

# **Cetuximab para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico con tumores RAS de tipo salvaje**



**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

**UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA**



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Instituto Nacional  
de Salud



# INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

---

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA - RÁPIDA

## **Cetuximab para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico con tumores RAS de tipo salvaje**

Ciudad de Lima / Perú / Junio de 2020

---

*Cetuximab para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal  
metastásico con tumores RAS de tipo salvaje  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 06-2020*

**Dr. César Cabezas Sánchez**  
Jefe  
**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

**Dra. Lely Del Rosario Solari Zerpa**  
Directora General  
**CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA**

**Dra. Patricia Caballero Ñopo**  
Responsable  
**UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA**

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública  
Centro Nacional de Salud Pública  
Instituto Nacional de Salud  
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María  
Lima 11, Perú  
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado en respuesta a un requerimiento del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

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

## Autor

Adolfo Aramburu<sup>1</sup>

## Revisores

Ericson Gutiérrez<sup>1</sup>

Patricia Caballero<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

## Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/evaluaciones-de-tecnolog%C3%ADas-sanitarias>



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

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

## Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Cetuximab para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico con tumores RAS de tipo salvaje. Elaborado por Adolfo Aramburu. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, junio de 2020. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 06-2020.

---

*Cetuximab para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico con tumores RAS de tipo salvaje*  
*Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 06-2020*

## TABLA DE CONTENIDO

MENSAJES CLAVE .....	7
RESUMEN EJECUTIVO .....	7
I. INTRODUCCIÓN .....	11
II. OBJETIVO .....	14
III. MÉTODO.....	14
IV. RESULTADOS .....	16
V. CONCLUSIONES .....	21
VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES.....	22
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS .....	22
VIII. FINANCIAMIENTO .....	22
IX. REFERENCIAS.....	23
X. ANEXOS.....	26

## MENSAJES CLAVE

- Este documento técnico se realiza a solicitud del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
- El cáncer colorrectal en el Perú constituye el quinto tipo de cáncer más frecuente y el sexto con mayor mortalidad. En el diagnóstico inicial, un 25% de pacientes presentan metástasis distante.
- Cetuximab es un antagonista del receptor de factor del crecimiento epidérmico, indicado para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico en tumores con sobreexpresión del EGFR y de tipo KRAS salvaje. Cuenta con aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) desde el año 2004. En Perú, cuenta con dos registros sanitarios con vigencia prorrogada provisional.
- El objetivo de la ETS rápida fue describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de cetuximab para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico con tumores RAS de tipo salvaje.
- La pregunta PICO formulada fue la siguiente, **P:** adultos con cáncer colorrectal metastásico y tumores RAS de tipo salvaje; **I:** cetuximab + quimioterapia (C+Qt); **C:** quimioterapia sola (Qt), bevacizumab + quimioterapia (B+Qt) o panitumumab + quimioterapia (P+Qt); **O:** Sobrevida global, sobrevida libre de progresión, tasa de respuesta y eventos adversos.
- En tumores de lado izquierdo y RAS de tipo salvaje, C+Qt fue superior a Qt, B+Qt, y similar a P+Qt en términos de sobrevida global, sobrevida libre de progresión y tasa de respuesta objetiva.
- En tumores de lado derecho y RAS de tipo salvaje, no se observó diferencia entre C+Qt, Qt, B+Qt o P+Qt en términos de sobrevida global, sobrevida libre de progresión y tasa de respuesta objetiva.
- En tumores KRAS de tipo salvaje, C+Qt fue superior a solo Qt en términos de sobrevida libre de progresión y tasa de respuesta objetiva, pero similar en términos de sobrevida global.
- En tumores KRAS de tipo salvaje, C+Qt fue superior a B+Qt en términos de sobrevida global y tasa de respuesta objetiva, pero similar en términos de sobrevida libre de progresión.
- En tumores KRAS de tipo salvaje, C+Qt fue similar a P+Qt en términos de sobrevida global, sobrevida libre de progresión y tasa de respuesta objetiva.
- En comparación con solo Qt, C+Qt incrementó el riesgo de eventos adversos de grado 3-4, tales como: toxicidad dermatológica, diarrea, hipertensión, anorexia y mucositis/estomatitis.
- Las 06 GPC incluidas recomiendan C+Qt como alternativa para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico con tumores RAS de tipo salvaje.
- Tres ETS nacionales no recomiendan dar cobertura a C+Qt citando aspectos relacionados con su eficacia y costo-efectividad. La ETS de NICE recomienda, tanto C+Qt, como P+Qt.
- Ambas RS fueron consideradas como nivel de confianza bajo. Las GPC incluidas obtuvieron un puntaje en la valoración global de calidad que varió grandemente entre 60,1% y 84,6%.

## RESUMEN EJECUTIVO

### INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas; la pregunta PICO fue la siguiente: **P:** adultos con cáncer colorrectal metastásico y tumores RAS de tipo salvaje; **I:** cetuximab + quimioterapia (C+Qt); **C:** quimioterapia sola (Qt), bevacizumab + quimioterapia (B+Qt) o panitumumab + quimioterapia (P+Qt); **O:** Sobrevida global, sobrevida libre de progresión, tasa de respuesta y eventos adversos.

#### a. Cuadro clínico

En Perú, el cáncer colorrectal constituye el quinto tipo de cáncer más frecuente y el sexto con mayor mortalidad. En el diagnóstico inicial, un 25% de pacientes presenta enfermedad metastásica distante. En los últimos veinte años, la sobrevida global de pacientes con cáncer colorrectal metastásico se ha extendido, gracias a la aprobación de nuevas terapias administradas en combinación con agentes citotóxicos, y la identificación de mutaciones genéticas que pueden predecir la respuesta al tratamiento.

#### b. Tecnología sanitaria

Cetuximab es un antagonista del receptor de factor del crecimiento epidérmico, indicado para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico en tumores con sobreexpresión del EGFR y de tipo KRAS salvaje. Actúa mediante inhibición del crecimiento celular, inducción de apoptosis y disminución de la producción de metaloproteinasas de matriz y del factor de crecimiento endotelial vascular. Se recomienda una dosis inicial de 400 mg/m<sup>2</sup>, seguida de dosis semanales de 250 mg/m<sup>2</sup>, administradas en monoterapia o en combinación con quimioterapia. Cuenta con aprobación de la FDA desde el año 2004. En Perú, cuenta con dos registros sanitarios con vigencia prorrogada provisional.

### OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de cetuximab para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico con tumores RAS de tipo salvaje.

### METODOLOGÍA

Búsqueda sistemática en Medline, The Cochrane Library y LILACS, complementada con la búsqueda en páginas de agencias gubernamentales y buscadores genéricos. La calidad se valoró usando AMSTAR 2 para RS, la herramienta de la colaboración Cochrane para ensayos clínicos y AGREE II para las GPC.

## **RESULTADOS**

### **Sobrevida global**

En tumores de lado izquierdo y RAS de tipo salvaje, C+Qt fue superior a Qt (HR: 0,48; IC 95%: 0,34 a 0,66), B+Qt (HR: 0,55; IC 95%: 0,40 a 0,75) y similar a P+Qt. En tumores de lado derecho y RAS de tipo salvaje, no se observó diferencia entre C+Qt, Qt, B+Qt o P+Qt. En tumores KRAS de tipo salvaje, C+Qt fue superior a B+Qt (HR: 0,75; IC 95%: 0,62 a 0,90) y similar a Qt y a P+Qt.

### **Sobrevida libre de progresión**

En tumores de lado izquierdo y RAS de tipo salvaje, C+Qt fue superior a Qt (HR: 0,48; IC 95%: 0,34 a 0,67), B+Qt (HR: 0,71; IC 95%: 0,52 a 0,96) y similar a P+Qt. En tumores de lado derecho y RAS de tipo salvaje, no se observó diferencia entre C+Qt, Qt y B+Qt. En tumores KRAS de tipo salvaje, C+Qt fue superior a Qt (HR: 0,79; IC 95%: 0,67 a 0,93) y similar a B+Qt y a P+Qt.

### **Tasa de respuesta objetiva**

En tumores de lado izquierdo y RAS de tipo salvaje, C+Qt fue superior a Qt (OR: 3,00; IC 95%: 2,17 a 4,13), B+Qt (OR: 1,56; IC 95%: 1,15 a 2,13) y similar a P+Qt. En tumores de lado derecho y RAS de tipo salvaje, no se observó diferencia entre C+Qt, Qt, B+Qt y P+Qt. En tumores KRAS de tipo salvaje, C+Qt fue superior a Qt (OR: 1,66; IC 95%: 1,38 a 2,01) y a B+Qt (OR: 1,34; IC 95%: 1,13 a 1,59), pero similar a P+Qt.

