pacientes) y dos ensayos (71), (73) midieron el desenlace efectos adversos grado 3 ó 4 (719 pacientes).

**Tabla 8 resultados, Bevacizumab 2a línea**

| Pregunta PICO                            |   |                           |                    |                                      |                                       |   |
|--|---|---------------------------|--------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|---|
| Pacientes                                | Cáncer colorrectal no previamente tratado con bevacizumab               |                           |                    |                                      |                                       |   |
| Intervención                             | Adición de bevacizumab a segunda línea de quimioterapia                 |                           |                    |                                      |                                       |   |
| Comparación                              | Quimioterapia   |                           |                    |                                      |                                       |   |
| Desenlaces                               | Efecto relativo<br>(IC 95%)   | Efecto absoluto estimado* |                    |                                      | Certeza de la evidencia<br>(GRADE)    | Mensajes clave en términos sencillos  |
|  |   | SIN<br>Bevacizumab        | CON<br>Bevacizumab | Diferencia<br>(IC 95%)               |                                       |   |
| <b>Mortalidad</b>                        | RR 0,74<br>(0,54 a 1,01)<br><br>(3 ensayos / 1304 pacientes)<br>(71-73) | 729 por 1000              | 539 por 1000       | 189 menos<br><br>(335 menos a 7 más) | ⊕○○○ <sup>1,2,3</sup><br><br>Muy baja | No está claro si la adición de bevacizumab tiene un efecto sobre la mortalidad porque la certeza de la evidencia es muy baja.                                       |
| <b>Eventos adversos</b><br>(Grado 3 y 4) | RR 1,03<br>(0,71 a 1,50)<br><br>(2 ensayos / 719 pacientes)<br>(71,73)  | 641 por 1000              | 661 por 1000       | 19 más<br><br>(186 menos a 321 más)  | ⊕○○○ <sup>1,2,3</sup><br><br>Muy baja | No está claro si la adición de bevacizumab a la quimioterapia aumenta o disminuye los efectos adversos grado 3 o más porque la certeza de la evidencia es muy baja. |

Margen de error = Intervalo de confianza del 95%.  
 RR: Riesgo relativo.  
 GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).  
 \*Los riesgos **SIN Intervención** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON Intervención** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).  
<sup>1</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo ya que los estudios tienen limitaciones serias, en especial la ausencia de ciego.  
<sup>2</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia (I2=90% para mortalidad y 89% para efectos adversos)  
<sup>3</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión ya que el intervalo de confianza incluye la posibilidad de no efecto

### **A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia:**

Estos resultados se aplican a pacientes con adenocarcinoma de colon o recto, metastásico, irresecable, cuyo tratamiento es eminentemente paliativo, progresando tras la primera línea de tratamiento paliativo, no tratados previamente con bevacizumab ni otros antiangiogénicos (Ej. Ramucirumab). Es destacable que para el uso de bevacizumab no existe un biomarcador predictivo, y hoy en día se asume que su efectividad es independiente del estado mutacional de RAS, que sí influye en el efecto de los anticuerpos monoclonales anti EGFR (ej. cetuximab, panitumumab).

Estos hallazgos no se aplican a pacientes con enfermedad potencialmente resecable o resecable de entrada, en los cuales se intenta la curación. No se aplican a pacientes con alto riesgo de complicaciones por uso de antiangiogénicos (Ej. riesgo cardiovascular alto, o de complicaciones quirúrgicas, principalmente), ni a pacientes con enfermedad avanzada refractarios a quimioterapia.

### **Sobre los desenlaces incluidos en este resumen:**

Los desenlaces incluidos fueron los considerados como críticos para la toma de decisiones por parte de los autores de este resumen. No está claro si la adición de bevacizumab a la quimioterapia de segunda línea tiene un efecto en mortalidad; en general se acepta que sí logra aumentar la tasa de respuesta y que se obtiene un beneficio en supervivencia libre de progresión al agregarlo a la quimioterapia. No obstante, no está claro si el esquema de quimioterapia acompañante modula su efecto sobre desenlaces clínicamente relevantes. Finalmente, no está claro el efecto de bevacizumab en cuanto a toxicidad grado 3 ó 4, pero se acepta que ésta puede estar aumentada en ciertos grupos de pacientes (ej. aquéllos en los que no se hace resección del tumor primario o con alto riesgo cardiovascular).

Dado el grado en la certeza muy bajo en la evidencia y, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850, no se continúa con la evaluación

## 10.B. SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS

### Bevacizumab

Tabla 9 Reacciones adversas con Bevacizumab

| Sistema de clasificación de órganos             | Muy frecuentes   | Frecuentes  | Poco frecuentes | Raras   | Muy raras                               | Frecuencia no conocida                          |
|---|--|---|-----------------|---|---|---|
| Infecciones e infestaciones                     |  | Sepsis, Absceso <sup>b,d</sup> ,<br>Celulitis, Infección,<br>Infección en el tracto<br>urinario     |                 | Fascitis<br>necrosante <sup>a</sup>                             |   |   |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Neutropenia febril<br>Leucopenia<br>Neutropenia <sup>b</sup><br>Trombocitopenia  | Anemia, Linfopenia  |                 |   |   |   |
| Trastornos del sistema inmunológico             |  | Hipersensibilidad,<br>reacciones a la<br>perfusión <sup>a,b,d</sup>                                 |                 |   |   |   |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición    | Anorexia<br>Hipomagnesemia<br>Hiponatremia                                       | Deshidratación  |                 |   |   |   |
| Trastornos del sistema nervioso                 | Neuropatía sensorial periférica <sup>b</sup><br>Disartria, Cefalea,<br>Disgeusia | Accidente cerebrovascular,<br>Síncope,<br>Somnolencia   |                 | Síndrome de encefalopatía posterior reversible <sup>a,b,d</sup> | Encefalopatía hipertensiva <sup>a</sup> |   |
| Trastornos oculares                             | Trastorno ocular,<br>Lagrimeo aumentado  |   |                 |   |   |   |
| Trastornos cardíacos                            |  | Insuficiencia cardíaca congestiva <sup>b,d</sup><br>Taquicardia supraventricular                    |                 |   |   |   |
| Trastornos vasculares                           | Hipertensión <sup>b,d</sup> ,<br>Tromboembolismo (venoso) <sup>b,d</sup>         | Tromboembolismo (arterial) <sup>b,d</sup><br>Hemorragia <sup>b,d</sup><br>Trombosis venosa profunda |                 |   |   | Microangiopatía renal trombótica <sup>a,b</sup> |

| Sistema de clasificación de órganos                               | Muy frecuentes   | Frecuentes  | Poco frecuentes | Raras | Muy raras | Frecuencia no conocida   |
|---|--|---|-----------------|-------|-----------|--|
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos               | Disnea, Rinitis<br>Epistaxis<br>Tos  | Hemorragia pulmonar/<br>Hemoptisis <sup>b,d</sup> ,<br>Embolia pulmonar<br>Hipoxia<br><br>Disfonía <sup>a</sup>   |                 |       |           | Hipertensión pulmonar <sup>a</sup> ,<br>Perforación del tabique nasal <sup>a</sup> |
| Trastornos gastrointestinales                                     | Hemorragia rectal,<br>Estomatitis,<br>Estreñimiento, Diarrea,<br>Náuseas,<br>Vómitos,<br>Dolor abdominal | Perforación gastrointestinal <sup>b,d</sup><br><br>Perforación intestinal<br>Íleo<br>Obstrucción intestinal,<br><br>Fístulas recto-vaginales <sup>d,e</sup> ,<br>Trastorno gastrointestinal, Proctalgia |                 |       |           | Úlcera gastroduodenal <sup>a</sup>   |
| Sistema de clasificación de órganos                               |  |   |                 |       |           |  |
| Trastornos congénitos, familiares y genéticos                     |  |   |                 |       |           |  |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración |  |   |                 |       |           |  |
| Exploraciones complementarias                                     |  |   |                 |       |           |  |
| Sistema de clasificación de órganos                               |  |   |                 |       |           |  |
| Infecciones e infestaciones                                       |  |   |                 |       |           |  |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático                   |  |   |                 |       |           |  |

|  |   |   |  |  |  |  |
|--|---|---|--|--|--|--|
| Trastornos del sistema inmunológico                    |   |   |  |  |  |  |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición           |   |   |  |  |  |  |
| les  |   |   |  |  |  |  |
| Trastornos hepatobiliares                              |   |   |  |  |  | Perforación de la vesícula biliar <sup>a,b</sup>   |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo          | Complicaciones en la cicatrización de heridas <sup>b,d</sup> , Dermatitis exfoliativa, Piel seca, Decoloración de la piel | Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar  |  |  |  |  |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Artralgia<br>Mialgia  | Fístula <sup>b,d</sup><br><br>Debilidad<br>,<br>muscular<br>,<br>Dolor de espalda |  |  |  | Osteonecrosis de la mandíbula <sup>a,b</sup><br>Osteonecrosis no mandibular <sup>a,f</sup> |
| Trastornos renales y urinarios                         | Proteinuria <sup>b,d</sup>  |   |  |  |  |  |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama        | Insuficiencia ovárica <sup>b,c,d</sup>  | Dolor pélvico   |  |  |  |  |

