



Escuela de Administración

Graduate School of Business (Rosario GSB)

Maestría en Administración en Salud (MAS)

**Análisis de decisión por múltiples criterios (MCDA); evaluación riesgo, beneficio y costo de cetuximab y bevacizumab en cáncer colorrectal metastásico**

Presentado por:

Iván Gregorio Pesciotti Chajín

Bogotá, D.C. 3 de noviembre de 2020



Escuela de Administración

Graduate School of Business (Rosario GSB)

Maestría en Administración en Salud (MAS)

**Análisis de decisión por múltiples criterios (MCDA); evaluación riesgo, beneficio y costo de  
cetuximab y bevacizumab en cáncer colorrectal metastásico**

Modalidad: Problemática empresarial

Presentado por:

Iván Gregorio Pesciotti Chajín

Bajo la dirección de:

José Alejandro Mendoza

Bogotá, D.C. 3 de noviembre de 2020

## Contenido

Contenido .....	i
Preliminares .....	iii
1. Introducción .....	2
2. Marco teórico .....	3
2.1. Evaluaciones Riesgo – Beneficio Cuantitativas.....	3
2.2. Análisis de Decisión por Criterios Múltiples (MCDA) .....	4
2.3. Evaluación de Metodologías a Nivel Mundial.....	7
2.4. Objetivo General .....	10
2.5. Objetivos Específicos.....	11
2.6. Materiales y Métodos.....	11
2.7. Base Teórica.....	11
2.7.1.Planeación.....	12
2.7.2. Recolección de evidencia y preparación de datos .....	13
2.7.3. Análisis (cuantificación de magnitudes).....	13
2.7.3.3. Medibilidad .....	14
2.8. Exploraciones (robustez y sensibilidad) .....	15
3. Ejecución del estudio .....	18
3.1. Planificación.....	18
3.2. Recopilación de la evidencia.....	19
3.3. Análisis: .....	21
4. Explicación de la escogencia de los criterios que finalmente serán incluidos en el modelo .....	27
4.1.1. Relevancia de valor .....	27
4.1.2. Comprensibilidad .....	28
4.1.3. Medibilidad.....	28
4.1.4. No redundancia.....	28
4.1.5. Independencia de juicio .....	29

4.1.6. Equilibrio de integridad y concisión.....	29
4.1.7. Operatividad .....	30
4.2. Ponderación de los criterios escogidos en el modelo.....	30
4.3. Exploraciones y conclusiones .....	35
5. Resultados .....	36
5.1. Arbol de decisión de los criterios incluidos .....	36
5.2. Tabla datos del modelo .....	36
5.3. Tabla de resultados.....	37
5.4. Gráfico de los resultados donde se incluyen los beneficios y los riesgos .....	39
5.5. Resultados en los criterios de los beneficios.....	40
5.6. Resultados especificados por riesgos .....	41
5.7. Resultado por el costo .....	43
5.8. Análisis de Sensibilidad .....	44
6. Discusión.....	47
7. Recomendaciones.....	52
8. Conclusiones .....	53
9. Referencias bibliográficas .....	54
Anexos .....	59

# **Preliminares**

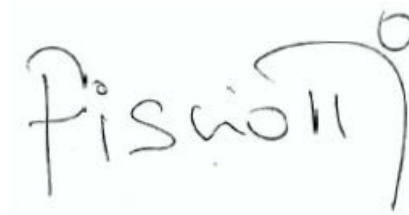
## **Agradecimientos**

Debo agradecer de manera especial y sincera al Doctor Javier Muadi Holzheu por sus aportes y ayuda al desarrollo del trabajo por su participación e importantes aportes en el desarrollo de esta tesis. No cabe duda de que su participación ha enriquecido el trabajo realizado y, además, ha orientado y propiciado espacios para el desarrollo de ideas.

## **Declaración de originalidad y autonomía**

Declaro bajo la gravedad del juramento, que he escrito el presente Proyecto Aplicado Empresarial (PAE), en la propuesta de solución a una problemática en el campo de conocimientos del programa de Maestría por mi propia cuenta y que, por lo tanto, su contenido es original.

Declaro que he indicado clara y precisamente todas las fuentes directas e indirectas de información y que este PAE no ha sido entregado a ninguna otra institución con fines de calificación o publicación.

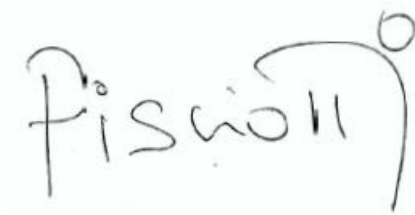
A handwritten signature in black ink on a light blue background. The signature is written in a cursive style and reads "Piscioti Chajín".

Ivan Gregorio Piscioti Chajín

Firmado en Bogotá, D.C. el 3 de noviembre de 2020

## **Declaración de exoneración de responsabilidad**

Declaro que la responsabilidad intelectual del presente trabajo es exclusivamente de su autor. La Universidad del Rosario no se hace responsable de contenidos, opiniones o ideologías expresadas total o parcialmente en él.

A handwritten signature in black ink on a light blue background. The signature is written in a cursive style and reads "Pisciotti".