### **Eventos adversos grado 3-4**

En comparación con solo Qt, C+Qt incrementó el riesgo de eventos adversos de grado 3-4, tales como: toxicidad dermatológica (RR: 20,76; IC 95%: 3,87 a 111,33), diarrea (RR: 1,48; IC 95%: 1,33 a 1,64), hipertensión (RR: 1,69; IC 95%: 1,17 a 2,46), anorexia (RR: 1,57; IC 95%: 1,18 a 2,10) y mucositis/estomatitis (RR: 2,69; IC 95%: 1,90 a 3,80), sin diferencias en el riesgo de anemia, fatiga, náuseas/vómitos, neutropenia o trombocitopenia.

### **Recomendaciones en GPC:**

Todas las GPC incluidas recomiendan cetuximab en combinación con Qt para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico con tumores RAS de tipo salvaje. Cuatro de las seis GPC incluidas recomiendan adicionalmente panitumumab en combinación con Qt como alternativa para el tratamiento de este tipo de pacientes. La GPC de NCCN restringe su recomendación sobre cetuximab y panitumumab a pacientes con tumores de lado izquierdo.

### **Evaluaciones de Tecnología Sanitaria:**

Tres ETS nacionales, desarrolladas por IETSI y DIGEMID, no recomiendan dar cobertura a C+Qt en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con tumores RAS de tipo salvaje, citando aspectos relacionados con su eficacia y costo-efectividad. La ETS de NICE recomienda, tanto C+Qt como P+Qt.

### **Evaluación de la calidad metodológica:**

Ambas RS fueron consideradas como nivel de confianza bajo. Las GPC de Colombia, SIGN, NICE y Chile obtuvieron los puntajes más altos en la valoración global de calidad (84,6%, 79,2%, 78,6% y 76,8%), mientras que las GPC de NCCN y ESMO obtuvieron los puntajes más bajos (60,1% y 64,7%).

## **CONCLUSIONES**

- En tumores de lado izquierdo y RAS de tipo salvaje, C+Qt fue superior a Qt, B+Qt, y similar a P+Qt en términos de sobrevida global, sobrevida libre de progresión y tasa de respuesta objetiva.
- En tumores de lado derecho y RAS de tipo salvaje, no se observó diferencia entre C+Qt, Qt, B+Qt o P+Qt en términos de sobrevida global, sobrevida libre de progresión y tasa de respuesta objetiva.
- En tumores KRAS de tipo salvaje, C+Qt fue superior a solo Qt en términos de sobrevida libre de progresión y tasa de respuesta objetiva, pero similar en términos de sobrevida global.
- En tumores KRAS de tipo salvaje, C+Qt fue superior a B+Qt en términos de sobrevida global y tasa de respuesta objetiva, pero similar en términos de sobrevida libre de progresión.
- En tumores KRAS de tipo salvaje, C+Qt fue similar a P+Qt en términos de sobrevida global, sobrevida libre de progresión y tasa de respuesta objetiva.
- En comparación con solo Qt, C+Qt incrementó el riesgo de eventos adversos de grado 3-4, tales como: toxicidad dermatológica, diarrea, hipertensión, anorexia y mucositis/estomatitis, sin diferencias en el riesgo de anemia, fatiga, náuseas/vómitos, neutropenia o trombocitopenia
- Las 06 GPC incluidas recomiendan cetuximab como alternativa de tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con tumores RAS de tipo salvaje. La GPC de NCCN restringe su recomendación a pacientes con tumores de lado izquierdo.
- Tres ETS nacionales no recomiendan dar cobertura a C+Qt en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con tumores RAS de tipo salvaje, citando aspectos relacionados con su eficacia y costo-efectividad. La ETS de NICE recomienda, tanto C+Qt como P+Qt.
- Ambas RS fueron consideradas como nivel de confianza bajo. Las GPC incluidas obtuvieron un puntaje en la valoración global de calidad que varió grandemente entre 60,1% y 84,6%.

**PALABRAS CLAVES:** Cetuximab, Neoplasias Colorrectales, evaluación de la tecnología biomédica.

## I. INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. La Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) del Instituto Nacional de Salud, en el marco de sus competencias, analizó el pedido y tras la coordinación con los responsables asignados de las instituciones solicitantes se establecieron y consensuaron los alcances de la evaluación, tales como la población de estudio, intervención, comparadores y desenlaces.

### a. Cuadro clínico

El cáncer colorrectal es un tipo de neoplasia maligna gastrointestinal originada en el colon o el recto. Aunque ambas formas pueden definirse simplemente como cáncer de colon o recto dependiendo de su origen, a menudo se combinan debido a muchas características biológicas y clínicas comunes (1).

A nivel mundial, el cáncer colorrectal es la tercera neoplasia más frecuente y la segunda causa de muerte por cáncer. En América del Sur, la tasa de incidencia estandarizada por edad es 18,6 por cien mil habitantes, y la tasa de mortalidad estandarizada por edad es 8,9 por cien mil habitantes (2). En Perú, se estima una tasa de incidencia estandarizada por edad de 13,3 por cien mil habitantes, y una tasa de mortalidad estandarizada por edad de 6,5 por cien mil habitantes, siendo el quinto tipo de cáncer con mayor frecuencia y el sexto con mayor mortalidad (3).

Aproximadamente, 60-65% de casos de cáncer colorrectal surgen esporádicamente, es decir, ocurren en individuos sin antecedentes familiares o mutaciones genéticas heredadas que aumenten el riesgo, siendo en gran parte atribuible a factores de riesgo ambiental modificables, como la obesidad, inactividad física, consumo de carnes rojas y procesadas, consumo de alcohol y tabaquismo (4).

La historia natural del cáncer colorrectal se puede dividir en cuatro etapas: iniciación, promoción, progresión y metástasis. La duración de cada etapa es difícil de estimar con precisión; sin embargo, generalmente se requieren décadas para completar todas las etapas (4). Cuando el cáncer colorrectal se diagnostica en una etapa temprana, la tasa de supervivencia a los 5 años se aproxima al 90%, en comparación con 13% cuando la enfermedad se diagnostica en etapas avanzadas (1). Lamentablemente, al momento del diagnóstico inicial aproximadamente un 25% de pacientes habrá desarrollado una enfermedad metastásica distante (5,6).

En los últimos veinte años, la supervivencia de pacientes con cáncer colorrectal metastásico se ha extendido desde 10 meses hasta más de 20 meses, en gran parte debido a la aprobación de nuevas terapias moleculares y la identificación de mutaciones genéticas que predicen la respuesta al tratamiento y pueden discriminar entre los diferentes tipos de pronóstico en dichos pacientes (7).

La regulación positiva del gen del receptor de factor del crecimiento epidérmico (EGFR) ocurre hasta en un 80% de los cánceres colorrectales. Algunas terapias biológicas actúan inhibiendo la ruta de señalización del EGFR. Sin embargo, la mutación en la familia de protooncogenes RAS (*HRAS*, *NRAS* y *KRAS*) puede conferir inmunidad a las células tumorales hacia los efectos de estos fármacos. Las mutaciones de *KRAS* ocurren en un 30% a 50% de pacientes y se asocia con mayor riesgo de recurrencia, progresión más rápida de la enfermedad y menor supervivencia. Las mutaciones en *NRAS* ocurren con menor frecuencia, pero al igual que las mutaciones de *KRAS* pueden activar la vía RAS produciendo resistencia a las terapias dirigidas al EGFR. La mutación de *HRAS* se encuentra raramente en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. (8).

Por otro lado, la elección de la quimioterapia y la terapia biológica debe basarse en los objetivos del tratamiento, teniendo en cuenta la eficacia y la tolerabilidad de cada régimen, y uniéndolos a las características y deseos clínicos del paciente (9). En la **Tabla 1** se resumen las terapias biológicas aprobadas para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico.