| Sistema de clasificación de órganos                 | Muy frecuentes                               | Frecuentes  | Poco frecuentes | Raras | Muy raras | Frecuencia no conocida   |
|---|--|---|-----------------|-------|-----------|--|
| Trastornos del sistema nervioso                     | Neuropatía sensorial periférica <sup>a</sup> | Accidente cerebrovascular, Síncope,                                   |                 |       |           | Síndrome de encefalopatía posterior reversible <sup>a,b,c,</sup>                                     |
|   |  | Somnolencia, Cefalea  |                 |       |           | Encefalopatía <sup>a</sup>   |
|   |  |   |                 |       |           |  |
|   |  |   |                 |       |           | hipertensiva   |
| Trastornos cardíacos                                |  | Insuficiencia cardíaca congestiva <sup>a,b,</sup>                     |                 |       |           |  |
|   |  | Taquicardia supraventricular  |                 |       |           |  |
|   |  |   |                 |       |           |  |
| Trastornos vasculares                               | Hipertensión <sup>a,b</sup>                  | Tromboembolismo (arterial) <sup>a,b,</sup> Hemorragia <sup>a,b,</sup> |                 |       |           | Microangiopatía trombótica renal <sup>b,c</sup>  |
|   |  | Tromboembolismo (venoso) <sup>a,b,</sup>                              |                 |       |           |  |
|   |  | Trombosis venosa profunda   |                 |       |           |  |
|   |  |   |                 |       |           |  |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos |  | Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis <sup>a,b,</sup>                       |                 |       |           | Hipertensión pulmonar <sup>c,</sup> Perforación del tabique nasal                                    |
|   |  | Embolia pulmonar,   |                 |       |           |  |
|   |  | Epistaxis,  |                 |       |           |  |
|   |  | Disnea, Hipoxia,  |                 |       |           |  |
| Trastornos gastrointestinales                       | Diarrea, Náuseas, Vómitos, Dolor abdominal   | Perforación intestinal,   |                 |       |           | Perforación gastrointestinal <sup>a,b,</sup> Úlcera gastrointestinal <sup>c,</sup> Hemorragia rectal |
|   |  | Íleo,   |                 |       |           |  |
|   |  | Obstrucción intestinal,   |                 |       |           |  |
|   |  | Fístulas recto-vaginales <sup>c,d,</sup>                              |                 |       |           |  |
|   |  | Trastorno gastrointestinal,   |                 |       |           |  |
|   |  | Estomatitis,  |                 |       |           |  |
|   |  | Proctalgia  |                 |       |           |  |
|   |  |   |                 |       |           |  |
| Trastornos hepatobiliares                           |  |   |                 |       |           | Perforación de la vesicular biliar <sup>b,c</sup>  |
|   |  |   |                 |       |           |  |
|   |  |   |                 |       |           |  |
| Trastornos de la piel y del tejido                  |  | Complicaciones en la cicatrización de                                 |                 |       |           |  |
|   |  |   |                 |       |           |  |

|   |                    |  |  |  |  |                                       |
|---|--------------------|--|--|--|--|---------------------------------------|
| subcutáneo  |                    | heridas <sup>a,b</sup> ,   |  |  |  |                                       |
|   |                    | Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar  |  |  |  |                                       |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo            |                    | Fístula <sup>a,b</sup><br>Mialgia,<br>Artralgia,<br>Debilidad muscular, Dolor de espalda |  |  |  | Osteonecrosis mandibular <sup>b</sup> |
| Trastornos renales y urinarios                                    |                    | Proteinuria <sup>a,b</sup>   |  |  |  |                                       |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama                   |                    | Dolor pélvico  |  |  |  | Insuficiencia ovárica <sup>a,b</sup>  |
| Trastornos congénitos, familiares y genéticos                     |                    |  |  |  |  | Anomalías fetales <sup>a,b</sup>      |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Astenia,<br>Fatiga | Dolor,<br>Letargia,<br>Inflamación de la mucosa  |  |  |  |                                       |

**Fuente: EMA, Revisado de su página oficial, año 2018**

El ISP reporta 16 reacciones adversas de Bevacizumab entre 2016 y 2017, de las cuales 6 tienen evaluación de gravedad, de las cuales se desprenden las siguientes: Neumonía intersticial, 2 neutropenia febril, perforación de intestino, pancitopenia y cefalea con náuseas, debilidad y ausencia de apetito, entre otras. Esta información es entregada por la farmacovigilancia, pero no puede establecerse una relación causal entre las reacciones adversas y el uso del medicamento.

## **Reacciones adversas con Cetuximab**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los principales efectos adversos de Cetuximab son los efectos adversos relacionados con la perfusión y los efectos adversos que afectan a la piel:

### **Efectos adversos relacionados con la perfusión**

Es probable que más de 10 de cada 100 pacientes experimenten efectos adversos relacionados con la perfusión; siendo graves en más de 1 de cada 100 pacientes. Estas reacciones pueden ser de naturaleza alérgica. Suelen aparecer durante la perfusión, durante la siguiente hora o a veces también después de este periodo.

Los efectos adversos leves o moderados relacionados con la perfusión son los siguientes:

- fiebre
- escalofríos
- mareos
- dificultad para respirar

Si aparecen estos síntomas, consulte a su médico lo antes posible. Su médico puede considerar la reducción de la velocidad de perfusión de Cetuximab para controlar estos síntomas.

Los efectos adversos graves relacionados con la perfusión son los siguientes:

- dificultad grave para respirar que aparece rápidamente
- urticaria
- desmayo
- dolor en el pecho (un síntoma de los efectos adversos en el corazón)

Si aparecen estos síntomas, comuníquese inmediatamente al médico. Estos efectos adversos pueden tener graves consecuencias, que pueden incluso, en casos poco frecuentes, poner en peligro su vida y precisan atención médica inmediata. Debe suspenderse entonces el tratamiento con Cetuximab.

### **Efectos adversos que afectan a la piel**

Es probable que más de 80 de cada 100 pacientes experimenten efectos adversos en la piel. En alrededor de 15 de cada 100 pacientes estas reacciones en la piel (cutáneas) pueden ser graves. La mayoría de estos efectos adversos aparecen durante las primeras tres semanas de tratamiento. Suelen desaparecer con el tiempo tras la interrupción del tratamiento con Cetuximab.

Los principales efectos adversos que afectan a la piel son los siguientes:

- alteraciones cutáneas similares al acné
- picor
- piel seca
- descamación
- crecimiento excesivo del vello
- alteraciones de las uñas (por ejemplo: inflamación del lecho de la uña)

En casos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas), los pacientes pueden experimentar la formación de ampollas o descamación de la piel, lo cual puede indicar una reacción cutánea más grave, llamada «síndrome de Stevens-Johnson». Si usted experimenta estos síntomas, comuníquese inmediatamente al médico, porque estos signos pueden tener consecuencias graves, entre ellas, afecciones que pueden poner en peligro su vida.

Si observa otras alteraciones cutáneas extensas, consulte a su médico lo antes posible dado que puede ser necesario modificar la dosis de Cetuximab o el tiempo entre las perfusiones. Su médico decidirá si se debe interrumpir el tratamiento en caso de que vuelvan a aparecer reacciones cutáneas tras varias reducciones de la dosis.

Si observa que las zonas afectadas de la piel empeoran, comuníquese inmediatamente al médico, especialmente si también experimenta signos generales de infección como fiebre o cansancio. Estos signos pueden indicar una infección cutánea, que puede tener consecuencias graves, que pueden poner en peligro su vida.

### **Efectos adversos que afectan a los pulmones**

En casos pocos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) los pacientes pueden experimentar una inflamación de los pulmones (llamada enfermedad pulmonar intersticial), que puede tener consecuencias graves, entre ellas afecciones que pueden poner en peligro su vida.

**Si observa síntomas como aparición o empeoramiento de dificultades respiratorias, comuníquese inmediatamente al médico,** especialmente si experimenta también tos o fiebre. Su médico decidirá si se debe interrumpir el tratamiento.

### **Otros efectos adversos**

*Efectos adversos muy frecuentes* (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Inflamación del tejido que recubre los intestinos, la boca y la nariz (en algunos casos grave), que pueden causar hemorragia nasal en algunos pacientes
- Disminución de los niveles sanguíneos de magnesio
- Aumento de los niveles sanguíneos de ciertas enzimas hepáticas

***Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)***

- cefalea
- cansancio
- irritación y enrojecimiento de los ojos (conjuntivitis)
- diarrea
- deshidratación, que puede deberse a la diarrea o a una disminución de la ingesta de líquidos
- náuseas
- vómitos
- pérdida del apetito, que causa pérdida de peso
- disminución de los niveles sanguíneos de calcio

***Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)***

- coágulos de sangre en las venas de las piernas
- coágulos de sangre en los pulmones
- inflamación del párpado o de la córnea (la parte frontal del ojo)

***Efectos adversos de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)***

- inflamación del revestimiento del cerebro (meningitis aséptica)

**Efectos adversos que aparecen cuando se combina con otros tratamientos anticancerosos**

Si recibe Cetuximab en combinación con otros medicamentos anticancerosos, algunos de los efectos adversos que puede presentar pueden estar relacionados con la combinación o con los otros medicamentos. Por tanto, asegúrese de leer también el prospecto de los otros medicamentos.