Ivan Gregorio Pisciotti Chajín

Firmado en Bogotá, D.C. el 3 de noviembre de 2020

## Lista de figuras

Ilustración 1. Clasificación de Metodologías Riesgo/Beneficio. ....	4
Ilustración 2. Pasos para la realización del MCDA.....	12
Ilustración 3. Resultado de la escala visual análoga para Supervivencia global.....	31
Ilustración 4. Resultado de la escala visual análoga para PFS.....	31
Ilustración 5. Resultado de la escala visual análoga para Tasa de respuesta objetiva.....	32
Ilustración 6. Resultado de la escala visual análoga para Calidad de vida.....	32
Ilustración 7. Resultado de la escala visual análoga para Reacciones de infusión.....	33
Ilustración 8. Resultado de la escala visual análoga para nefrotoxicidad.. ....	33
Ilustración 9. Resultado de la escala visual análoga para hipertensión arterial.....	34
Ilustración 10. . Resultado de la escala visual análoga para hematotoxicidad. ....	34
Ilustración 11. Resultado de la escala visual análoga para Rash acneiforme.....	35
Ilustración 12. Resultado de la escala visual análoga para costo. ....	35
Ilustración 13. Árbol de decisión de criterios.....	36
Ilustración 14. Peso criterios globales.....	39
Ilustración 15. Peso de los ítems del criterio de beneficio.. ....	40
Ilustración 16. Representación gráfica criterios beneficio.. ....	41
Ilustración 17. Representación gráfica de los riesgos.....	43
Ilustración 18. Análisis de sensibilidad de abajo hacia arriba.....	44
Ilustración 19. Análisis de sensibilidad de arriba hacia debajo de los beneficios.....	45
Ilustración 20. Análisis de sensibilidad arriba hacia debajo de los riesgos.....	46
Ilustración 21. Análisis de sensibilidad arriba hacia debajo de los costos. ....	47

### **Lista de tablas**

Tabla 1. Síntesis evidencia estudios comparativos.....	21
Tabla 2. . Resumen de la valoración de los criterios a incluir en el modelo. ....	27
Tabla 3. Inputs del modelo. ....	37
Tabla 4. Peso global y diferencias de preferencias de criterios.....	38
Tabla 5. Resultado global discriminados de los riesgos.....	42
Tabla 6. . Pesos de los costos. ....	43

## **Abreviaturas**

BRAT: Benefit-Risk Action Team

EMA: European Medicine Agency

EGFR: Receptor Factor Crecimiento Epidérmico

EVIDEM: Evidence and Value: Impact on Decision Making

FDA: US Food and Drug Administration

HTA: Health Tecnology Assessment

INVIMA Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos

ISPOR: Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research

MCDA: Análisis por decisión de criterios múltiples

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

ORR: Objective Response Rate

OS: Overall Response

PFS: Progression Free Survival

PROTECT: Pharmacoepidemiological Research on Outcomes of Therapeutics by a European Consortium

PROTECT WP5: Pharmacoepidemiological Research on Outcomes of Therapeutics by a European Consortium -Work Package 5

SISMED: Sistema de Informacion de Precios de Medicamentos

VEGF: Factor Crecimiento Endotelio Vascular

IETS: Instituto de Evaluación Tecnológica en salud

## **Anexos**

Anexo 1. Evaluación de predilección criterios realizadas a médicos oncólogos ...	51
Anexo 2. Table de referencias de la búsqueda en las bases de datos .....	64

## **Resumen Ejecutivo**

El cáncer colorrectal es una enfermedad común, 50-60% de los casos se presentan en estadios avanzados. Se ha observado una disminución en la mortalidad gracias al advenimiento de nuevas opciones de tratamiento entre las que encontramos las terapias anti EGFR como son el cetuximab y el panitumumab y anti angiogénicos como es el caso del bevacizumab; los cuales combinados con quimioterapia han mejorado los desenlaces de eficacia en esta población con perfiles de seguridad y costo característico de cada uno.

Se realiza una evaluación Riesgo-Beneficio-Costo utilizando la metodología de análisis de decisión por criterios múltiples, desde una perspectiva asistencial/clínica de Cetuximab y Bevacizumab en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico con reciente diagnóstico. Se busca comparar desde una visión clínica holística, agrupada y teniendo en cuenta la perspectiva del prescriptor, para establecer cuál de las dos opciones presenta el mejor balance.

**Palabras clave**

Multiple Criteria Decision Analysis; Health and Economic Development; Colorectal Neoplasms; Cetuximab; Bevacizumab

## **Abstract**

Colorectal cancer is a common disease, 50-60% of cases present in advanced stages. A decrease in mortality has been observed thanks to the advent of new treatment options, among which we find anti-EGFR therapies such as cetuximab and panitumumab and anti-angiogenic therapies such as bevacizumab, which, combined with chemotherapy, have improved the efficacy outcomes in this population with safety and cost profiles characteristic of each one.

A Risk-Benefit-Cost assessment is performed using the multiple criteria decision analysis methodology, from a care / clinical perspective of Cetuximab and Bevacizumab in patients with recently diagnosed metastatic colorectal cancer. It seeks to compare from a holistic clinical perspective, grouped and considering the prescriber's perspective, to establish which of the two options presents the best balance. This work provides help in the decision-making process when there are several options for choice using the MCDA methodology in risk-benefit evaluations.