**Tabla 1.** Terapias dirigidas aprobadas por FDA para el cáncer colorrectal metastásico

Nombre genérico	Nombre comercial	Año de aprobación	Registro sanitario en Perú
<b>Anti-EGFR</b>			
Cetuximab	Erbitux®	2004	Si
Panitumumab	Vectibix®	2006	Si
<b>Anti VEGF/VEGFR</b>			
Bevacizumab	Avastin®	2004	Si
Ziv-aflibercept	Zaltrap®	2012	No
Regorafenib	Stivarga®	2012	Si
Ramucirumab	Cyramza®	2015	Si
<b>Inhibidores de puntos de control</b>			
Pembrolizumab	Keytruda®	2017	Si
Nivolumab	Opdivo®	2017	Si
Ipilimumab	Yervoy®	2018	Si

**Fuente:** Adaptado de Xie Y-H, Chen Y-X, Fang J-Y. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):22.

## b. Tecnología sanitaria

Cetuximab (Erbix®) es un antagonista del receptor de factor del crecimiento epidérmico (EGFR) indicado para el tratamiento en primera línea del cáncer colorrectal metastásico en tumores con sobreexpresión del EGFR y de tipo KRAS salvaje, en combinación con FOLFIRI (fluorouracilo, leucovorina e irinotecan). Cetuximab no está indicado en tumores de tipo RAS mutado o cuando se los resultados de la mutación RAS son desconocidos (10).

Cetuximab se une específicamente al EGFR inhibiendo competitivamente la unión del factor de crecimiento epidérmico y otros ligandos, como el factor de crecimiento transformante alfa. Este mecanismo produce inhibición del crecimiento celular, inducción de apoptosis y disminución de la producción de metaloproteinasas de matriz y del factor de crecimiento endotelial vascular (10).

Se recomienda una dosis inicial de 400 mg/m<sup>2</sup>, seguida de dosis semanales de 250 mg/m<sup>2</sup>, administradas en monoterapia o en combinación con quimioterapia (10). La incidencia de reacciones adversas más comunes (>25%) incluyen rash, prurito, cambios en las uñas, dolor de cabeza, diarrea e infección. Asimismo, se ha observado mayor riesgo de eventos adversos serios como arresto cardiopulmonar, toxicidad pulmonar, toxicidad dermatológica, hipomagnesemia, y toxicidad embriofetal (10).

Cetuximab cuenta con aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico desde el año 2004, bajo la denominación comercial de Erbitux® (10). En Perú, cuenta con dos registros sanitarios con vigencia prorrogada provisional (11).

Según información del Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) (12), el costo mensual de tratamiento con cetuximab en un paciente adulto de 60 Kg y estatura de 160 cm, sin considerar gastos de hospitalización, insumos ni fármacos coadyuvantes es de aproximadamente S/. 16 448.00 (**Tabla 2**).

**Tabla 2.** Costos del medicamento por un mes de tratamiento en un paciente adulto de 60 Kg y 160 cm de estatura\*.

Nombre del medicamento	Costo unitario (S/.)	Dosis recomendada	Nº de viales al mes	Costo total (S/.)
Erbix® 100 mg/20ml	1028.00	250 mg/m <sup>2</sup> semanales <b>Superficie corporal:</b> 1,63 m <sup>2</sup> <b>Dosis semanal:</b> 407.5 mg <b>Dosis mensual:</b> 1630 mg	≈16	<b>16 448.00</b>

\* Los precios corresponden al más bajo en el sector público.

**Fuente:** Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)

*Cetuximab para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico con tumores RAS de tipo salvaje*  
*Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 06-2020*

## II. OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de cetuximab para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico con tumores RAS de tipo salvaje.

## III. MÉTODO

### a. Formulación de pregunta PICO

¿Cuál es el nivel de eficacia y seguridad del uso de cetuximab para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico con tumores RAS de tipo salvaje? (**Tabla 3**).

**Tabla 3.** Pregunta PICO.

<b>P</b>	Pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico y tumores RAS de tipo salvaje
<b>I</b>	Cetuximab + quimioterapia, en terapia de primera línea
<b>C</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Quimioterapia</li><li>• Bevacizumab + quimioterapia</li><li>• Panitumumab + quimioterapia</li></ul>
<b>O</b>	<p><b>Eficacia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sobrevida global, sobrevida libre de progresión, tasa de respuesta objetiva</li></ul> <p><b>Seguridad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Eventos adversos.</li></ul>

### b. Estrategia de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de cetuximab para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico con tumores RAS de tipo salvaje, se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: Medline (Pubmed), The Cochrane Library y LILACS. La fecha de búsqueda fue el 28 de abril de 2020. Asimismo, se verificó las listas de referencias de los estudios identificados, con la finalidad de incluir cualquier referencia adicional relevante.

Para la identificación de guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) se desarrolló una búsqueda directa en repositorios digitales de agencias elaboradoras de estos documentos. Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes tipos de documentos pueden ser consultadas en los **Anexos 01, 02 y 03**.

**c. Selección de evidencia y extracción de datos**

La selección de estudios en las diferentes bases de datos fue desarrollada por un solo revisor, y consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas. La selección de estudios fue limitada a ensayos clínicos aleatorizados controlados y revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados controlados, con o sin meta-análisis, publicados en idioma español o inglés, sin restricción por fecha de publicación.

**d. Evaluación de calidad**

La valoración de la calidad de las fuentes de información incluidas en el presente documento técnico fue realizada por un solo revisor, empleando las siguientes herramientas metodológicas:

**Revisiones sistemáticas:** se utilizó la herramienta AMSTAR 2 (13). Esta herramienta consta de dieciséis ítems distintos, de los cuales siete ítems son considerados críticos y nueve ítems no críticos. En base a ello, la confianza en una revisión sistemática puede ser considerada alta (ninguna debilidad crítica y hasta una no crítica), media (ninguna debilidad crítica y más de una debilidad no crítica), baja (hasta una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas) o críticamente baja (más de una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas).

**Ensayos clínicos aleatorizados:** se valoró el riesgo de sesgo de los estudios utilizando la herramienta propuesta por la colaboración Cochrane (14), la cual incluye la evaluación de los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes de sesgo.

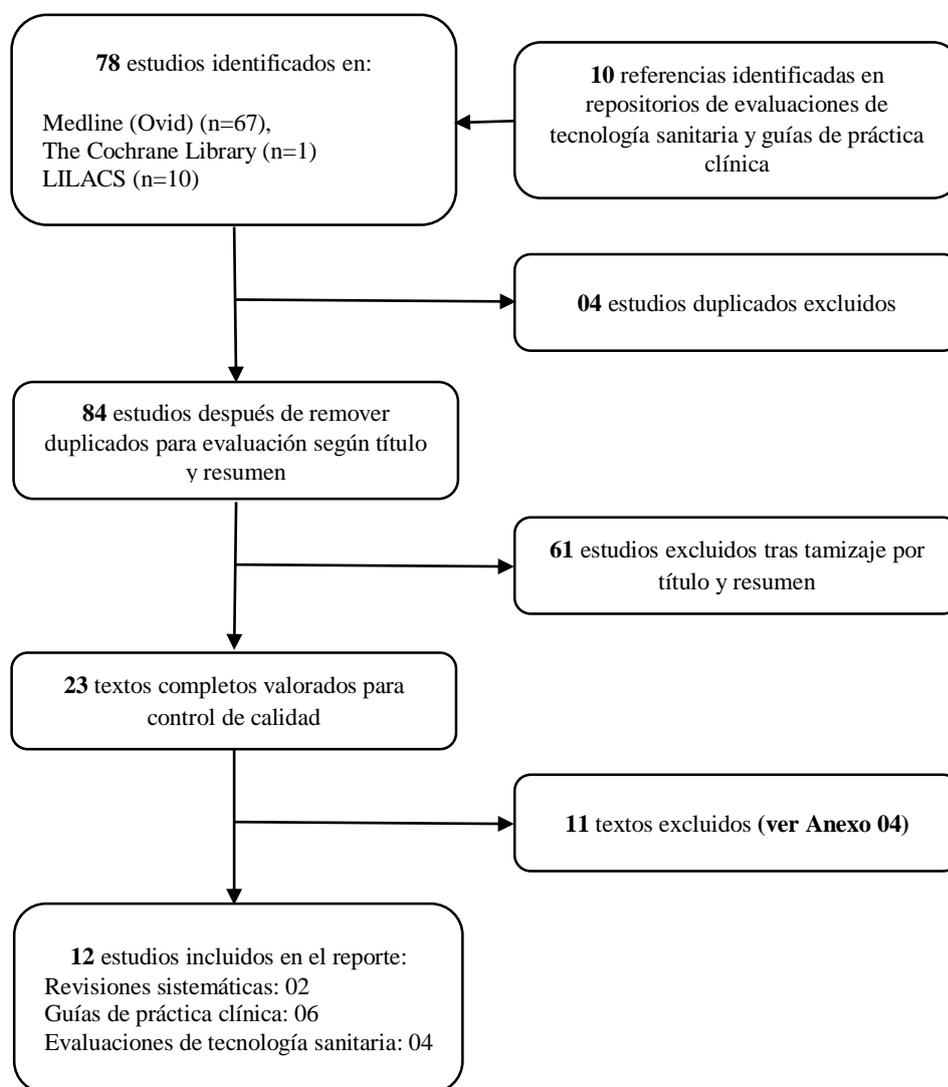
**Guías de práctica clínica:** se evaluó la calidad metodológica utilizando el instrumento AGREE II (15), compuesto por 23 ítems organizados en seis dominios: alcance y objetivo; participación de los implicados; rigor en la elaboración; claridad de la presentación; aplicabilidad; e independencia editorial.