Si recibe Cetuximab en combinación con medicamentos anticancerosos, incluido el platino, es más probable que la cantidad de glóbulos blancos en su sangre esté disminuida. Esto puede llevar a complicaciones infecciosas, que pueden incluso poner en peligro su vida, especialmente si sufre reacciones cutáneas, inflamación de las paredes de los intestinos y la boca, o diarrea. **Por lo tanto, si presenta signos generales de infección como fiebre y cansancio, comuníquese inmediatamente al médico.**

Si recibe Cetuximab en combinación con un medicamento anticanceroso que contenga fluoropirimidinas, es probable que presente los efectos adversos relacionados con el otro medicamento que a continuación se indican:

- dolor torácico
- ataque al corazón (infarto de miocardio)
- insuficiencia cardíaca
- enrojecimiento e hinchazón de las palmas de las manos o las plantas de los pies, que puede hacer que la piel se pele (síndrome mano-pie)

Si recibe Cetuximab junto con radioterapia, algunos de los efectos adversos que puede presentar pueden estar relacionados con esta combinación, por ejemplo:

- inflamación de las paredes de los intestinos y la boca
- reacciones cutáneas características de la radioterapia
- dificultad al tragar
- reducción en el número de glóbulos blancos

El ISP reporta 7 reacciones adversas a cetuximab entre 2015 y 2016, de las cuales 1 fue evaluada de alta gravedad (reacción anafiláctica), en un paciente que posteriormente se recuperó. Esta información es entregada por la farmacovigilancia, pero no puede establecerse una relación causal entre las reacciones adversas y el uso del medicamento.

### **Reacciones adversas con Panitumumab**

**Tabla 10 Reacciones adversas con Panitumumab**

| <b>Reacciones adversas</b>                             |   |  |   |
|--|---|--|---|
| <b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>     | <b>Muy frecuentes (≥ 1/10)</b>                        | <b>Frecuentes (≥ 1/100 a &lt; 1/10)</b>  | <b>Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a &lt; 1/100)</b> |
| <b>Infecciones e infestaciones</b>                     | Conjuntivitis<br>Paroniquia <sup>1</sup>              | Erupción pustulosa<br>Celulitis <sup>1</sup><br>Infección del tracto urinario<br>Foliculitis<br>Infección localizada | Infección de los ojos<br>Infección del párpado  |
| <b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b> | Anemia  | Leucopenia   |   |
| <b>Trastornos del sistema inmunológico</b>             |   | Hipersensibilidad <sup>1</sup>   | Reacción anafiláctica <sup>2</sup>              |
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>    | Hipopotasemia<br>Hipomagnesemia<br>Apetito disminuido | Hipocalcemia<br>Deshidratación<br>Hiperglucemia<br>Hipofosfatemia  |   |
| <b>Trastornos psiquiátricos</b>                        | Insomnio  | Ansiedad   |   |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                 |   | Cefalea<br>Mareo   |   |

|   |   |  |   |
|---|---|--|---|
| Trastornos oculares                                 |   | Blefaritis<br>Crecimiento de las pestañas<br>Lagrimeo aumentado<br>Hiperemia ocular<br>Xeroftalmía<br>Prurito ocular<br>Irritación del ojo | Queratitis ulcerosa <sup>1,4</sup><br>Irritación del párpado<br>Queratitis <sup>1</sup><br>Irritación palpebral |
| Trastornos cardíacos                                |   | Taquicardia  | Cianosis  |
| Trastornos vasculares                               |   | Trombosis venosa profunda<br>Hipotensión<br>Hipertensión<br>Rubor  |   |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Disnea<br>Tos   | Embolia pulmonar<br>Epistaxis  | Enfermedad pulmonar intersticial <sup>3</sup><br>Broncoespasmo<br>Sequedad nasal                                |
| Trastornos gastrointestinales                       | Diarrea <sup>1</sup><br>Náuseas<br>Vómitos<br>Dolor abdominal<br>Estomatitis<br>Estreñimiento | Hemorragia rectal<br>Boca seca<br>Dispepsia<br>Úlcera aftosa<br>Queilitis<br>Enfermedad por reflujo gastroesofágico                        | Labios agrietados<br>Labios secos   |

| Reacciones adversas  |  |   |   |
|--|--|---|---|
| Clasificación de órganos del sistema MedDRA  | Muy frecuentes (≥ 1/10)  | Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)   | Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)   |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo <sup>1</sup>                           | Dermatitis acneiforme<br>Erupción Eritema<br>Prurito Piel seca<br>Fisuras de la piel<br>Acné<br>Alopecia | Úlcera cutánea Exfoliación de la piel<br>Erupción exfoliativa Dermatitis<br>Erupción papular Erupción pruriginosa<br>Erupción eritematosa Erupción generalizada<br>Erupción macular Erupción maculo-papular<br>Lesión de la piel Toxicidad cutánea<br>Costra Hipertrichosis Onicoclasia<br>Alteraciones de las uñas<br>Hiperhidrosis Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar | Necrólisis epidérmica tóxica <sup>4</sup><br>Síndrome de Stevens- Johnson <sup>4</sup><br>Necrosis cutánea <sup>4</sup><br>Angioedema <sup>1</sup><br>Hirsutismo<br>Uñas encarnadas<br>Onicolisis |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo                               | Dolor de espalda   | Dolor en las extremidades   |   |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración                    | Fatiga Pirexia<br>Astenia<br>Inflamación de la mucosa<br>Edema periférico                                | Molestias en el pecho Dolor Escalofríos   |   |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos |  |   | Reacciones relacionadas con la perfusión <sup>1</sup>   |
| Exploraciones complementarias  | Disminución de peso  | Disminución de magnesio en sangre   |   |

Fuente: EMA, Revisado de su página oficial, año 2018

El ISP reporta 5 reacciones adversas de Panitumumab entre 2016 y 2017, de las cuales ninguna tiene evaluación de gravedad, de las cuales se desprenden los siguientes efectos adversos: Reacción alérgica, dificultad respiratoria, neuropatía, eritema y erupción acneiforme. Esta información es entregada por la farmacovigilancia, pero no puede establecerse una relación causal entre las reacciones adversas y el uso del medicamento.

## 11. ANÁLISIS ECONÓMICO

En esta etapa se analizaron económicamente cetuximab y panitumumab para las siguientes poblaciones:

- Cetuximab para pacientes con CCRm EGFR positivo y con RAS no mutado que no hayan respondido a la terapia de primera línea con oxiplatino, irinotecán o fluoropirimidinas.
- Panitumumab para pacientes con CCRm EGFR positivo y con RAS no mutado, que no hayan respondido a la terapia de primera línea con oxiplatino, irinotecán o fluoropirimidinas.

Dado el no efecto con grado en la certeza alta en la evidencia y, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850, no se continúa con la evaluación de bevacizumab y cetuximab en primera línea.

### **Resultados y descripción de la evidencia encontrada**

Al realizar una revisión de la literatura de evaluaciones económicas, se encontraron 44 títulos y resúmenes que evaluaban cetuximab y panitumumab, comparados entre ellos, o contra quimioterapia. De los estudios encontrados se descartaron 9 ya que eran artículos repetidos (2), cartas al editor (2), revisiones de evaluaciones económicas (2), guías clínicas (1), estudio de costos (1), o no correspondían a una evaluación económica (1). Finalmente, de estas evaluaciones sólo se revisaron 29 que disponían de texto completo, incluyendo 5 estudios que abordaban las preguntas de este informe. (*Tabla 11*)

La mayoría de los estudios realiza la evaluación desde una perspectiva del sistema de salud, o desde el tercer pagador, por lo que sólo se incluyen costos directos. En su gran mayoría utilizan un modelo de Markov, con un horizonte temporal que abarca toda la vida del paciente, desde que este comienza su tratamiento. El menor horizonte que se observó en un estudio fue de 12 semanas, en el cual se comparaba el biológico como tratamiento de segunda línea en el CCRm. Todos realizan un análisis de sensibilidad probabilístico.