## 1. Introducción

La toma de decisiones en salud es compleja, más aún cuando estas decisiones pueden tener implicaciones en el bienestar de una comunidad. En el sector salud existen diferentes interesados “stakeholders” (término inglés que hace referencia a las partes interesadas) que abogan por la conveniencia de cada uno. Una vez tomada la decisión hay que considerar la asignación de recursos para diferentes tecnologías (medicamentos, insumos, equipos etc.), este nivel financiero concierne a directores, gerentes, directivos (tomadores de decisiones). En algunos países este tipo de decisiones tiene en cuenta la opinión de algunos stakeholders en un marco metodológico que permita su participación para que estas decisiones sean más ampliamente aceptadas. (Baltussen R, 2006; K. D. Marsh et al., 2018)

Las decisiones en salud generalmente incluyen una amplia gama de posibilidades o escenarios, que no solo dependen de la intervención evaluada sino también de la población a estudio (datos que provienen de los ensayos clínicos) además del costo de una alternativa y el impacto en el presupuesto en salud y más importante aún el costo de oportunidad de la intervención. Por lo que los encargados de la toma de decisiones (comités, directores, directivos) requieren evaluar múltiples informaciones (criterios) para decidir que no solo incluya la eficacia y la seguridad sino también la sostenibilidad del sistema. Actualmente este tipo de evaluaciones se hacen de forma fraccionada por diferentes agentes, y muchos juicios de valor son incluidos por procesos informales que lleven a la toma de decisiones no adecuadas.(Daniels N., 2008; Thokala et al., 2016)

Para ayudar tanto los tomadores de decisiones como a las partes interesadas en el proceso de toma de decisiones en salud, los procesos estructurados comprenden cuantitativamente de forma transparente múltiples criterios. Una de estas técnicas es la conocida como MCDA que incluye un grupo de enfoques metodológicos, donde se da claridad a criterios y facilita la transparencia en las decisiones tomadas, con rangos de aplicación que varían desde sector salud, educación, ambiente, defensa entre otros.(Diaby et al., 2013) Según ISPOR (Diaby V, 2013), en su guía de utilización de análisis de decisión por múltiples criterios, toma en cuenta la definición establecida por Belton y Stewart: “Colección de enfoques formales, que buscan tener en cuenta explícitamente

múltiples criterios para ayudar a las personas o grupos a tomar decisiones importantes”.(Belton & Pictet, 1997) Esta técnica no reemplaza el juicio de los actores en la toma de decisiones, sino por el contrario ayuda a estos a revisar toda la información concerniente a una tecnología en salud e incluir criterios que son importantes para los diferentes stakeholders y da peso a cada uno de ellos como su importancia relativa.

## **2. Marco teórico**

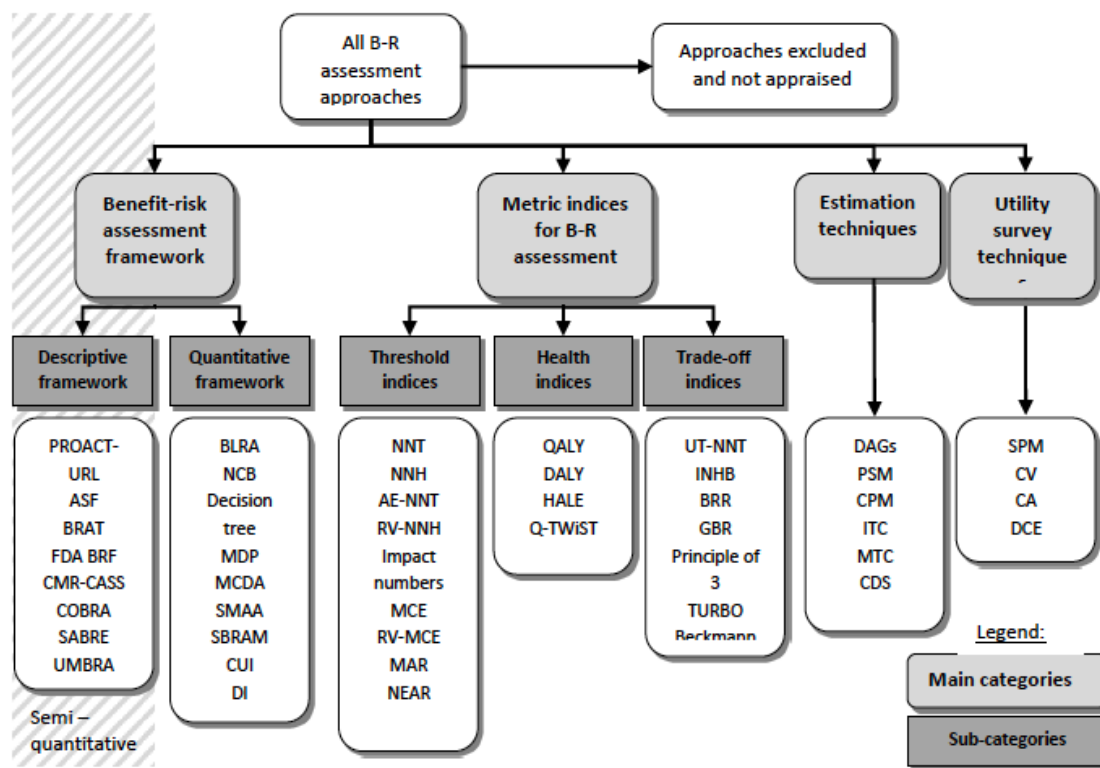
### **2.1. Evaluaciones Riesgo – Beneficio Cuantitativas**