## IV. RESULTADOS

### a. Selección de estudios

Se identificó dos revisiones sistemáticas (16,17), seis guías de práctica clínica (18–23) y cuatro evaluaciones de tecnología sanitaria (24–27) que respondieron a la pregunta PICO de interés. No se identificaron evaluaciones económicas realizadas en Perú u otros países de América Latina (**Figura 1**).

**Figura 1.** Flujograma de selección de artículos.



Las revisiones sistemáticas incluidas fueron publicadas en los años 2020 (16) y 2014 (17), con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de cetuximab en combinación con quimioterapia como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer colorrectal metastásico, a través de meta-análisis en red (16) o meta-análisis tradicional (17). Una revisión fue financiada mediante fondos gubernamentales (16), mientras que la revisión restante declaró no haber recibido ningún financiamiento (17). Las características detalladas de las revisiones sistemáticas incluidas se presentan en el **Anexo 05**.

Las Guías de Práctica Clínica seleccionadas fueron desarrolladas por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (18), por el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (19), por el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) (20), por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia (MSPS) (21), por la European Society for Medical Oncology (ESMO) (22) y por el Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (23). El periodo de publicación abarcó entre los años 2016 y 2020.

Las evaluaciones de tecnología sanitaria fueron desarrolladas por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación en el 2016 y 2019 (24,25), por el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) en el año 2017 (26) y por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) en el año 2013 (27).

## **b. Principales resultados**

### **Resultados relacionados con la eficacia**

#### **Sobrevida global**

##### ***Tumores RAS de tipo salvaje***

En cáncer colorrectal metastásico de lado izquierdo y RAS de tipo salvaje, cetuximab + quimioterapia mejoró significativamente la sobrevida global, en comparación con solo quimioterapia (hazard ratio [HR]: 0,48; IC 95%: 0,34 a 0,66) y en comparación con bevacizumab + quimioterapia (HR: 0,55; IC 95%: 0,40 a 0,75). No se observó diferencias significativas en comparación con panitumumab + quimioterapia (HR: 0,80; IC 95%: 0,48 a 1,34) (16).

En cáncer colorrectal metastásico de lado derecho y RAS de tipo salvaje, no se observó diferencias significativas en la supervivencia global entre cetuximab + quimioterapia y solo quimioterapia (HR: 1,14; IC 95%: 0,63 a 2,07), bevacizumab + quimioterapia (HR: 1,59; IC 95%: 0,96 a 2,63), o panitumumab + quimioterapia (HR: 1,69; IC 95%: 0,67 a 4,29) (16).

### ***Tumores KRAS de tipo salvaje***

Cetuximab + quimioterapia mejoró significativamente la supervivencia global en comparación con bevacizumab + quimioterapia (HR: 0,75; IC 95%: 0,62 a 0,90), mientras que no se observó diferencias significativas, en comparación con solo quimioterapia (HR: 0,88; IC 95%: 0,74 a 1,04) o panitumumab + quimioterapia (HR: 1,10; IC 95%: 0,83 a 1,46) (16).

### **Sobrevivencia libre de progresión**

#### ***Tumores RAS de tipo salvaje***

En cáncer colorrectal metastásico de lado izquierdo y RAS de tipo salvaje, cetuximab + quimioterapia mejoró significativamente la supervivencia libre de progresión, en comparación con solo quimioterapia (HR: 0,48; IC 95%: 0,34 a 0,67) y en comparación con bevacizumab + quimioterapia (HR: 0,71; IC 95%: 0,52 a 0,96). No se observó diferencias significativas en comparación con panitumumab + quimioterapia (HR: 0,91; IC 95%: 0,54 a 1,53) (16).

En cáncer colorrectal metastásico de lado derecho y RAS de tipo salvaje, no se observó diferencias significativas entre cetuximab + quimioterapia y solo quimioterapia (HR: 0,69; IC 95%: 0,38 a 1,28) ni entre cetuximab + quimioterapia y panitumumab + quimioterapia (HR: 1,19; IC 95%: 0,46 a 3,03). Bevacizumab + quimioterapia mejoró significativamente la supervivencia libre de progresión, en comparación con cetuximab + quimioterapia (HR: 0,45; IC 95%: 0,27 a 0,74) (16).

#### ***Tumores KRAS de tipo salvaje***

Cetuximab + quimioterapia mejoró significativamente la supervivencia libre de progresión en comparación con solo quimioterapia (HR: 0,79; IC 95%: 0,67 a 0,93), mientras que no se observó diferencias significativas, en comparación con bevacizumab + quimioterapia (HR: 0,97; IC 95%: 0,82 a 1,15) o panitumumab + quimioterapia (HR: 1,12; IC 95%: 0,85 a 1,48) (16).

## **Tasa de respuesta objetiva**

### ***Tumores RAS de tipo salvaje***

En cáncer colorrectal metastásico de lado izquierdo y RAS de tipo salvaje, cetuximab + quimioterapia mejoró significativamente la supervivencia libre de progresión, en comparación con solo quimioterapia (OR: 3,00; IC 95%: 2,17 a 4,13) y en comparación con bevacizumab + quimioterapia (OR: 1,56; IC 95%: 1,15 a 2,13). No se observó diferencias significativas en comparación con panitumumab + quimioterapia (OR: 1,47; IC 95%: 0,92 a 2,34) (16).

En cáncer colorrectal metastásico de lado derecho y RAS de tipo salvaje, no se observó diferencias significativas en la supervivencia global entre cetuximab + quimioterapia y solo quimioterapia (OR: 1,72; IC 95%: 0,94 a 3,16), bevacizumab + quimioterapia (OR: 1,19; IC 95%: 0,72 a 1,95), o panitumumab + quimioterapia (OR: 1,09; IC 95%: 0,47 a 2,54) (16).

### ***Tumores KRAS de tipo salvaje***

Cetuximab + quimioterapia mejoró significativamente la probabilidad de alcanzar una respuesta objetiva en comparación con solo quimioterapia (OR: 1,66; IC 95%: 1,38 a 2,01) y en comparación con bevacizumab + quimioterapia (OR: 1,34; IC 95%: 1,13 a 1,59). No se observó diferencias en comparación con panitumumab + quimioterapia (OR: 1,02; IC 95%: 0,76 a 1,37) (16).

## **Resultados relacionados con la seguridad**

### **Eventos adversos (grado 3 o 4)**

En comparación con solo quimioterapia, cetuximab + quimioterapia incrementó significativamente el riesgo de toxicidad dermatológica (riesgo relativo [RR]: 20,76; IC 95%: 3,87 a 111,33; p=0,000), diarrea (RR: 1,48; IC 95%: 1,33 a 1,64; p=0,000), hipertensión (RR: 1,69; IC 95%: 1,17 a 2,46; p=0,006), anorexia (RR: 1,57; IC 95%: 1,18 a 2,10; p=0,002) y mucositis/estomatitis (RR: 2,69; IC 95%: 1,90 a 3,80; p=0,000); redujo el riesgo de neuropatía sensorial (RR: 0,77; IC 95%: 0,64 a 0,93; p=0,007). No se observó diferencias significativas en el riesgo de anemia, fatiga, náuseas/vómitos, neutropenia o trombocitopenia (17).

## **Evaluaciones de tecnología sanitaria**

Dos ETS del IETSI (24,25) coinciden en no aprobar la cobertura al tratamiento de primera línea con cetuximab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. En una de ellas (24), se evaluó pacientes con gen KRAS no mutado y tumores irresecables, observando una diferencia de 1.3 meses en la supervivencia global en comparación con FOLFIRI, además de un incremento en el riesgo de eventos adversos de grado 3-4. En una segunda ETS (25) se evaluaron pacientes con tumores de localización izquierda y genes KRAS/NRAS no mutados, concluyendo que cetuximab es una tecnología sanitaria de alto costo en la cual existe incertidumbre respecto al beneficio ganado, lo cual dificulta poder considerarla como una intervención costo-oportuna.