**Tabla 11 Resumen de las evaluaciones económicas encontradas**

| Autor. (año)       | País, moneda, año.                         | Población  | Comparación   | Perspectiva                      | Horizonte temporal    | Costo del tratamiento                               | RCEI   | Análisis de sensibilidad   | de Financiamiento                                     | Umbral de pago del país | Conclusiones del estudio  |
|--------------------|--|--|---|----------------------------------|-----------------------|---|--|--|---|-------------------------|---|
| CETUXIMAB          |  |  |   |                                  |                       |   |  |  |   |                         |   |
| Mittmann 2009 (74) | Canadá<br>Dólar canadiense<br>2007         | Pacientes con diagnóstico de CCRm previamente tratados                                     | CET + mejor cuidado de tratamiento Vs mejor cuidado de soporte                      | Tercer pagador (gobierno)        | 18-19 meses           | Costo anuales de CET por paciente: \$ 23.969        | \$199.741/AVG<br>\$299.613/QALY                            | Univariado y probabilístico, en los cuales la sobrevida y costos de cetuximab fueron las variables mas importantes       | Los autores no declaran haber recibido financiamiento | \$100.000 por QALY      | Los autores no presentan conclusiones., sin embargo por el mayor costo del ICER, se muestra que cetuximab no es mas costo efectiva versus el mejor cuidado de soporte   |
| Starling 2007 (75) | Reino Unido<br>Libras esterlinas<br>Año NR | Pacientes con diagnóstico de CCRm que fracasaron al tratamiento anterior con quimioterapia | CET + irinotecan vs ASC/BSC (active/best supportive care), mejor cuidado de soporte | Servicio Nacional de Salud (NHS) | Toda la vida          | Costos anuales CET £11.802<br><br>Irinotecan £3.593 | £42.975/AVG (USD 79.073)<br><br>£57.608/QALY (USD 105.997) | Probabilístico y univariado, en los cuales la sobrevida y costos de cetuximab fueron las variables mas importantes       | Merck   | £ 20.000 –<br>£ 30.000  | Para que los pacientes puedan beneficiarse de los avances actuales de manera oportuna se debe determinar el uso óptimo de nuevos fármacos como CET para los pacientes del NHS. La intervención no ha mostrado ser mas costo efectiva que otras opciones de tratamiento. |
| Annemans 2007 (76) | Bélgica<br>Euro<br>No reporta año          | Pacientes con diagnóstico de CCRm previamente tratados                                     | CET + Irinotecan Vs Mejor cuidado de soporte  | Sistema de Salud                 | 12 semanas de estudio | Costo para ciclos (CET + irinotecan):<br>€16.895    | €40.000/AVG  | De escenarios, mostro que en el peor escenario de sensibilidad, CET + Irinotecan, eran la alternativa mas costo efectiva | No reportado  | No reporta              | CET + irinotecan en pacientes con CCRm que fracasaron a la terapia con irinotecan es costo-efectiva en comparación con el mejor cuidado.  |

|                  |                                      |   |   |                  |              |  |  |   |  |                     |   |
|------------------|--------------------------------------|---|---|------------------|--------------|--|--|---|--|---------------------|---|
| Hoyle 2013 (77)  | Reino Unido Libras esterlinas Año NR | Pacientes con diagnóstico de CCRm RAS no mutado previamente tratados.                                       | CET vs CET+ irinotecan vs PAN vs Mejor cuidado de soporte | Sistema de Salud | 10 años      | Costo de CET: £3.108 el primer mes. £2.730 subsecuente<br><br>PAN: £3.693 mensual<br><br>Irinotecan £882 mensual | PAN dominado<br><br>CET presenta dominancia extendida<br><br>CET + irinotecan vs Mejor cuidado £88.000/QALY<br><br>CET vs Mejor cuidado £95.000/QALY<br><br>PAN vs Mejor cuidado £187.000/QALY | Una vía y probabilístico, se observo una mayor sensibilidad a la sobrevida utilizando los medicamentos, sobre cualquier otro parámetro.                             | No reporta   | £ 20.000 – £ 30.000 | Es probable que los tres tratamientos sean considerados rentables en la población de pacientes del Reino Unido. |
| PANITUMUMAB      |                                      |   |   |                  |              |  |  |   |  |                     |   |
| Graham 2016 (78) | EE.UU Dólar 2014                     | Adultos ≥18 años con diagnóstico de CCRm con RAS no mutado que fracasaron al tratamiento con quimioterapia. | PAN vs CET  | Tercer pagador   | Toda la vida | Costo de adquisición de los biológicos:<br><br>PAN. USD 91,23<br><br>CET: USD 52,52                              | CET dominado   | Univariado y probabilístico, mostro que la variable mas importante al momento de medir la costo efectividad fue el costo de los medicamentos y la sobrevida lograda | Algunos autores recibieron financiamiento de la consultora rti Health Solutions. | USD 50.000-100.000  | El estudio sugiere beneficios en favor a panitumumab.   |
| Hoyle 2013 (77)  | Reino Unido Libras esterlinas Año NR | Pacientes con diagnóstico de CCRm RAS no mutado previamente tratados.                                       | CET vs CET+ irinotecan vs PAN vs Mejor cuidado de soporte | Sistema de Salud | 10 años      | Costo de CET: £3.108 el primer mes. £2.730 subsecuente<br><br>PAN: £3.693 mensual<br><br>Irinotecan £882 mensual | PAN dominado<br><br>CET presenta dominancia extendida<br><br>CET vs Mejor cuidado £95.000/QALY<br><br>PAN vs Mejor cuidado £187.000/QALY<br><br>CET + irinotecan vs Mejor cuidado £88.000/QALY | Una vía y probabilístico, se observo una mayor sensibilidad a la sobrevida utilizando los medicamentos, sobre cualquier otro parámetro.                             | No reporta   | £ 20.000 – £ 30.000 | Es probable que los tres tratamientos sean considerados rentables en la población de pacientes del Reino Unido. |

AVG: años de vida ganados; BEV: Bevacizumab; bFOL = bolus FU/LV/oxaliplatin; C + IR = cetuximab + irinotecan; CAPOX: capecitabina + oxaliplatino; CCRm: Cáncer colorrectal metastásico; CET: Cetuximab; FOLFIRI: 5-flourouracilo, irinotecán; FOLFOX: ácido folínico, 5-flourouracilo, oxaliplatino; FU/LV = 5-flourouracil/leucovorin; IFL = irinotecan/5-flourouracil/leucovorin; NR: No reportado; PAN: Panitumumab; RAS: Oncogen viral. ASC/BSC : (active/best supportive care), mejor cuidado de soporte

### **Recomendaciones de otras agencias**

En relación a cetuximab y panitumumab, NICE no recomienda en monoterapia o con quimioterapia en pacientes que han progresado después de la quimioterapia de primera línea. Sin embargo, sí recomienda Cetuximab y Panitumumab como una opción, para su autorización de comercialización, para el CCRm (RAS) de tipo salvaje, sin tratamiento previo en adultos, en combinación con FOLFOX o FOLFIRI. Además, la recomendación es explícita en que esta decisión es sólo cuando las empresas proporcionen descuentos a los pacientes que deben ser acordados en sus planes de acceso (79).

*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* publica la evaluación del comité de expertos pan-canadienses de Oncología, el cual no recomienda financiar cetuximab ni Panitumumab como tratamiento de primera línea de pacientes con CCRm no resecable con RAS no mutado (80).

El Pharmaceutical Benefits Scheme: Muestra aprobación para cetuximab, en combinación con quimioterapia basada en platino, para cáncer metastásico recurrente, en pacientes tanto con Factor de crecimiento epitelial, como gen K RAS no mutado, en combinación con otros agentes o como monoterapia. Para Panitumumab, se encuentra aprobada la utilización del medicamento para cáncer colorrectal metastásico, con K RAS no mutado, sin embargo, se rechaza su utilización como primera línea, debido a la incertidumbre en el aumento de sobrevida, mostrado por la empresa, donde no se logra observar una diferencia significativo en el aumento de la sobrevida, al comparar con otras quimioterapias.

Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA): no se encontró recomendación para Panitumumab. Para Cetuximab, CONITEC, no recomienda la incorporación como alternativa de primera línea y no se pronuncia sobre la posible utilización en segunda línea.

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS): No se encontraron recomendaciones en IETS para Panitumumab, ni para Cetuximab.

Fondo Nacional de Recursos Uruguay: No se encontraron recomendaciones en FNR para Panitumumab, ni para Cetuximab.

### **Acuerdos de riesgo compartido**

Buscando en las mismas agencias internacionales mencionadas en la sección anterior, se encontró que en Inglaterra el descuento comercial que realiza la industria con el Departamento de Salud (Merck Serono para cetuximab y Amgen para Panitumumab) es confidencial (28).

En el caso de las ofertas recibidas por el Ministerio de Salud, las oferta recibidas por los laboratorios proveedores de panitumumab y cetuximab incorporan el costo de exámenes para determinar el gen RAS (biomarcadores KRAS, NRAS y BRAF) y biopsia líquida dentro de la cotización.

### **Precio Máximo Industrial**

Para calcular el precio máximo industrial, se presenta el costo mínimo de Cetuximab y Panitumumab considerando el precio en compras públicas, referencia internacional, y ofertas recibidas por laboratorios.

En el caso del precio de referencia internacional para Cetuximab, se utilizó el promedio de los 3 menores precios obtenidos de Argentina, Brasil, Colombia, México y Perú, seleccionándose los precios provenientes de Brasil, México y Colombia, los cuales fueron convertidos a USD 2017.

En el caso del precio de referencia internacional para Panitumumab, se utilizó el promedio de los 3 menores precios obtenidos de Argentina, Brasil, Colombia, México y Perú, seleccionándose los precios provenientes de Brasil, Argentina y Colombia, los cuales fueron convertidos a USD 2017.

Por último, para el precio de las ofertas entregadas por proveedores se utilizaron las cotizaciones recibidas a través del proceso de solicitud de información a proveedores.