Pharmacoepidemiological Research on Outcomes of Therapeutics by a European Consortium (PROTECT) es una iniciativa coordinada por la European Medicine Agency(EMA) y dentro de los grupos de trabajos del PROTECT encontramos PROTECT WP5 cuyo objetivo es dar recomendaciones prácticas en el proceso de decisión de evaluaciones riesgo/beneficio, brindando los instrumentos necesarios para los diferentes stakeholders y preferencialmente las autoridades regulatorias, aumentando la transparencia y robustez en la toma de decisiones.(Hughes et al., 2013a)

La evaluación del balance entre los riesgos y beneficios de los medicamentos es de crucial importancia entre los stakeholders que están involucrados en el desarrollo, registro, y uso de medicamentos entre los que podemos mencionar a los pacientes, proveedores de servicios en salud, autoridades regulatorias, así como las compañías farmacéuticas. Las evaluaciones riesgo beneficio nunca deben considerarse como procesos definitivos para toma de decisiones sino como una ayuda en el proceso decisorio

Para las decisiones riesgo beneficio médicos, existen dos formas de evidencias a considerar, la primera es relacionado a los datos, los cuales proveen unos estimados objetivos de los efectos de los medicamentos y esto lo encontramos en ensayos clínicos controlados aleatorizados, estudios observacionales, estudios preclínicos, reportes de base de datos. La segunda es relacionada a los valores de preferencias de los stakeholders claves en el proceso de toma de decisiones(Hughes et al., 2013b)

El enfoque brindado por PROTECT incluye la clasificación de metodologías, la cual se puede resumir en el siguiente gráfico



**Ilustración 1. Clasificación de Metodologías Riesgo/Beneficio. Fuente: Hughes et al, 2013a**

## 2.2. Análisis de Decisión por Criterios Múltiples (MCDA)

Esta técnica metodológica efectiva, es un método de evaluación estructurado, cuantitativo que toma en cuenta múltiples criterios en consideración, así como múltiples puntos de vista, en el cual un patrón integrado es adoptado para llevar a cabo el análisis (Mt-Isa S, Hallgreen CE, Wang N, Callreus T, Genov G, Hirsch I, 2014).

Tiene un enfoque sistemático que facilita la toma de decisiones de los juicios de valor entre los riesgos y beneficios, debido a que asume los problemas complejos de la toma de decisión y los fracciona a criterios más simples y sencillos, facilitando a los tomadores de decisiones la escogencia de algunas de las situaciones que se encuentra en estudio.

La principal fortaleza del MCDA es que cada criterio de riesgo o beneficio se expresa usando cualquier medida, y siempre que sea posible, se puede convertir al valor de preferencia o utilidad, haciéndolo útil en los estudios de riesgo beneficio, garantizando la comparabilidad que con otras medidas no fuese posible realizarlo. Lo anterior facilita a los stakeholders asociar valores a las medidas de riesgo beneficios que se incluyan.(Thokala et al., 2016)

El primer artículo relacionado a MCDA en el campo médico fue publicado en 1990, en ese momento utilizado para estrategias de screening. (Gales C.E, 1990) Posteriormente fue utilizado en el escenario clínico, valorando la utilidad de la isoniazida en pacientes con positividad a la prueba de tuberculina para la prevención de la tuberculosis. (Dolan JG, 1994). En el 2001 fue utilizado en programas de salud pública y entre estos para el control del VIH (Wenstop F, 2001) y fue hasta el 2011 cuando su uso fue extendido a las políticas de salud pública, y actualmente es utilizado en países de bajos ingresos como estrategia de inclusión de medicamentos, lo cual facilito el ingreso de tratamientos contra el asma, antimaláricos, así como antibióticos de amplio espectro.(Diaby V, 2011) En 2012 académicos canadienses, desarrollaron una estructura para la evaluación de tecnologías en salud, así como medicamentos, utilizando criterios múltiples la cual denominaron EVIDEM (Goetghebeur et al., 2012)

La aplicación de MCDA en el campo de la salud ha tenido un crecimiento exponencial dado el número de publicaciones por año, en diferentes partes del mundo, siendo Estados Unidos el país con mayor número de éstas. Uno de los factores que lo ha facilitado, es la prioridad en mejorar la calidad de la atención en salud, como el costo creciente de la atención. Las áreas de aplicación de MCDA según la revisión sistemática y análisis bibliométrico fue diagnóstico y tratamiento con un 39%, seguido por escenarios de priorización y manejo de formulación con un 12% respectivamente.(Adunlin et al., 2015).

Igualmente, reportan que el tópico más común manejado fue el cáncer, dado el crecimiento en el número de casos diagnosticados y dentro de los temas asociados a cáncer se relacionan lo concerniente a estrategias diagnósticas y financiamiento terapéutico. (Adunlin et al., 2015)

En los últimos años dado el avance en áreas de la biología molecular en oncología, se ha facilitado el descubrimiento de terapias dirigidas, las cuales han sido aprobadas en diferentes países, pero con un costo presupuestario elevados. Estudios que incluyan la evaluación a través de MCDA en oncología son muy pocos.