La ETS del NICE (28) recomienda cetuximab y panitumumab como alternativas de uso en combinación con quimioterapia FOLFOX o FOLFIRI para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico sin tratamiento previo.

La ETS de DIGEMID (27) concluye en no recomendar dar cobertura a cetuximab para el tratamiento de cáncer de colon metastásico, debido a que la evidencia a la fecha de realización de la ETS no muestra mayor beneficio en supervivencia global.

## **Recomendaciones de uso en guías de práctica clínica**

Todas las GPC incluidas recomiendan cetuximab en combinación con quimioterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico con tumores RAS de tipo salvaje (18–23). Cuatro de las seis GPC incluidas (18,19,21,22) recomiendan adicionalmente panitumumab en combinación con quimioterapia como alternativa para el tratamiento de este tipo de pacientes. La GPC de NCCN (18) restringe su recomendación sobre cetuximab y panitumumab a pacientes con tumores de lado izquierdo. El detalle de las recomendaciones se describe en el **Anexo 07**.

## **Evaluaciones económicas**

No se encontraron evaluaciones económicas desarrolladas en Perú u otro país de América Latina.

### **c. Evaluación de calidad**

Ambas revisiones sistemáticas fueron consideradas como nivel de confianza bajo (**Anexo 08a**). Las GPC de MSPS (Colombia), SIGN, NICE y MINSAL (Chile) obtuvieron los puntajes más

altos en la valoración global de calidad (84,6%, 79,2%, 78,6%, 76,8%, respectivamente), mientras que las GPC de NCCN y ESMO obtuvieron los puntajes más bajos (60,1% y 64,7%, respectivamente), principalmente por no contar con documentos metodológicos de acceso público. (**Anexo 08b**).

## V. CONCLUSIONES

- En tumores de lado izquierdo y RAS de tipo salvaje, cetuximab + quimioterapia fue superior a quimioterapia sola, bevacizumab + quimioterapia, y similar a panitumumab + quimioterapia en términos de supervivencia global, supervivencia libre de progresión y tasa de respuesta objetiva.
- En tumores de lado derecho y RAS de tipo salvaje, no se observó diferencia entre cetuximab + quimioterapia, quimioterapia sola, bevacizumab + quimioterapia o panitumumab + quimioterapia en términos de supervivencia global, supervivencia libre de progresión y tasa de respuesta objetiva.
- En tumores KRAS de tipo salvaje, cetuximab + quimioterapia fue superior a solo quimioterapia en términos de supervivencia libre de progresión y tasa de respuesta objetiva, pero similar en términos de supervivencia global.
- En tumores KRAS de tipo salvaje, cetuximab + quimioterapia fue superior a bevacizumab + quimioterapia en términos de supervivencia global y tasa de respuesta objetiva, pero similar en términos de supervivencia libre de progresión.
- En tumores KRAS de tipo salvaje, cetuximab + quimioterapia fue similar a panitumumab + quimioterapia en términos de supervivencia global, supervivencia libre de progresión y tasa de respuesta objetiva.
- En comparación con solo quimioterapia, cetuximab + quimioterapia incrementó el riesgo de eventos adversos de grado 3-4, tales como: toxicidad dermatológica, diarrea, hipertensión, anorexia y mucositis/estomatitis, sin diferencias en el riesgo de anemia, fatiga, náuseas/vómitos, neutropenia o trombocitopenia
- Las 06 GPC incluidas recomiendan el uso de cetuximab como alternativa de tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con tumores RAS de tipo salvaje. La GPC de NCCN restringe su recomendación a pacientes con tumores de lado izquierdo.
- Tres ETS nacionales no recomiendan dar cobertura a cetuximab + quimioterapia en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con tumores RAS de tipo salvaje, citando aspectos relacionados con su eficacia y costo-efectividad. La ETS de NICE recomienda, tanto cetuximab como panitumumab, para el cáncer colorrectal metastásico con tumores RAS de tipo salvaje.

- Ambas RS fueron consideradas como nivel de confianza bajo. Las GPC incluidas obtuvieron un puntaje en la valoración global de calidad que varió grandemente entre 60,1% y 84,6%.

## **VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES**

AA formuló las estrategias de búsqueda para las diferentes fuentes de información, desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactó la versión preliminar del documento. EG supervisó las diferentes etapas de elaboración y revisó la versión preliminar del documento. PC revisó la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

## **VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS**

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

## **VIII. FINANCIAMIENTO**

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

## IX. REFERENCIAS

1. Mattiuzzi C, Sanchis-Gomar F, Lippi G. Concise update on colorectal cancer epidemiology. *Ann Transl Med.* 2019;7(21):609.
2. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Przeegląd Gastroenterol.* 2019;14(2):89-103.
3. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory [Internet]. [citado 17 de abril de 2020]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-fact-sheets.pdf>
4. Keum N, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(12):713-32.
5. Bonnot PE, Passot G. RAS mutation: site of disease and recurrence pattern in colorectal cancer. *Chin Clin Oncol.* 2019;8(5):55.
6. Vatandoust S, Price TJ, Karapetis CS. Colorectal cancer: Metastases to a single organ. *World J Gastroenterol.* 2015;21(41):11767-76.
7. Afrăsânie V-A, Marinca MV, Alexa-Stratulat T, Gafton B, Păduraru M, Adavidoaiei AM, et al. KRAS, NRAS, BRAF, HER2 and microsatellite instability in metastatic colorectal cancer - practical implications for the clinician. *Radiol Oncol.* 2019;53(3):265-74.
8. Chan D, Segelov E, Wong R, Smith A, Herbertson R, Li B, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors for metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017;(6). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007047.pub2>
9. Cartwright TH. Treatment decisions after diagnosis of metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2012;11(3):155-66.
10. Genentech. Avastin®. US Prescribing Information [Internet]. [citado 18 de abril de 2020]. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/125085s3311bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125085s3311bl.pdf)
11. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos [Internet]. [citado 18 de abril de 2020]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/indexperudis.ASP>
12. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Observatorio de productos farmacéuticos [Internet]. [citado 18 de abril de 2020]. Disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>
13. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008.
14. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343:d5928.
15. AGREE Next Steps Consortium. El Instrumento AGREE II Versión electrónica. [Internet]. [citado 4 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://www.guiasalud.es>

16. Wu C-C, Wang J-H, Lin P-C, Liang C-A, Huang C-Y, Lien H-C, et al. Tumor sidedness and efficacy of first-line therapy in patients with RAS/BRAF wild-type metastatic colorectal cancer: A network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;145(ago, 8916049):102823.
17. Lv Z-C, Ning J-Y, Chen H-B. Efficacy and toxicity of adding cetuximab to chemotherapy in the treatment of metastatic colorectal cancer: a meta-analysis from 12 randomized controlled trials. *Tumour Biol J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med*. 2014;35(12):11741-50.
18. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Colon Cancer v. 2.2020. Pennsylvania, EEUU: NCCN; 2020.
19. National Institute for Clinical Excellence. NICE guideline: Colorectal cancer (NG151). Londres, Reino Unido: NICE; 2020.
20. Chile. Ministerio de Salud. Guía de Práctica Clínica Cáncer Colorectal en Personas de 15 años y más 2018. Santiago, Chile: MINSAL; 2019.
21. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de colon y recto. Bogotá, Colombia: MSPS; 2017.
22. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2016;27(8):1386-422.
23. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 126: Diagnosis and management of colorectal cancer. A national clinical guideline. Edimburgo, Escocia: SIGN; 2016.
24. Perú. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Dictamen preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 013-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019: Eficacia y seguridad de cetuximab en pacientes adultos con cáncer de colon metastásico e irresecable, tumor primario de localización izquierda y genes KRAS/NRAS no mutados, sin tratamiento previo. Lima, Perú: IETSI; 2019.
25. Perú. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Dictamen preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 075-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016: Eficacia y seguridad de la adición de cetuximab a FOLFIRI como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico con gen KRAS no mutado (Wild Type) e irresecable. Lima, Perú: IETSI; 2016.
26. National Institute for Health and Care Excellence. Cetuximab and panitumumab for previously untreated metastatic colorectal cancer (TA439). Londres, Reino Unido: NICE; 2017.
27. Perú. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Cetuximab 100mg/20ml inyectable para el tratamiento del cáncer de colon metastásico. Lima, Perú: DIGEMID; 2013.
28. National Institute for Health and Clinical Excellence. Bevacizumab in combination with oxaliplatin and either fluorouracil plus folinic acid or capecitabine for the treatment of metastatic colorectal cancer (TA212). Londres, Inglaterra: NICE; 2010.
29. Wang Z-X, Wu H-X, He M-M, Wang Y-N, Luo H-Y, Ding P-R, et al. Chemotherapy With or Without Anti-EGFR Agents in Left- and Right-Sided Metastatic Colorectal Cancer: An Updated Meta-Analysis. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2019;17(7):805-11.