**Tabla 12 Precio Máximo Industrial de los tratamientos evaluados en pesos.**

| Tratamiento                                    | Mercado Público | Precio de referencia internacional | Cotizaciones | Precio Máximo Industrial |
|--|-----------------|------------------------------------|--------------|--------------------------|
| <b>Cetuximab<br/>5mg/mL Ampolla<br/>20mL</b>   | \$220.261       | \$132.300                          | \$132.300    | \$132.300                |
| <b>Panitumumab<br/>20mg/mL<br/>Ampolla 5mL</b> | \$400.682       | \$650.169                          | \$324.000    | \$324.000                |

### **Costo por paciente**

#### **Cetuximab 2ª línea**

Se considera la posología recomendada por la EMA, administrar una vez a la semana, la primera dosis es de 400 mg de cetuximab por m<sup>2</sup> de superficie corporal. Todas las dosis semanales posteriores son de 250 mg de cetuximab por m<sup>2</sup> cada una, todos los cálculos consideraron una superficie corporal de 1,8. (81) Se estima que un paciente consumirá el medicamento hasta progresión de la enfermedad. El precio promedio de venta en IMS entre julio y diciembre de 2017 es de \$308.211 (IVA incluido) por ampolla de Erbitux® 5mg/ml. De esta forma, el costo anual es de \$69.902.298 de pesos por paciente.

#### **Panitumumab 2da línea**

Se considera la posología recomendada por la EMA (82) (6 mg/kg de peso corporal, administrada una vez cada dos semana), para el cálculo se consideró el peso de un adulto promedio de 72kg, el precio privado obtuvo mediante la página Kairos revisada en Julio del año 2017, la cual entregaba un valor de \$642.463 (IVA incluido)) por ampolla de Vectibix® 20mg /ml (5mL. De esta forma, el costo anual es de \$77.095.578 de pesos por paciente

### **Impacto Presupuestario**

Tomando en cuenta la población bajo control en las redes asistenciales y los datos de incidencia se calcula un aproximado de 2.500 pacientes con Cáncer colorrectal(5). De esta población, se estimó que un 40% de los pacientes podrían ser metastásicos (fuente de opinión de expertos y el estudio de verificación de costos del año 2015 (4), la cual es mayor a la estimada por la NICE ( 25% NICE [TA439]) (83)). De esta población, se estimó que un 40% de los pacientes contarían con gen K-RAS no mutados. Se estimó que un 40% de estos pacientes, tendrían fallo en la utilización de FOLFIRI o FOLFOX en primera línea (84), y finalmente, de esta población, un 72% tendría la posibilidad de ser tratados con cetuximab y/o panitumumab (NICE [TA439]) (4), entregando un resultado final de 115 pacientes, que podrían utilizar tanto Cetuximab como Panitumumab en segunda línea.

Para este impacto presupuestario se supone que la incidencia sería el aporte más grande de pacientes, de manera anual, debido al bajo tiempo de sobrevida de estos pacientes.

Para realizar la proyección a 5 años, se considera un aumento poblacional del 1,06% de acuerdo a los resultados del censo del 2017 y un aumento del 3% anual de los precios, cifra consistente con la meta de inflación que posee el Banco Central de Chile.

Además se agregó el costo del examen para el gen RAS, como parte del impacto presupuestario.

**Tabla 13 Ofertas recibidas por parte de laboratorios en pesos.**

| Tratamiento        | Presentación    | Precio ofertado |
|--------------------|-----------------|-----------------|
| <b>Cetuximab</b>   | Ampolla 5mg/mL  | \$132.300       |
| <b>Panitumumab</b> | Ampolla 20mg/mL | \$324.000       |

La estimación para el impacto presupuestario arrojó los siguientes resultados

**Tabla 14 Impacto presupuestario para cada tratamiento.**

| Alternativa terapéutica     | Año 1   | Año 2   | Año 3   | Año 4   | Año 5   |
|-----------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| <b>Cetuximab 2ª línea</b>   | \$4.276 | \$4.451 | \$4.633 | \$4.823 | \$5.020 |
| <b>Panitumumab 2ª línea</b> | \$4.610 | \$5.033 | \$5.495 | \$6.000 | \$6.550 |

Millones de pesos chilenos



## 12 IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES

**Nombre Patología:** Cáncer Colorectal

**Garantía:** Cetuximab y Panitumumab para pacientes con Cáncer colorectal metastásico portadores de GEN RAS no mutado.

**Vía de administración:** Endovenoso.

**Población Bajo Control:** Según cifras Sigges 2800 pacientes se encuentran el año 2016 en tto con Ca de Colon

**Población potencial objetivo:** Para el subgrupo se estima 100 pacientes

**Especialidades requeridas:** Cirugía coloproctológica, Oncólogo, biología molecular, anatómo patólogo

**Equipo Profesional de Apoyo:** Químico Farmacéutico para Farmacovigilancia, dispensación de medicamento y preparación oncológica, Enfermera para administración, evaluación de paciente y educación sobre terapia, Tecnólogo Médico para el apoyo de imagenología.

**Exámenes Asociados:** Marcadores tumorales, mutación Gen KRAS, N-RAS, B-RAF

**Otros Requerimientos:** Administración E.V. por infusión, con monitorización.

**Red de atención Potencial:**

Actualmente se cuenta con red potencial tanto en el sector Público, Privado y FFAA y de Orden. En relación al sector público corresponde potencialmente a la red de quimioterapia para tumores sólidos:



**POTENCIAL RED PUBLICA**

| SERVICIO DE SALUD         | ESTABLECIMIENTO   |
|---------------------------|---|
| ARICA                     | Hospital Dr. Juan Noé Crevanni                            |
| IQUIQUE                   | Hospital Dr. Ernesto Torres Galdames                      |
| ANTOFAGASTA               | Centro Oncológico Ambulatorio                             |
| COQUIMBO                  | Hospital San Juan de Dios (La Serena)                     |
| VALPARAISO                | Hospital Carlos Van Buren (Valparaíso)                    |
| METROPOLITANO NORTE       | Complejo Hospitalario San José                            |
| METROPOLITANO NORTE       | Instituto Nacional del Cáncer Dr. Caupolicán Pardo Correa |
| METROPOLITANO ORIENTE     | Hospital Del Salvador                                     |
| METROPOLITANO OCCIDENTE   | Hospital San Juan de Dios                                 |
| METROPOLITANO CENTRAL     | Hospital Clínico San Borja-Arriarán                       |
| METROPOLITANO SUR         | Hospital Barros Luco Trudeau                              |
| METROPOLITANO SUR ORIENTE | Complejo Hospitalario Dr. Sótero del Río                  |
| OHIGGINS                  | Hospital Regional de Rancagua                             |
| MAULE                     | Hospital Dr. César Garavagno Burotto (Talca)              |
| CONCEPCION                | Hospital Clínico Regional Dr. Guillermo Grant Benavente   |
| ARAUCANIA SUR             | Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena                     |
| VALDIVIA                  | Hospital Clínico Regional (Valdivia)                      |
| OSORNO                    | Hospital Base San José de Osorno                          |
| RELONCAVI                 | Hospital de Puerto Montt                                  |
| MAGALLANES                | Hospital Clínico de Magallanes Dr. Lautaro Navarro Avaria |

**POTENCIAL RED PRIVADA y FFAA:**

| SEREMI    | Nombre Establecimiento                |
|-----------|---------------------------------------|
| SEREMI RM | Clínica Santa María                   |
| SEREMI RM | Clínica Dávila                        |
| SEREMI RM | Hospital Clínico Universidad Católica |
| SEREMI RM | Clínica Las Condes                    |
| SEREMI RM | Clínica Alemana                       |
| SEREMI RM | Fundación Arturo López Pérez          |
| FFAA      | Hospital Militar                      |
| FFAA      | Hospital DIPRECA                      |

**Brechas:**

- Marcadores tumorales, para receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y **mutación del oncogen K-RAS, N-RAS, B-RAF no se realiza en el sistema público.**
- Bioquímico en biología molecular
- Sillones de Quimioterapia ambulatoria.
- Capacidad de elaboración de preparaciones oncológicas.

**Conclusión: Recomendación media Baja.** Dada la población objetivo potencial de 100 casos se puede realizar una coordinación en la red para administrar el fármaco a pesar de la Brecha de Sillones y especialistas, sin embargo, existe Brecha importante en el diagnóstico para este subgrupo de pacientes, por lo que debe asegurarse apoyo financiero para compra de los tres exámenes de mutación K-RAS, N-RAS, B-RAF, los cuales no se realizan en sistema público, de no ser cubierto el examen no se recomienda su implantación dado que no se puede identificar el subgrupo objetivo.



## 13 REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES

### **Repercusiones Éticas**

Respecto de la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en el análisis de la eficacia de las intervenciones contenidas en este informe, respecto a Cetuximab 1era línea los estudios fueron financiados respectivamente por Merck (37), Merck-Serono (Alemania), Sanofi-aventis (Noruega), Norwegian cancer society, Swedish cancer society (29), No reportado (39), Merck (40), Proyectos del ministerio de salud de China (41), y el Cancer research UK (42). Respecto de Cetuzimab 2da línea, un estudio (46) fue financiado por el Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la cura dei Tumor / Italian Medicines Agency (AIFA). En relación a Panitumumab 1ra línea, el ensayo fue subvencionado por Royal Marsden Hospital y el Institute of Cancer Research, National Institute for Health Research, Biomedical Research Centre (85,86) Sobre Panitumumab 2da línea (58–60), el único estudio fue financiado por Amgen. Finalmente, en relación a Bevacizumab 2da línea el único ensayo incluido (73), fue financiado por Genetech.