En el contexto colombiano es escasa la información disponible en relación con estudios dentro de la metodología MCDA. Uno de ellos es el estudio que evaluó el riesgo beneficio y costo de los nuevos anticoagulantes orales y la Warfarina en el manejo de la fibrilación auricular. (Mendoza-Sanchez et al., 2018)

El cáncer colorrectal es la tercera causa de prevalencia de patología oncológica en hombres y la segunda en mujeres. En Estados Unidos representa la segunda causa de muerte, esperándose para el año 2019 más de 100.000 nuevos casos de cáncer colon y más de 40.000 de cáncer rectal y se espera que mueran más de 50.000 personas en este lapso. A pesar de la alta incidencia, esta ha disminuido a una tasa aproximada del 3% entre 2011 y 2015, de igual forma la mortalidad ha disminuido un 35% entre 1997 y 2007 (Siegel RL, 2019). En el contexto colombiano el cáncer colorrectal representa el tercer cáncer más frecuente en hombres y el sexto en mujeres, se ha observado un aumento tanto en la prevalencia como en la incidencia de casos, lo anterior probablemente relacionado a mayor búsqueda de caso, así como al aumento de la incidencia. El 16,5% de los casos son diagnosticados en estadios avanzados (*OMS / Cáncer, s/f*)

La mayoría de los pacientes se presentan en estadios tempranos de la enfermedad y el tratamiento consiste en la resección quirúrgica. Para aquellos con manifestaciones de alto riesgo (T4, pobremente diferenciados, invasión linfocelular, resección menor 12 ganglios linfáticos, debut con obstrucción intestinal) o estadios localmente avanzados requerirán de tratamiento sistémico adyuvante. (Global Burden of Disease Cancer Collaboration et al., 2018)

El objetivo del tratamiento de los pacientes en estadios avanzados (metastásico) consiste en prolongar la supervivencia además de mantener calidad de vida. El manejo actual de la enfermedad metastásica involucra varios medicamentos activos que incluyen fluoropirimidinas (5 fluoruracilo- capecitabina) asociado a oxaliplatino o irinotecan. El advenimiento de terapia dirigida contra EGFR como es cetuximab y panitumumab o terapias dirigidas contra VEGF como el bevacizumab, los cuales han modificado los desenlaces de eficacia en esta población. Las consideraciones para inicio de la terapia sistémica incluyen: 1) estrategias preplaneadas para modificar la terapia en los pacientes que exhiban respuesta tumoral o por enfermedad estable o progresiva 2) ajustes de terapias para aquellos que presenten toxicidad 3) en aquellos que hayan experimentado respuesta inicial duradera, considera la opción del retratamiento. (Dynamed Plus, 2018)

### **2.3.Evaluación de Metodologías a Nivel Mundial**

La forma mediante la cual los medicamentos son aprobados en los diferentes países del mundo, requiere de un proceso coordinado donde se evalúan varios aspectos. La EMA es el ente regulatorio responsable de la evaluación y supervisión del desarrollo de los medicamentos por parte de las compañías farmacéuticas para su uso en la Unión Europea. Al trabajar como un sistema en red, incluye a las autoridades de los países miembros de la Unión Europea, trabajando de manera integrada.

En la Unión Europea existen dos procedimientos para obtener la autorización de un medicamento (European Medicines Agency, 2020):

Procedimiento de autorización central, vía por la Comisión Europea, después de una evaluación realizada por la EMA, que resulta en la autorización de mercadeo válido para la unión europea

Procedimiento de autorización Nacional, donde un miembro de la Unión Europea de forma individual autoriza el ingreso del medicamento dentro de su territorio

Uno de los medicamentos que son mandatorios para su evaluación incluye los anticuerpos monoclonales.

Los comités científicos de la EMA incluyen:

- Comité para productos médicos en humanos
- Comité para productos médicos veterinarios
- Comités pediátricos
- Comité productos médicos huérfanos
- Comité terapias avanzadas
- Comité evaluación riesgo y farmacovigilancia

Estos comités científicos son asesorados a su vez por profesionales de salud, agencias nacionales, academias y sociedades científicas. Las compañías farmacéuticas pueden solicitar asesoramiento científico por parte de la EMA con relación al desarrollo de medicamentos, principalmente en el ámbito de manufacturas de medicamentos, discusión sobre la población de estudio, desenlaces clínicos y factibilidad del estudio y todo esto como parte de la presentación.

Posteriormente sigue la fase de evaluación, dónde se determinará la autorización para su comercialización en la Unión Europea. La agencia tiene un plazo máximo de 9 meses para dar su decisión. En esta fase de evaluación incluyen: la evaluación del riesgo/beneficio, evaluación del plan de manejo de riesgo, evaluación de la información del producto, evaluación sobre la necesidad de estudios adicionales de eficacia y seguridad.