30. Sun H, Li Y, Su Y, Wu X, Zhou X, Han J, et al. Efficacy and safety of anti-EGFR monoclonal antibodies combined with different chemotherapy regimens in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. *J Evid-Based Med*. 2019;12(4):300-12.
31. Jiang W, Yu Q, Ning R, Zhao W, Wei C. Efficacy of bevacizumab versus epidermal growth factor receptor inhibitors for wild-type RAS metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *OncoTargets Ther*. 2018;11(101514322):4271-81.
32. da Silva WC, de Araujo VE, Lima EMEA, Dos Santos JBR, Silva MRR da, Almeida PHRF, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Monoclonal Antibodies (Bevacizumab, Cetuximab, and Panitumumab) in Combination with Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther*. 2018;32(6):585-606.
33. Ciliberto D, Staropoli N, Caglioti F, Chiellino S, Ierardi A, Ingargiola R, et al. The best strategy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer patients in first-line treatment: A classic and Bayesian meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;125(ago, 8916049):69-77.
34. Chen D, Li L, Zhang X, Gao G, Shen L, Hu J, et al. FOLFOX plus anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) monoclonal antibody (mAb) is an effective first-line treatment for patients with RAS-wild left-sided metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(10):e0097.
35. van Helden EJ, Menke-van der Houven van Oordt CW, Heymans MW, Ket JCF, van den Oord R, Verheul HMW. Optimal use of anti-EGFR monoclonal antibodies for patients with advanced colorectal cancer: a meta-analysis. *Cancer Metastasis Rev*. 2017;36(2):395-406.
36. 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(101475557):8464905.
37. Lin LI, 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;4(6):1017-24.
38. Cui R, Chu L, Liu Z, Xiao Y, Zhu X, Chen Y, et al. Hematologic toxicity assessment in solid tumor patients treated with cetuximab: a pooled analysis of 18 randomized controlled trials. *Int J Cancer*. 2015;136(4):936-44.
39. You X-H, Jiang Y-H, Fang Z, Sun F, Li Y, Wang W, et al. Chemotherapy plus bevacizumab as an optimal first-line therapeutic treatment for patients with right-sided metastatic colon cancer: a meta-analysis of first-line clinical trials. *ESMO Open*. 2020;4(Suppl 2).
40. Baraniskin A, Buchberger B, Pox C, Graeven U, Holch JW, Schmiegel W, et al. Efficacy of bevacizumab in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2019;106(arv, 9005373):37-44.
41. Zheng B, Wang X, Wei M, Wang Q, Li J, Bi L, et al. First-line cetuximab versus bevacizumab for RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2019;19(1):280.
42. Xu R, Xu C, Liu C, Cui C, Zhu J. Efficacy and safety of bevacizumab-based combination therapy for treatment of patients with metastatic colorectal cancer. *OncoTargets Ther*. 2018;11:8605-21.

## **X. ANEXOS**

**ANEXO 01**  
**DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA SISTEMÁTICA**

**Tabla 1. Estrategia de búsqueda en Medline (Ovid)**

N°	Términos de búsqueda	Resultado
1	exp Cetuximab/	4392
2	Cetuximab.ti,ab.	6198
3	Erbitux.ti,ab.	330
4	1 or 2 or 3	7148
5	exp Colorectal Neoplasms/	198609
6	(Colorectal Cancer and (metasta* or advanced)).ti,ab.	33611
7	5 or 6	206706
8	Chemotherapy.ti,ab.	354297
9	4 and 7 and 8	1242
10	(Case Reports or Comment or Validation Study or Observational Study).pt.	3096941
11	9 not 10	1064
12	(spa or spanish or eng or english).lg.	26585881
13	11 and 12	965
14	(systematic review or meta-analysis).ti. or (systematic review or meta-analysis).pt.	236758
15	13 and 14	67

Fecha de búsqueda: 28 de abril de 2020

**Tabla 2. Estrategia de búsqueda en The Cochrane Library**

N°	Términos de búsqueda	Resultado
#1	MeSH descriptor: [Cetuximab] explode all trees	558
#2	(Cetuximab):ti,ab,kw	2116
#3	(Erbitux):ti,ab,kw	216
#4	#1 or #2 or #3	2127
#5	MeSH descriptor: [Colorectal Neoplasms] explode all trees	7912
#6	(Colorectal Cancer and (metasta* or advanced)):ti,ab,kw	6677
#7	#5 or #6	12387
#8	(Chemotherapy):ti,ab,kw	72067
#9	#4 and #7 and #8	571
#10	#9 in Cochrane Reviews	1

Fecha de búsqueda: 28 de abril de 2020

**Tabla 3. Estrategia de búsqueda en LILACS**

N°	Términos de búsqueda	Resultado
1	Cetuximab [Palabras] and colorectal cancer [Palabras]	10

Fecha de búsqueda: 28 de abril de 2020

## ANEXO 02

### ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Repositorio	Término de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
World Health Organization	Colorectal cancer	0	0	
The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	“Colorectal cancer” Nice Guidelines	2	1	GPC sobre prevención (1)
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Escocia	Colorectal cáncer	1	1	No metastásico (1)
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	Colorectal cancer Filter by product line, methods and guideline	1	0	Distinto tipo de publicación (1)
Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud, España (Guiasalud.es)	Cáncer colorrectal	0	0	
Biblioteca del Ministerio de Salud - Guías Clínicas UAGE, Chile	Cáncer colorrectal	1	1	
Ministerio de Salud Pública, Ecuador	Cáncer colorrectal	0	0	
Ministerio de Salud y Protección Social, Colombia	Cáncer de colon y recto	1	1	
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	Cáncer colorrectal	0	0	
Ministerio de Salud, Perú	Cáncer colorrectal	0	0	
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Colorectal cancer	1	1	
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	Gastrointestinal Cancer, colorectal cancer	0	0	
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Colorectal cancer	1	1	

**ANEXO 03**  
**ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA**  
**SANITARIA**

<b>Repositorio</b>	<b>Término de búsqueda</b>	<b>Resultado</b>	<b>Incluido</b>	<b>Motivo de exclusión</b>
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, España	Cetuximab	0	0	
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Colombia	Cetuximab	0	0	
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	Cetuximab Filter by product line, Health Technology Assessment	2	0	Diferente patología (2)
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	Cetuximab	4	2	Diferente patología (1), segunda línea de tratamiento (1),
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Perú	Cetuximab	2	1	Diferente patología (1)
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	Cetuximab Filter: Technology appraisal guidance, published	7	1	Desactualizada (1), diferente patología (3), diferente tecnología (2)

#### ANEXO 04

### MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

Nº	Artículo excluido	Motivo
1	Wang <i>et al.</i> (29)	Análisis combinado de anti-EGFR
2	Sun <i>et al.</i> (30)	Análisis combinado de anti-EGFR
3	Jiang <i>et al.</i> (31)	Análisis combinado de anti-EGFR
4	da Silva <i>et al.</i> (32)	Meta-análisis de estudios observacionales
5	Ciliberto <i>et al.</i> (33)	Análisis combinado de anti-EGFR
6	Chen <i>et al.</i> (34)	Análisis combinado de anti-EGFR
7	van Helden <i>et al.</i> (35)	Análisis combinado de diferentes líneas de tratamiento, y controles activos e inactivos
8	Lv <i>et al.</i> (36)	Desactualizado
9	Chan <i>et al.</i> (8)	Análisis combinado de anti-EGFR
10	Lin <i>et al.</i> (37)	Desactualizado
11	Cui <i>et al.</i> (38)	Carta al editor