Respecto a la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en la evaluación económica de las intervenciones contenidas en este informe, tres estudios (76,77,87) no reportaron si recibieron financiamiento o no, en un estudio los autores reportan no haber recibido financiamiento (74), un estudio fue financiado por Merck (75), y en dos estudios los autores reportaron haber recibido financiamiento de Roche, Sanofi Aventis y Pfizer (82) y de la consultora Rti Health Solutions (78). Finalmente, en un estudio (88), la institución que patrocinó el estudio declaró haber recibido financiamiento de Roche, Celgene y Astra-Zeneca.

### **Repercusiones Sociales**

Se debe considerar que el cáncer colorrectal se presenta principalmente en personas mayores de 60 años, correspondiendo al 6% de las muertes por cáncer. La supervivencia a 5 años en pacientes con metástasis es cercana al 11%. El uso de cetuximab en segunda línea podría disminuir la mortalidad. En el caso de panitumumab el efecto neto del uso de estas terapias en personas con cáncer de colon en segunda línea es relativamente incierto. Sobre la base de la evidencia presentada no es posible cuantificar la magnitud del impacto que podrían tener las terapias de este informe para cáncer de colon en la calidad de la vida de las personas, en su capacidad laboral o escolar, en el requerimiento de asistencia en actividades de la vida diaria, redes de apoyo u otros.

**Repercusiones Jurídicas**

**Bevacizumab**

| Medio de verificación  | Criterio en evaluación  | SÍ/NO   |
|--|---|---|
| Información recibida por el Minsal por parte de Isapres o Superintendencia de Salud. | Existencia de acuerdos extracontractuales o litigios.   | De acuerdo a lo informado por Isapre Banmédica, Cruz Blanca y Vida Tres, no se registran litigios ni acuerdos extracontractuales para bevacizumab.                                      |
| Artículo 12 del reglamento.  | <p><b>Sujeción a la normativa aplicable.</b></p> <p>Se evalúan todos los criterios establecidos en el artículo 12.</p>  | No cumple con las características de efectividad necesarias para continuar con el análisis secuencial del artículo 12, por lo que no se evalúan todos los criterios en él establecidos. |
| Artículo 17 del reglamento.  | <p><b>Viabilidad de la Oferta.</b></p> <p>La oferta económica analizada fue presentada en cumplimiento a los requisitos formales establecidos en el artículo 17 del reglamento.</p> | No se recibieron ofertas.   |
| Artículo 19 del reglamento.  | Fijación del precio máximo industrial de acuerdo a las normas establecidas en el artículo 19 del reglamento.  | No se llegó a esta etapa del análisis secuencial.   |



**Cetuximab**

| Medio de verificación  | Criterio en evaluación  | SÍ/NO   |
|--|---|---|
| Información recibida por el Minsal por parte de Isapres o Superintendencia de Salud. | Existencia de acuerdos extracontractuales o litigios.   | De acuerdo a lo informado por Isapre Banmédica, Cruz Blanca y Vida Tres, no se registran litigios ni acuerdos extracontractuales para cetuximab.  |
| Artículo 12 del reglamento.  | <p><b>Sujeción a la normativa aplicable.</b></p> <p>Se evalúan todos los criterios establecidos en el artículo 12.</p>  | El informe es conforme a derecho para el tratamiento de segunda línea. En el caso del tratamiento de primera línea, no se cumple con todos los criterios establecidos en el artículo 12 por falta de eficacia en el primer análisis secuencial. |
| Artículo 17 del reglamento.  | <p><b>Viabilidad de la Oferta.</b></p> <p>La oferta económica analizada fue presentada en cumplimiento a los requisitos formales establecidos en el artículo 17 del reglamento.</p> | La oferta es presentada en pesos y cumple con la vigencia requerida, por lo que se considera viable desde el punto de vista jurídico.   |
| Artículo 19 del reglamento.  | Fijación del precio máximo industrial de acuerdo a las normas establecidas en el artículo 19 del reglamento.  | Sí.   |

**Panitumumab**

| Medio de verificación  | Criterio en evaluación   | SÍ/NO  |
|--|--|--|
| Información recibida por el Minsal por parte de Isapres o Superintendencia de Salud. | Existencia de acuerdos extracontractuales o litigios.  | De acuerdo a lo informado por Isapre Banmédica, Cruz Blanca y Vida Tres, no se registran litigios ni acuerdos extracontractuales para panitumumab. |
| Artículo 12 del reglamento.  | <b>Sujeción a la normativa aplicable.</b><br>Se evalúan todos los criterios establecidos en el artículo 12.  | Se analizan todos los criterios establecidos en el artículo 12, por lo que el informe se ajusta a derecho.   |
| Artículo 17 del reglamento.  | <b>Viabilidad de la Oferta.</b><br>La oferta económica analizada fue presentada en cumplimiento a los requisitos formales establecidos en el artículo 17 del reglamento. | La oferta es presentada en pesos y cumple con la vigencia requerida, por lo que se considera viable desde el punto de vista jurídico..             |
| Artículo 19 del reglamento.  | Fijación del precio máximo industrial de acuerdo a las normas establecidas en el artículo 19 del reglamento.   | Sí.  |



#### **14. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN**

La presente evaluación será actualizada en un plazo máximo de hasta 5 años o al presentarse alguna de las condiciones establecidas en el subtítulo II.ii Alcance y plazo de revisión de la evaluación, de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850.

## 15. CONCLUSIÓN

Para dar cumplimiento al artículo 28° del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° y 8° de la ley N°20.850, aprobado por el decreto N°13 del Ministerio de Salud, se concluye que el presente informe de evaluación se considera **no favorable para bevacizumab**, de acuerdo a lo establecido en el Título III. de las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 de este mismo ministerio.

Para dar cumplimiento al artículo 28° del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° y 8° de la ley N°20.850, aprobado por el decreto N°13 del Ministerio de Salud, se concluye que el presente informe de evaluación se considera **no favorable para cetuximab en primera línea**, de acuerdo a lo establecido en el Título III. de las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 de este mismo ministerio.

Para dar cumplimiento al artículo 28° del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° y 8° de la ley N°20.850, aprobado por el decreto N°13 del Ministerio de Salud, se concluye que el presente informe de evaluación se considera **favorable para cetuximab en segunda línea**, de acuerdo a lo establecido en el Título III. de las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 de este mismo ministerio.

Para dar cumplimiento al artículo 28° del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° y 8° de la ley N°20.850, aprobado por el decreto N°13 del Ministerio de Salud, se concluye que el presente informe de evaluación se considera **favorable para panitumumab en segunda línea**, de acuerdo a lo establecido en el Título III. de las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 de este mismo ministerio.

## 16. REFERENCIAS

1. Goldstein DA, Zeichner SB, Bartnik CM, Neustadter E, Flowers CR. Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review of the Value of Current Therapies. *Clin Colorectal Cancer*. 2016;15(1):1–6.
2. Ministerio de Salud. Guía Clínica Cáncer Colorrectal en Personas de 15 años y más. [Internet]. Guía Clínica AUGÉ. 2012 [cited 2017 Oct 12]. Available from: <http://web.minsal.cl/portal/url/item/db8329dc44e6371de0400101640126b5.pdf>
3. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Putting NICE guidance into practice Resource impact report : Cetuximab and panitumumab for previously untreated metastatic colorectal. 2017;(March).
4. Ministerio de Salud. Informe Final: Estudio De Verificación Del Costo Esperado Individual Promedio Por Beneficiario Del Conjunto Priorizado De Problemas De Salud Con Garantías Explícitas - 2015 [Internet]. 2016 [cited 2017 Oct 12]. Available from: <http://desal.minsal.cl/publicaciones/apoyo-reforma-ges/>
5. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2015 Mar;65(2):87–108. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25651787>
6. Ministerio de Salud. Estrategia Nacional de Cáncer, Chile. Doc para Consult pública [Internet]. 2016;72. Available from: <http://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2016/10/Estrategia-Nacional-de-Cancer-version-consulta-publica.pdf>
7. Thompson MR, O’Leary DP, Flashman K, Asimwe A, Ellis BG, Senapati A. Clinical assessment to determine the risk of bowel cancer using Symptoms, Age, Mass and Iron deficiency anaemia (SAMI). *Br J Surg*. 2017;104(10):1393–404.
8. John SKP, George S, Primrose JN, Fozard JBJ. Symptoms and signs in patients with colorectal cancer. *Color Dis* [Internet]. 2011;13(1):17–25. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1463-1318.2010.02221.x>
9. Robertson DJ, Stukel TA, Gottlieb DJ, Sutherland JM, Fisher ES. Survival after hepatic resection of colorectal cancer metastases: a national experience. *Cancer* [Internet]. 2009 Feb 15;115(4):752–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19130462>
10. European Medicines Agency (EMA). Anexo I Ficha Técnica O Resumen De Las Características Del Producto. Myozyme. 2013;196.
11. Bekaii-Saab T, Wu C. Seeing the forest through the trees: A systematic review of the safety and efficacy of combination chemotherapies used in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014 Jul;91(1):9–34.
12. Chan DLH, Segelov E, Wong RS, Smith A, Herbertson RA, Li BT, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors for metastatic colorectal cancer. In: Pavlakis N, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2017. p. CD007047.
13. Cui C-H, Huang S-X, Qi J, Zhu H-J, Huang Z-H, Yu J-L. Neoadjuvant chemotherapy (NCT) plus