Las aprobaciones emitidas por las agencias incluyen: aprobaciones condicionadas cuando los datos completos no son disponibles, es dada por 1 año renovable, aprobación standard cuando se han cumplido los requisitos, circunstancias excepcionales cuando los datos no son completos y no pueden ser proporcionados, pero debe cumplir unos criterios como son las necesidades médicas no satisfecha y entre estas la menos prevalentes, ética médica, estado del conocimiento científico. Una vez autorizada su comercialización continua la fase de farmacovigilancia, que incluye el proceso de monitoreo de la seguridad de los medicamentos y la toma de acciones para reducir el riesgo e incrementar los beneficios de estos. (European Medicines Agency, 2020)

Por su parte la agencia regulatoria americana de medicamentos y alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) utiliza un proceso remitario pre y post mercadeo de los

medicamentos, basados en los riesgos y beneficios del producto. Estos conceptos se establecen sobre principios informados por parte de la ciencia médica y entes científicos, acorde a la legislación, así como a los estándares legales. Adicionalmente la FDA en su proceso de toma de decisiones incluye diferentes stakeholders, así como actores de la economía en salud, lo anterior relacionado a la utilización de diferentes metodologías que incluyen enfoques cualitativos y cuantitativos para la evaluación del riesgo- beneficio. Este enfoque incluye modelamientos de decisiones cuantitativas, en el cual se requiere asignación de pesos numéricos a las consideraciones de beneficio y riesgo individuales (U.S Food and Drugs Administration, 2020)

Las evaluaciones cuantitativas respaldan los juicios cualitativos de las decisiones regulatorias por parte de la FDA, pero adicionalmente esta agencia ha añadido un enfoque cualitativo estructurado con el fin de respaldar la identificación y comunicación de las consideraciones claves en la evaluación riesgo beneficio para la toma de la decisión reguladora. El trabajo desarrollado por la FDA, así como la EMA, es una evaluación riesgo beneficio estructurada, la cual incluye:

Análisis de las condiciones y opciones del tratamiento actual: provee un resumen y evaluaciones de las condiciones del medicamento en análisis, así como las otras terapias disponibles para tratar una condición dada. Representa el contexto de la decisión sobre la información útil del peso de los beneficios y riesgos de medicamentos.

Beneficios y riesgos: es un resumen de evaluaciones en relación con la evidencia del medicamento, bajo consideraciones claves de los beneficios, incluyendo los resultados de estudios clínicos tanto de sus desenlaces primarios como secundarios, así como las consideraciones claves de los riesgos, con relación a los datos de seguridad, severidad, reversibilidad de los eventos adversos.

Manejo de riesgos: provee un resumen y evaluaciones de los esfuerzos que ayudan a mitigar las preocupaciones de seguridad identificadas, o asegurar que el medicamento está enfocado a aquellos pacientes en quienes el riesgo es aceptable.

Adicionalmente en la toma de decisiones por parte de la FDA, se tiene en cuenta los juicios emitidos por los expertos. (*Regulatory Education for Industry*, 2020)

En Colombia la entidad encargada de las evaluaciones y la autorización del ingreso a nuevos medicamentos es el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA. La solicitud para la evaluación de medicamentos es valorada por un comité técnico de competencia especial. Los miembros de las salas especializadas son seleccionados por el Consejo Directivo del INVIMA a partir de ternas que envían desde la comunidad científica, la comunidad académica y el Ministerio de Salud y Protección Social. Las evaluaciones se realizan teniendo en cuenta las características del producto como es la eficacia, seguridad, dosificación, indicaciones, contraindicaciones, interacciones y advertencias con relación a riesgos y beneficios, toxicidad, farmacocinética, condiciones de comercialización y restricciones especiales. (Invima, 2019) la comercialización de un medicamento inicia con la evaluación farmacológica, la cual hace referencia a la utilidad, conveniencia y seguridad de un medicamento. La evaluación se realiza inicialmente en el grupo de apoyo a salas en conjunto con salas especializadas de medicamentos y productos biológicos. Cada sala está integrada por un grupo de profesionales de altas calidades científicas y amplia experiencia, con un perfil definido que corresponde al carácter técnico y científico de los temas de su competencia.

Existe también otra institución mixta dado su carácter público privado denominada Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS, creado con el fin de contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en la evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica. Es de aclarar que estas Instituciones son independientes en su funcionamiento (Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), 2020)

#### **2.4.Objetivo General**

Desarrollar un análisis de decisión por múltiples criterios, donde se evaluarán los desenlaces reportados en los estudios pivótales, el riesgo, beneficio y costo de la utilización de los anticuerpos monoclonales: cetuximab y bevacizumab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico.

## **2.5.Objetivos Específicos**

Los objetivos específicos de este estudio se pretende establecer el impacto de los criterios de eficacia en el resultado final, así como evaluar el impacto de los efectos adversos en el resultado final. Además, es importante determinar el impacto de los costos en el resultado final y por último evaluar diferentes escenarios donde la alternativa preferida puede variar según el puntaje en el modelo.