## ANEXO 05. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

### Anexo 5a. Características de las revisiones sistemáticas incluidas

Autor y año	Fuentes de información y periodo de búsqueda	Tipos de estudio incluidos	Nº de estudios incluidos	Tipo de análisis	Intervenciones evaluadas	Desenlaces evaluados	Financiamiento
Wu <i>et al.</i> (2020) (16)	Pubmed, Embase, The Cochrane Library <b>Periodo de búsqueda:</b> Hasta Marzo 2018	ECAs que comparen la eficacia y seguridad de terapias basadas en bevacizumab, cetuximab y panitumumab como tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer colorrectal metastásico RAS/BRAF no mutado	15 estudios	Meta-análisis en red	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quimioterapia sola</li> <li>• Bevacizumab + quimioterapia</li> <li>• Cetuximab + quimioterapia</li> <li>• Panitumumab + quimioterapia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida global</li> <li>• Sobrevida libre de progresión</li> <li>• Tasa de respuesta objetiva</li> <li>• Tasa de resección R0</li> <li>• Tiempo y duración para respuesta</li> <li>• Eventos adversos serios</li> </ul>	Kaohsiung Veterans General Hospital (fondos gubernamentales)
Lv <i>et al.</i> (2014) (17)	Pubmed, Embase <b>Periodo de búsqueda:</b> Hasta Febrero 2014	ECAs en población de 18 años o más con diagnóstico histológico o citológico de cáncer colorrectal metastásico tratados con cetuximab más quimioterapia en comparación con solo quimioterapia	12 estudios (6297 pacientes)	Meta-análisis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quimioterapia sola</li> <li>• Cetuximab + quimioterapia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida global</li> <li>• Sobrevida libre de progresión</li> <li>• Tasa de respuesta objetiva</li> <li>• Eventos adversos serios</li> </ul>	Ninguno

## ANEXO 06. RESUMEN DE LOS PRINCIPALES HALLAZGOS

### Anexo 6.1. Resumen de eficacia

#### Sobrevida global en pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados con cetuximab + quimioterapia, en comparación con otras terapias

Subgrupo	Quimioterapia sola	Bevacizumab + quimioterapia	Panitumumab + quimioterapia
<b>RAS tipo salvaje</b>			
Tumores de lado izquierdo	<b>HR: 0,48 (IC 95%: 0,34 a 0,66)</b>	<b>HR: 0,55 (IC 95%: 0,40 a 0,75)</b>	HR: 0,80 (IC 95%: 0,48 a 1,34)
Tumores de lado derecho	HR: 1,14 (IC 95%: 0,63 a 2,07)	HR: 1,59 (IC 95%: 0,96 a 2,63)	HR: 1,69 (IC 95%: 0,67 a 4,29)
<b>KRAS tipo salvaje</b>	HR: 0,88 (IC 95%: 0,74 a 1,04)	<b>HR: 0,75 (IC 95%: 0,62 a 0,90)</b>	HR: 1,10 (IC 95%: 0,83 a 1,46)

Abreviaturas empleadas: IC: Intervalo de confianza; HR: hazard ratio;  
Diferencias significativas se resaltan en negritas.

Anexo 6.1. Resumen de eficacia

(Continuación...)

Sobrevida libre de progresión en pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados con cetuximab + quimioterapia, en comparación con otras terapias

Subgrupo	Quimioterapia sola	Bevacizumab + quimioterapia	Panitumumab + quimioterapia
<b>RAS tipo salvaje</b> Tumores de lado izquierdo Tumores de lado derecho	<b>HR: 0,48 (IC 95%: 0,34 a 0,67)</b> HR: 0,69 (IC 95%: 0,38 a 1,28)	<b>HR: 0,71 (IC 95%: 0,52 a 0,96)</b> HR: 1,19 (IC 95%: 0,46 a 3,03)	HR: 0,91 (IC 95%: 0,54 a 1,53) <b>HR: 2,24 (IC 95%: 1,35 a 3,73)</b>
<b>KRAS tipo salvaje</b>	<b>HR: 0,79 (IC 95%: 0,67 a 0,93)</b>	HR: 0,97 (IC 95%: 0,82 a 1,15)	HR: 1,12 (IC 95%: 0,85 a 1,48)

Abreviaturas empleadas: IC: Intervalo de confianza; HR: hazard ratio;  
Diferencias significativas se resaltan en negritas.

**Anexo 6.1. Resumen de eficacia***(Continuación...)***Tasa de respuesta objetiva en pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados con cetuximab + quimioterapia, en comparación con otras terapias**

<b>Subgrupo</b>	<b>Quimioterapia sola</b>	<b>Bevacizumab + quimioterapia</b>	<b>Panitumumab + quimioterapia</b>
<b>RAS tipo salvaje</b> Tumores de lado izquierdo Tumores de lado derecho	<b>OR: 3,00 (IC 95%: 2,17 a 4,13)</b> OR: 1,72 (IC 95%: 0,94 a 3,16)	<b>OR: 1,56 (IC 95%: 1,15 a 2,13)</b> OR: 1,19 (IC 95%: 0,72 a 1,95)	OR: 1,47 (IC 95%: 0,92 a 2,34) OR: 1,09 (IC 95%: 0,47 a 2,54)
<b>KRAS tipo salvaje</b>	<b>OR: 1,66 (IC 95%: 1,38 a 2,01)</b>	<b>OR: 1,34 (IC 95%: 1,13 a 1,59)</b>	OR: 1,02 (IC 95%: 0,76 a 1,37)

Abreviaturas empleadas: IC: Intervalo de confianza; OR: odds ratio;  
Diferencias significativas se resaltan en negritas.

## Anexo 6.2. Resumen de seguridad

Probabilidad de eventos adversos grado 3-4 en pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados con cetuximab + quimioterapia, en comparación con solo quimioterapia

Eventos adversos grado 3-4	Quimioterapia sola
Toxicidad dermatológica	<b>RR: 20,76 (IC 95%: 3,87 a 111,33)</b>
Diarrea	<b>RR: 1,48 (IC 95%: 1,33 a 1,64)</b>
Hipertensión	<b>RR: 1,69 (IC 95%: 1,17 a 2,46)</b>
Anorexia	<b>RR: 1,57 (IC 95%: 1,18 a 2,10)</b>
Mucositis/estomatitis	<b>RR: 2,69 (IC 95%: 1,90 a 3,80)</b>
Neuropatía sensorial	<b>RR: 0,77 (IC 95%: 0,64 a 0,93)</b>
Anemia	RR: 0,91 (IC 95%: 0,53 a 1,54)
Fatiga	RR: 1,58 (IC 95%: 0,96 a 2,60)
Náuseas/vómitos	RR: 1,07 (IC 95%: 0,92 a 1,24)
Neutropenia	RR: 1,09 (IC 95%: 0,99 a 1,21)
Trombocitopenia	RR: 1,10 (IC 95%: 0,73 a 1,67)

Abreviaturas empleadas: IC: Intervalo de confianza; RR: riesgo relativo;  
Diferencias significativas se resaltan en negritas.

## ANEXO 07

### RESUMEN DE RECOMENDACIONES SOBRE USO DE TRASTUZUMAB EN CÁNCER DE MAMA HER2+ METASTÁSICO

#### National Comprehensive Cancer Network, 2020 (NCCN) (18)

##### Paciente apropiado para terapia intensiva

- FOLFOX ± bevacizumab O
- CAPEOX ± bevacizumab O
- FOLFOX ± (cetuximab o panitumumab) (solo KRAS/NRAS/BRAF tipo salvaje y tumores de lado izquierdo) O
- FOLFOX ± bevacizumab O
- FOLFOX ± (cetuximab o panitumumab) (solo KRAS/NRAS/BRAF tipo salvaje y tumores de lado izquierdo) O
- FOLFOXIRI ± bevacizumab

##### Paciente no apropiado para terapia intensiva

- 5-FU infusional + leucovorina ± bevacizumab O
- Capecitabina ± bevacizumab O
- Cetuximab o panitumumab (solo KRAS/NRAS/BRAF tipo salvaje y tumores de lado izquierdo)
- Nivolumab o pembrolizumab (solo en tumores con células deficientes de la reparación de discrepancias [dMMR] o con células de alta inestabilidad microsatélite [MSI-H])
- Nivolumab + ipilimumab (solo dMMR/MSI-H)
- Trastuzumab + (pertuzumab o lapatinib) (HER2 amplificado y RAS/BRAF de tipo salvaje)

#### National Institute for Clinical Excellence, 2020 (NICE) (19)

- Se recomienda cetuximab en combinación con FOLFOX o FOLFIRI, dentro de su autorización de comercialización, como una opción para el cáncer colorrectal metastásico en adultos no tratado previamente, con expresión del gen EGFR y de tipo RAS salvaje.
- Se recomienda panitumumab en combinación con FOLFOX o FOLFIRI, dentro de su autorización de comercialización, como una opción para el cáncer colorrectal metastásico en adultos no tratado previamente, con expresión del gen EGFR y de tipo RAS salvaje.
- No se recomienda bevacizumab en combinación con 5-fluorouracilo y ácido folínico, con o sin irinotecán para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico en adultos.
- No se recomienda bevacizumab en combinación con oxaliplatino y fluorouracilo más ácido folínico o capecitabina para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico en adultos.