- targeted agents versus NCT alone in colorectal liver metastases patients: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2015 Dec;6(41):44005–18.
14. Esin E, Yalcin S. Maintenance strategy in metastatic colorectal cancer: A systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2016 Jan;42:82–90.
  15. Gao G.-H., Zhou X.-L., Huang R.-F., Jiang J.-W., Chu Z.-H. LX-H. Cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. *Tumor*; 2009. p. 253–8.
  16. Golfinopoulos V, Salanti G, Pavlidis N, Ioannidis JP. Survival and disease-progression benefits with treatment regimens for advanced colorectal cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2007 Oct;8(10):898–911.
  17. Huxley N, Crathorne L, Varley-Campbell J, Tikhonova I, Snowsill T, Briscoe S, et al. 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 (Rockv)*. 2017 Jun;21(38):1–294.
  18. Kirstein MM, Lange A, Prenzler A, Manns MP, Kubicka S, Vogel A. Targeted Therapies in Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Assessment of Currently Available Data. *Oncologist*. 2014 Nov;19(11):1156–68.
  19. Ku GY, Haaland BA, de Lima Lopes G. Cetuximab in the first-line treatment of K-ras wild-type metastatic colorectal cancer: the choice and schedule of fluoropyrimidine matters. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012 Aug;70(2):231–8.
  20. Li X-X, Liang L, Huang L-Y, Cai S-J. Standard chemotherapy with cetuximab for treatment of colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2015 Jun;21(22):7022–35.
  21. LIN L, CHEN L-L, WANG Y, MENG X-Y, LIANG C, ZHOU F-X. Efficacy of cetuximab-based chemotherapy in metastatic colorectal cancer according to RAS and BRAF mutation subgroups: A meta-analysis. *Mol Clin Oncol*. 2016 Jun;4(6):1017–24.
  22. Liu L, Cao Y, Tan A, Liao C, Gao F. Cetuximab-based therapy versus non-cetuximab therapy for advanced cancer: a meta-analysis of 17 randomized controlled trials. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010 Apr;65(5):849–61.
  23. Liu L, Cao Y, Tan A, Liao C, Mo Z, Gao F. Cetuximab-based therapy vs noncetuximab therapy in advanced or metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *Color Dis*. 2010 May;12(5):399–406.
  24. Loupakis F, Cremolini C, Salvatore L, Schirripa M, Lonardi S, Vaccaro V, et al. Clinical impact of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancer*. 2012 Mar;118(6):1523–32.
  25. Lv W, Zhang GQ, Jiao A, Zhao BC, Shi Y, Chen BM, et al. Chemotherapy Plus Cetuximab versus Chemotherapy Alone for Patients with KRAS Wild Type Unresectable Liver-Confined Metastases Colorectal Cancer: An Updated Meta-Analysis of RCTs. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:8464905.
  26. Lv Z, Ning J, Chen H. Efficacy and toxicity of adding cetuximab to chemotherapy in the treatment of metastatic colorectal cancer: a meta-analysis from 12 randomized controlled



- trials. *Tumor Biol.* 2014 Dec;35(12):11741–50.
27. Pietrantonio F, Cremolini C, Petrelli F, Di Bartolomeo M, Loupakis F, Maggi C, et al. First-line anti-EGFR monoclonal antibodies in panRAS wild-type metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015 Oct;96(1):156–66.
  28. Qi W-X, Shen Z, Tang L-N, Yao Y. Does the addition of targeted biological agents to first-line chemotherapy for advanced colorectal cancer increase complete response? A systematic review and meta-analysis. *Color Dis.* 2014 Sep;16(9):O300–7.
  29. Rosa B, de Jesus JP, de Mello EL, Cesar D, Correia MM. Effectiveness and safety of monoclonal antibodies for metastatic colorectal cancer treatment: systematic review and meta-analysis. *Ecancermedicalscience.* 2015;9:582.
  30. Sabanathan D, Eslick GD, Shannon J. Use of Neoadjuvant Chemotherapy Plus Molecular Targeted Therapy in Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer.* 2016;15(4):e141–7.
  31. Vale CL, Tierney JF, Fisher D, Adams RA, Kaplan R, Maughan TS, et al. Does anti-EGFR therapy improve outcome in advanced colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2012 Oct;38(6):618–25.
  32. Wen F, Tang R, Sang Y, Li M, Hu Q, Du Z, et al. Which is false: Oxaliplatin or fluoropyrimidine? An analysis of patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with first-line epidermal growth factor receptor monoclonal antibody. *Cancer Sci.* 2013 Oct;104(10):1330–8.
  33. YAN P, TIAN J, QIAN J, ZHANG Y, WANG Z. Efficacy and safety of cetuximab combined with chemotherapy versus chemotherapy alone in the treatment of metastatic colorectal cancer: a systemic review with meta-analysis. *Pharm Care Res.* 2015 Aug;15(4):281–6.
  34. Zhang L, Ma L, Zhou Q. Overall and KRAS-specific results of combined cetuximab treatment and chemotherapy for metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2011;26(8):1025–33.
  35. Zhou S, Huang Y, Wei Y, Jiang Z, Zhang Y, Yang Q, et al. No survival benefit from adding cetuximab or panitumumab to oxaliplatin-based chemotherapy in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer in KRAS wild type patients: a meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(11):e50925.
  36. Lv S, Zhu Y, Lou J, Guo J, Huang Z. A meta analysis of cetuximab plus oxaliplatin based chemotherapy regimen for metastatic colorectal cancer. *Indian J Cancer.* 2014 Mar;51(7):113.
  37. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, de Braud F, Schuch G, Zubel A, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol.* 2011 Jul;22(7):1535–46.
  38. Tveit KM, Guren T, Glimelius B, Pfeiffer P, Sorbye H, Pyrhonen S, et al. Phase III Trial of Cetuximab With Continuous or Intermittent Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (Nordic FLOX) Versus FLOX Alone in First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: The NORDIC-VII Study. *J Clin Oncol.* 2012 May;30(15):1755–62.

39. Venook,A., Niedzwiecki, D., Hollis, D., Sutherland, S., Goldberg, R., Alberts, S., Benson, A., Wade, J., Schilsky, R., Mayer R. Phase III study of irinotecan/5FU/LV (FOLFIRI) or oxaliplatin/5FU/LV (FOLFOX) ± cetuximab for patients (pts) with untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC): CALGB 80203 preliminary results. *Journal of Clinical Oncology* . 2006. p. 3509–3509.
40. Van Cutsem E, Köhne C-H, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. Cetuximab Plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin As First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: Updated Analysis of Overall Survival According to Tumor *KRAS* and *BRAF* Mutation Status. *J Clin Oncol*. 2011 May;29(15):2011–9.
41. Ye L-C, Liu T-S, Ren L, Wei Y, Zhu D-X, Zai S-Y, et al. Randomized Controlled Trial of Cetuximab Plus Chemotherapy for Patients With *KRAS* Wild-Type Unresectable Colorectal Liver-Limited Metastases. *J Clin Oncol*. 2013 Jun;31(16):1931–8.
42. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, et al. 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*. 2011 Jun;377(9783):2103–14.
43. Borner M, Koeberle D, Von Moos R, Saletti P, Rauch D, Hess V, et al. Adding cetuximab to capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research SAKK. *Ann Oncol*. 2008 Mar;19(7):1288–92.
44. Xu XH, Ma R, Li LL LB. Clinical observation on cetuximab (C225) with FOLFOX4 in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancer Research and Clinic*. 2009. p. 695–6.
45. Chen K, Gong Y, Zhang Q, Shen Y, Zhou T. Efficacy and safety of addition of bevacizumab to FOLFIRI or irinotecan/bolus 5-FU/LV (IFL) in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Nov;95(46):e5221.
46. Passardi A, Scarpi E, Gelsomino F, Palladino MA, Casadei Gardini A, Turci D, et al. Impact of second-line cetuximab-containing therapy in patients with *KRAS* wild-type metastatic colorectal cancer: results from the ITACa randomized clinical trial. *Sci Rep*. 2017 Sep;7(1):10426.
47. Polikoff J, Mitchell EP, Badarinath S, Graham CD, Jennis A, Chen T-T, et al. Cetuximab plus FOLFOX for colorectal cancer (EXPLORE): Preliminary efficacy analysis of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2005 Jun;23(16\_suppl):3574–3574.
48. Chan DL, Pavlakis N, Shapiro J, Price TJ, Karapetis CS, Tebbutt NC, et al. Does the Chemotherapy Backbone Impact on the Efficacy of Targeted Agents in Metastatic Colorectal Cancer? A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. Rosell R, editor. *PLoS One*. 2015 Aug;10(8):e0135599.
49. Chen Q, Cheng M, Wang Z, Zhao S. The efficacy and safety of panitumumab plus irinotecan-based chemotherapy in the treatment of metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Dec;95(50):e5284.
50. Hoyle M, Crathorne L, Peters J, Jones-Hughes T, Cooper C, Napier M, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cetuximab (mono- or combination chemotherapy),