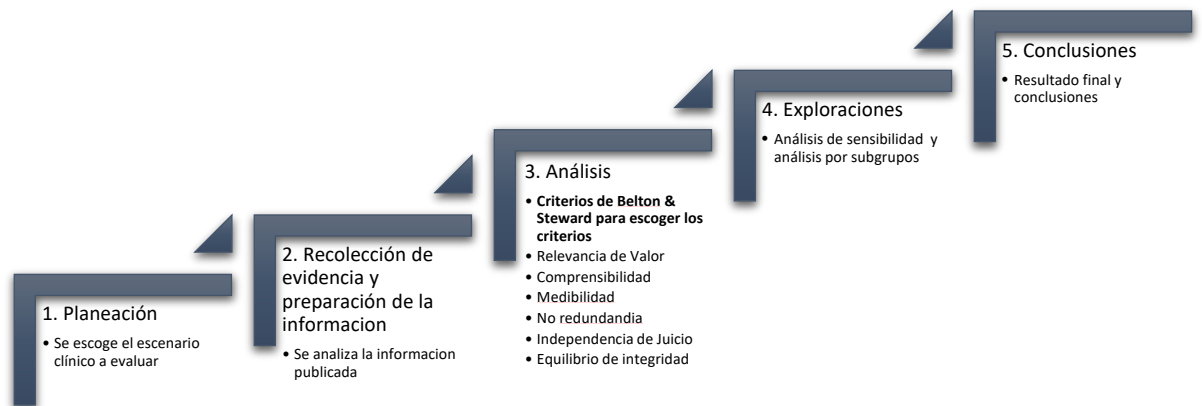
## **2.6. Materiales y Métodos**

El presente estudio es un estudio analítico que utiliza la metodología MCDA, evaluaremos múltiples criterios en la toma de decisiones como son riesgo, beneficio y costo de dos medicamentos utilizados para el manejo del cáncer colorectal metastásico. Se siguen las recomendaciones del “Pharmacoepidemiological Research on Outcomes of Therapeutics by a European Consortium” PROTECT debido a que son los pioneros en el establecimiento de las recomendaciones para realizar evaluaciones riesgo-beneficio tanto cualitativas como cuantitativas con MCDA (Hughes et al., 2013b). La metodología consta de pasos dentro de los cuales podemos encontrar recomendaciones puntuales.

## **2.7.Base Teórica**

Pharmacoepidemiological Research on Outcomes of Therapeutics by a European Consortium (PROTECT) es una iniciativa coordinada por la European Medicine Agency (EMA) y dentro de los grupos de trabajos del PROTECT encontramos Work Package 5 (PROTECT WP5) cuyo objetivo es dar recomendaciones prácticas en el proceso de decisión de evaluaciones riesgo/beneficio, brindando los instrumentos necesarios para las diferentes partes interesadas y preferencialmente las autoridades regulatorias, aumentando la transparencia y robustez en la toma de decisiones. (Hughes et al., 2013b)

Pasos para la realización de una Evaluación Riesgo Beneficio cuantitativa por MCDA y definición de términos



**Ilustración 2. Pasos para la realización del MCDA. Elaboración propia.**

### 2.7.1. Planeación

Esta etapa anima a las partes interesadas a centrarse en cuestiones críticas relacionadas con la evaluación de riesgos y beneficios, incluido el propósito y el contexto de la evaluación. La documentación clara de las discusiones permite que los análisis y actualizaciones futuros utilicen los mismos fundamentos.

Para este primer paso se recomiendan los siguientes procesos. El equipo de acción de beneficio-riesgo (BRAT) y los marcos de problemas, objetivos, alternativas, consecuencias, compensaciones, incertidumbre, riesgo y decisiones vinculadas (PrOACT-URL) que organizan los datos con árboles de decisión, y tablas que proporcionan medios útiles de visualización. Para nuestro caso utilizaremos la metodología BRAT anteriormente descritos sus pasos para el proceso de planeación (Coplan, P. M., Noel, R. A., Levitan, B. S., Ferguson, J., & Mussen, F., 2011)

### **2.7.2. Recolección de evidencia y preparación de datos**

Esta etapa identifica las fuentes de datos y extrae la evidencia relevante para la evaluación de riesgo-beneficio, y puede incluir la agregación de múltiples fuentes de evidencia, lo que puede requerir el uso de técnicas de estimación. Fomenta el manejo sistemático de los datos faltantes y requiere la participación de expertos clínicos, estadísticos, epidemiológicos y de bases de datos.

Las metodologías útiles incluyen la comparación de tratamientos indirectos / mixtos (ITC / MTC) y el método de simulación probabilística (PSM), y técnicas de visualización como tablas estructuradas y codificadas por colores y gráficos de red para mejorar la comunicación de datos.

Para nuestro caso se decidió hacer recopilación de la información publicada en las bases de datos internacionales de los ensayos clínicos y metaanálisis relacionados con el contexto de decisión. Además, se decidió no realizar transformaciones de los datos publicados por lo que se eligió incluir los datos según porcentaje de evento en cada grupo con el objetivo de asegurar la transparencia en los datos que se incluirán en el modelo final.

### **2.7.3. Análisis (cuantificación de magnitudes)**

En esta etapa, se evalúan los datos cuantificando las magnitudes de los beneficios y riesgos, y quizás sopesando y / o integrando efectos favorables y desfavorables según lo requiera un enfoque dado.

Las metodologías útiles para el análisis incluyen índices métricos que proporcionan representaciones numéricas de beneficios y riesgos (Número necesario para tratar (NNT) / Número necesario para dañar (NNH), Números de impacto), marcos cuantitativos que modelan la relación beneficio-riesgo y equilibran los beneficios y riesgos (Análisis de decisiones de criterios múltiples (MCDA), Análisis de aceptabilidad de criterios múltiples estocástico (SMAA)) y técnicas de encuestas de servicios públicos que obtienen información sobre las preferencias de las partes interesadas (Experimento de elección discreta (DCE)).