#### Ministerio de Salud de Chile, 2019 (MINSAL) (20)

- En personas con diagnóstico de cáncer colorrectal en etapa IV, sin tratamiento previo, el Ministerio de Salud SUGIERE usar bevacizumab más quimioterapia por sobre sólo quimioterapia.  
**(Recomendación condicional, calidad de evidencia baja)**
- En personas con diagnóstico de cáncer colorrectal en etapa IV, sin mutación de RAS y sin tratamiento previo, el Ministerio de Salud SUGIERE usar cetuximab más quimioterapia por sobre sólo quimioterapia.  
**(Recomendación condicional, calidad de evidencia baja)**

### **Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, 2017 (MSPS) (21)**

- Bevacizumab en combinación con regímenes de quimioterapia basados en fluoropirimidina, oxaliplatino y/o irinotecán en primera o segunda línea de tratamiento, es recomendado como opción de tratamiento para pacientes con cáncer colorrectal avanzado en quienes los beneficios exceden los riesgos de toxicidad. **(Recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada)**
- Un anticuerpo anti-EGFR como cetuximab o panitumumab en combinación con regímenes de quimioterapia basados en fluorouracilo, oxaliplatino o irinotecán en primera o segunda línea de tratamiento, se recomienda como una opción de tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con KRAS y NRAS nativos, en quienes los beneficios exceden los riesgos de toxicidad. **(Recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada)**

### **European Society for Medical Oncology, 2016 (ESMO) (22)**

- Los productos biológicos (agentes dirigidos) están indicados en el tratamiento de primera línea de la mayoría de pacientes, a menos que estén contraindicados.
- Bevacizumab debe usarse en combinación con:
  - Dupleta citotóxica FOLFOX / CAPOX / FOLFIRI
  - Tripleta citotóxica FOLFOXIRI en pacientes seleccionados y motivados, donde el objetivo es la citorreducción (contracción tumoral), y potencialmente también en pacientes con mutaciones tumorales BRAF [II, B]
  - Monoterapia con fluoropirimidina en pacientes incapaces de tolerar un tratamiento agresivo.
- Los anticuerpos EGFR (cetuximab/panitumumab) deben usarse en combinación con:
  - FOLFOX / FOLFIRI
  - Regímenes basados en capecitabina y 5-FU en bolo no deben combinarse con anticuerpos EGFR.

### **Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2016 (SIGN) (23)**

- Cetuximab debe considerarse en combinación con 5-FU/leucovorina/oxaliplatino o 5FU/leucovorina/irinotecán como tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer colorrectal metastásico de tipo RAS salvaje. Actualmente, no se puede recomendar el uso de cetuximab en combinación con oxaliplatino y capecitabina.
- No se recomienda panitumumab como monoterapia para el tratamiento de pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que expresa EGFR con KRAS no mutado (tipo salvaje) después del fracaso de los regímenes de quimioterapia que contienen fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán.
- No se recomienda bevacizumab en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina para el tratamiento de pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto debido a evidencia insuficiente de su costo-efectividad.

## ANEXO 08

### RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA

#### ANEXO 8a. Evaluación de las revisiones sistemáticas identificadas, mediante AMSTAR 2 (13)

Descripción del ítem	Wu <i>et al.</i> (2020) (16)	Lv <i>et al.</i> (2014) (17)
¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Si	Si
<b>¿El informe de la revisión contiene una declaración explícita que los métodos de revisión se establecieron antes de su realización y justifica el informe cualquier desviación significativa del protocolo?</b>	<b>No</b>	<b>No</b>
¿Los autores de la revisión describen la selección de diseños de estudio para su inclusión en la revisión?	No	No
<b>¿Los autores de la revisión utilizaron una estrategia exhaustiva de búsqueda de literatura?</b>	<b>Si</b>	<b>Si</b>
¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Si	Si
¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Si	Si
<b>¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?</b>	<b>Si parcial</b>	<b>Si parcial</b>
¿Los autores de la revisión describieron detalladamente los estudios incluidos?	Si	Si
<b>¿Los autores de la revisión utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales que se incluyeron en la revisión?</b>	<b>Si</b>	<b>Si</b>
¿Los autores de la revisión informaron sobre las fuentes de financiamiento para los estudios incluidos en la revisión?	No	No
<b>Si se realizó un metanálisis ¿utilizaron los autores de la revisión los métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados?</b>	<b>Si</b>	<b>Si</b>
Si se realizó el metanálisis, ¿evaluaron los autores el impacto potencial del riesgo de sesgo de los estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	Si	Si
<b>¿Los autores de la revisión dieron cuenta del riesgo de sesgo en los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?</b>	<b>Si</b>	<b>Si</b>
¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y una discusión sobre cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Si	Si
<b>Si realizaron una síntesis cuantitativa, ¿realizaron los autores de la revisión una investigación adecuada del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su posible impacto en los resultados de la revisión?</b>	<b>Si</b>	<b>Si</b>
¿Los autores de la revisión informaron sobre posibles fuentes de conflicto de interés, incluido el financiamiento que recibieron para realizar la revisión?	Si	Si
Debilidades críticas	1	1
Debilidades no críticas	2	2
<b>Nivel de confianza</b>	<b>Baja</b>	<b>Baja</b>

ANEXO 8b. Evaluación de las GPC identificadas, mediante AGREE 2 (15)

Dominio	Ítems	NCCN (18)	NICE (19)	MINSAL, Chile (20)	MSPS, Colombia (21)	ESMO (22)	SIGN (23)
<b>Dominio 1. Alcance y Objetivo</b>	El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	5	5	6	6	5	5
	El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).	6	5	6	6	4	5
	La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita	5	5	5	6	5	6
	<b>Puntaje promedio del dominio (%)</b>	<b>76,2</b>	<b>71,4</b>	<b>81,0</b>	<b>85,7</b>	<b>66,7</b>	<b>76,2</b>
<b>Dominio 2. Participación de los implicados</b>	El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes	5	6	5	6	5	6
	Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)	3	5	5	6	4	5
	Los usuarios diana de la guía están claramente definidos	4	5	5	6	5	6
	<b>Puntaje promedio del dominio (%)</b>	<b>57,1</b>	<b>76,2</b>	<b>71,4</b>	<b>85,7</b>	<b>66,7</b>	<b>81,0</b>
<b>Dominio 3. Rigor en la elaboración</b>	Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	5	6	6	6	5	5
	Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	4	6	5	6	4	5
	Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	4	6	6	6	5	6
	Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	4	5	6	6	4	6
	Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	5	6	6	6	5	6
	Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	4	6	6	6	5	6
	La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	3	5	6	6	4	5
	Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	3	4	5	5	4	5
<b>Puntaje promedio del dominio (%)</b>	<b>57,1</b>	<b>78,6</b>	<b>82,1</b>	<b>83,9</b>	<b>64,3</b>	<b>78,6</b>	

<b>Dominio</b>	<b>Ítems</b>	<b>NCCN (18)</b>	<b>NICE (19)</b>	<b>MINSAL, Chile (20)</b>	<b>MSPS, Colombia (21)</b>	<b>ESMO (22)</b>	<b>SIGN (23)</b>
<b>Dominio 4. Claridad de la presentación</b>	Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas	5	5	5	6	5	6
	Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente	5	6	5	6	5	6
	Las recomendaciones clave son fácilmente identificables	4	6	6	5	6	6
	<b>Puntaje promedio del dominio (%)</b>	<b>66,7</b>	<b>81,0</b>	<b>76,2</b>	<b>81,0</b>	<b>76,2</b>	<b>85,7</b>
<b>Dominio 5. Aplicabilidad</b>	La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación	3	5	5	6	4	5
	La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica	4	6	5	6	4	6
	Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos	3	6	5	6	4	5
	La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría	3	5	5	6	4	5
	<b>Puntaje promedio del dominio (%)</b>	<b>46,4</b>	<b>78,6</b>	<b>71,4</b>	<b>85,7</b>	<b>57,1</b>	<b>75,0</b>
<b>Dominio 6. Independencia editorial</b>	Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía	4	6	5	6	4	5
	Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía	4	6	6	6	4	6
	<b>Puntaje promedio del dominio (%)</b>	<b>57,1</b>	<b>85,7</b>	<b>78,6</b>	<b>85,7</b>	<b>57,1</b>	<b>78,6</b>
<b>Valoración global de la GPC</b>		<b>5</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
<b>Promedio global (%)</b>		<b>60,1</b>	<b>78,6</b>	<b>76,8</b>	<b>84,6</b>	<b>64,7</b>	<b>79,2</b>