- bevacizumab (combination with non-oxaliplatin chemotherapy) and panitumumab (monotherapy) for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-lin. *Heal Technol Assess*. 2013 Apr;17(14):1–237.
51. Ibrahim EM, Abouelkhair KM. Clinical outcome of panitumumab for metastatic colorectal cancer with wild-type KRAS status: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Med Oncol*. 2011 Dec;28 Suppl 1:S310-7.
  52. Zheng L, Liang R. The efficacy and safety of panitumumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis from five randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther*. 2015 Aug;9:4471.
  53. Mocellin S, Baretta Z, Roqué i Figuls M, Solà I, Martin-Richard M, Hallum S, et al. Second-line systemic therapy for metastatic colorectal cancer. In: Mocellin S, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2017. p. CD006875.
  54. Murdoch D, Sager J. Will targeted therapy hold its promise? An evidence-based review. *Curr Opin Oncol*. 2008 Jan;20(1):104–11.
  55. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Barni S. Cetuximab and panitumumab in KRAS wild-type colorectal cancer: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2011 Jul;26(7):823–33.
  56. Shan L, Li M, Ma J, Zhang H. PCR-Based Assays versus Direct Sequencing for Evaluating the Effect of KRAS Status on Anti-EGFR Treatment Response in Colorectal Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Coppola D, editor. *PLoS One*. 2014 Sep;9(9):e107926.
  57. Tang N-P, Li H, Qiu Y-L, Zhou G-M, Wang Y, Ma J, et al. Risk/benefit profile of panitumumab-based therapy in patients with metastatic colorectal cancer: evidence from five randomized controlled trials. *Tumor Biol*. 2014 Oct;35(10):10409–18.
  58. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, et al. Wild-Type KRAS Is Required for Panitumumab Efficacy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Apr;26(10):1626–34.
  59. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, et al. Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI ± panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2014 Jan;25(1):107–16.
  60. Peeters M, Oliner KS, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, et al. Analysis of KRAS/NRAS Mutations in a Phase III Study of Panitumumab with FOLFIRI Compared with FOLFIRI Alone as Second-line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res*. 2015 Dec;21(24):5469–79.
  61. Ahmadizar F, Onland-Moret NC, De Boer A, Liu G, Maitland-Van Der Zee AH. Efficacy and safety assessment of the addition of bevacizumab to adjuvant therapy agents in cancer patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2015;10(9):1–27.
  62. Wagner ADA, Arnold D, Grothey AA, Haerting J, Unverzagt S. Anti-angiogenic therapies for

- metastatic colorectal cancer. In: Wagner ADA, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2009. p. CD005392.
63. Cao Y, Tan A, Gao F, Liu L, Liao C, Mo Z. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing chemotherapy plus bevacizumab with chemotherapy alone in metastatic colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2009 Jun;24(6):677–85.
  64. Galfrascoli E, Piva S, Cinquini M, Rossi A, La Verde N, Bramati A, et al. Risk/benefit profile of bevacizumab in metastatic colon cancer: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2011 Apr;43(4):286–94.
  65. Ilic I, Jankovic S, Ilic M. Bevacizumab Combined with Chemotherapy Improves Survival for Patients with Metastatic Colorectal Cancer: Evidence from Meta Analysis. Chang Y-J, editor. *PLoS One*. 2016 Aug;11(8):e0161912.
  66. Lv C, Wu S, Zheng D, Wu Y, Yao D, Yu X. The efficacy of additional bevacizumab to cytotoxic chemotherapy regimens for the treatment of colorectal cancer: an updated meta-analysis for randomized trials. *Cancer Biother Radiopharm*. 2013 Sep;28(7):501–9.
  67. Ma W-H, An Y-H, Zhang Y-Q, Guo Y, Li N. Bevacizumab maintenance treatment for colorectal cancer: A meta-analysis. *World Chinese J Dig*. 2017;25(4):340.
  68. Qu C-Y, Zheng Y, Zhou M, Zhang Y, Shen F, Cao J, et al. Value of bevacizumab in treatment of colorectal cancer: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015 Apr;21(16):5072.
  69. Tol J, Punt CJA. Monoclonal antibodies in the treatment of metastatic colorectal cancer: A review. *Clin Ther*. 2010 Mar;32(3):437–53.
  70. Welch S, Spithoff K, Rumble RB, Maroun J, Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. Bevacizumab combined with chemotherapy for patients with advanced colorectal cancer: a systematic review. *Ann Oncol*. 2010 Jun;21(6):1152–62.
  71. Cao R, Zhang S, Ma D, Hu L. A multi-center randomized phase II clinical study of bevacizumab plus irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment for Chinese patients with metastatic colorectal cancer. *Med Oncol*. 2015 Jan;32(1):325.
  72. Cohen MH, Gootenberg J, Keegan P, Pazdur R. FDA Drug Approval Summary: Bevacizumab Plus FOLFOX4 as Second-Line Treatment of Colorectal Cancer. *Oncologist*. 2007 Mar;12(3):356–61.
  73. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin (FOLFOX4) for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Results From the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol*. 2007 Apr;25(12):1539–44.
  74. Mittmann N, Au H-J, Tu D, O'Callaghan CJ, Isogai PK, Karapetis CS, et al. Prospective cost-effectiveness analysis of cetuximab in metastatic colorectal cancer: evaluation of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group CO.17 trial. *J Natl Cancer Inst*. 2009 Sep;101(17):1182–92.
  75. Starling N, Tilden D, White J, Cunningham D. Cost-effectiveness analysis of cetuximab/irinotecan vs active/best supportive care for the treatment of metastatic

- colorectal cancer patients who have failed previous chemotherapy treatment. *Br J Cancer* [Internet]. 2007 Jan 29;96(2):206–12. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/sj.bjc.6603561>
76. Annemans L, Van Cutsem E, Humblet Y, Van Laethem JL, Bleiberg H. Cost-effectiveness of cetuximab in combination with irinotecan compared with current care in metastatic colorectal cancer after failure on irinotecan--a Belgian analysis. *Acta Clin Belg.* 2007;62(6):419–25.
  77. Hoyle M, Peters J, Crathorne L, Jones-Hughes T, Cooper C, Napier M, et al. Cost-effectiveness of cetuximab, cetuximab plus irinotecan, and panitumumab for third and further lines of treatment for KRAS wild-type patients with metastatic colorectal cancer. *Value Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2013;16(2):288–96.
  78. Graham CN, Maglinte GA, Schwartzberg LS, Price TJ, Knox HN, Hechmati G, et al. Economic Analysis of Panitumumab Compared With Cetuximab in Patients With Wild-type KRAS Metastatic Colorectal Cancer That Progressed After Standard Chemotherapy. *Clin Ther.* 2016 Jun;38(6):1376–91.
  79. National Institute of Clinical Excellence (NICE). Cetuximab and panitumumab for previously untreated metastatic colorectal cancer [Internet]. 2017 [cited 2017 Oct 12]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta439/chapter/1-Recommendations>
  80. pan-Canadian Oncology Drug review (pCODR). Final recommendation for Cetuximab (Erbix) for Metastatic Colorectal Cancer [Internet]. 2013 [cited 2017 Oct 12]. Available from: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-erbitux-mcrc-fn-rec.pdf>
  81. CHMP. ANEXO I FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO [Internet]. [cited 2018 Aug 21]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000558/WC500029119.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000558/WC500029119.pdf)
  82. ANEXO I FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO [Internet]. [cited 2018 Aug 21]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000741/WC500047710.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000741/WC500047710.pdf)
  83. Cetuximab and panitumumab for previously untreated metastatic colorectal cancer | Guidance and guidelines | NICE. [cited 2018 Aug 21]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta439/resources>
  84. NICE. Cetuximab , bevacizumab vacizumab and panitumumab for the treatment of metastatic colorectal cancer after first- line chemother chemotherapy : y : Cetuximab ( monother ( monotherap apy y or combination chemother chemotherapy ), y ), bevacizuma. 2012;(242):1–53.
  85. Douillard J-Y, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab–FOLFOX4 Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2013 Sep;369(11):1023–34.
  86. Douillard J-Y, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Randomized, Phase III Trial of Panitumumab With Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin

- (FOLFOX4) Versus FOLFOX4 Alone As First-Line Treatment in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer: The PRIME Study. *J Clin Oncol*. 2010 Nov;28(31):4697–705.
87. Goldstein DA, Chen Q, Ayer T, Howard DH, Lipscomb J, El-Rayes BF, et al. First- and second-line bevacizumab in addition to chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a United States-based cost-effectiveness analysis. *J Clin Oncol*. 2015 Apr;33(10):1112–8.
88. Franken MD, van Rooijen EM, May AM, Koffijberg H, van Tinteren H, Mol L, et al. Cost-effectiveness of capecitabine and bevacizumab maintenance treatment after first-line induction treatment in metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2017 Apr;75:204–12.