Las visualizaciones recomendadas para la etapa de análisis incluyen técnicas de visualización específicas para obtener preferencias de valor (diagrama de árbol, visualizaciones específicas del método como cuadrícula MACBETH, tabla de proceso de jerarquía analítica (AHP), escala de 'termómetro' de ponderación de oscilación, lista desplegable) y visualizaciones para presentar los resultados del análisis (tablas, diagramas de bosque / intervalo para análisis cualitativos o parcialmente cuantitativos; 'Visualización de diferencias' (MCDA) y gráficos de barras apiladas o agrupadas para análisis cuantitativos).

Para nuestro trabajo se decidió realizar el análisis con la metodología MCDA que permite hacer comparaciones cuantitativas de los criterios, además porque es la metodología más ampliamente utilizada en esta etapa.

Para la selección de criterios definitivos para incluir en la evaluación riesgo-beneficio se utilizaron las recomendaciones para escoger los criterios de la mejor manera, según Belton y Stewart (Belton & Pictet, 1997) recomendación del grupo de estudio liderado por Mussen & col (Filip Mussen 1, Sam Salek, Stuart Walker, 2007) para lo que es necesario tener en cuenta lo siguiente:

#### ***2.7.3.1.Relevancia del valor:***

Debe garantizarse que cada criterio sea relevante y esté vinculado a los objetivos de nivel superior.

#### ***2.7.3.2.Comprendibilidad:***

Es importante que haya una comprensión compartida de cada criterio

#### ***2.7.3.3.Medibilidad:***

MCDA implica cierto grado de medición del rendimiento de cada opción con respecto a los criterios especificados, y, por lo tanto, debe ser posible especificar esto de manera consistente

#### ***2.7.3.4.No redundancia:***

Debe abordarse si hay más de un criterio que mida el mismo factor. Como regla general, es mejor combinar criterios similares en un solo concepto.

#### ***2.7.3.5.Independencia de juicio:***

Se garantiza que todos los criterios son independientes de las preferencias mutuas, es decir, los puntajes asignados en un criterio no se ven afectados por los puntajes en los otros criterios. Por ejemplo, aunque existe una correlación en el mundo real entre la incidencia general de efectos adversos y la incidencia de efectos adversos graves, se puede dar una puntuación para la incidencia de efectos adversos graves sin conocer la incidencia general de los efectos adversos.

#### ***2.7.3.6.Equilibrio de integridad y concisión:***

Es importante que se capturen todos los aspectos críticos del problema, pero también que el modelo sea conciso, es decir, mantener el nivel de detalle al mínimo requerido.

#### ***2.7.3.7.Operatividad:***

Está asociada con la necesidad de lograr un equilibrio entre lo completo y lo conciso en términos de los criterios seleccionados. Resulta importante que el modelo sea utilizable con un esfuerzo razonable. La creación de un árbol de valores con criterios incluidos, se evalúan los datos, cuantificando las magnitudes de los beneficios y riesgos, y tal vez sopesando o integrando los efectos favorables y desfavorables según lo requiera un enfoque dado.

### **2.8.Exploraciones (robustez y sensibilidad)**

Esta etapa evalúa la solidez y sensibilidad de los resultados principales a varios supuestos y fuentes de incertidumbre, considera el impacto o el valor agregado de las medidas de minimización de riesgos y probablemente requiera información tanto estadística como clínica.

Las metodologías útiles incluyen ITC / MTC, técnicas de encuestas de servicios públicos (DCE, AHP, Swing-weighting, MACBETH), PSM y SMAA. Las técnicas de visualización preferidas incluyen los diagramas de caja, distribución, dispersión y bosque / intervalo; diagrama de tornado; y lo más importante, técnicas que son interactivas con el usuario (Hughes et al., 2013b)

**Escogencia de la preferencia por ciertos desenlaces:** Se decidió por facilidad y experiencia previa hacer el ranking directo de los criterios para establecer la preferencia por cada uno de ellos por parte de los médicos. Este tipo de herramientas permiten la puntuación directa de los desenlaces y se ha utilizado en múltiples estudios similares. Weernink & Col, en su revisión sistemática de los métodos de elección de preferencia en proceso de decisión en salud resaltan que el rating y la escala visual análoga son unos de los métodos más utilizados en los diferentes contextos que se analizaron. Por lo tanto, el uso de la escala visual análoga cuenta con el adecuado soporte de uso (Adunlin et al., 2015) otras metodologías utilizadas para dar la importancia relativa de los criterios a incluir en el modelo son complejas y requieren un grado de conocimiento superior por parte de los interesados en dar su opinión de los desenlaces. Una de estas metodologías es el “Conjoint analysis” es un modelo composicional multiatributo que se puede utilizar para establecer atributos o grupos de atributos de preferencia que participantes pueden elegir. Sin embargo, por su grado de complejidad se considera un estudio por si mismo.

**Software y análisis de sensibilidad:** Para el desarrollo del análisis con MCDA se utilizará el software Hiview3 que tiene predefinido dos escenarios para medir la sensibilidad uno de ellos es el análisis de sensibilidad de arriba-abajo y el otro es de abajo-arriba

Durante la creación de un modelo MCDA, especialmente en un entorno grupal, a menudo hay debate sobre puntuaciones y pesos. Puede ser útil dejar de lado los desacuerdos en estas primeras etapas y considerarlos más tarde. Cuando el modelo está completo, es relativamente fácil ver cuán importantes son realmente estos desacuerdos mediante la realización de análisis de sensibilidad (*Catalize Ltd. (2010). Hiview3 Starter Guide. June, 1-4., 2010*)

**Sensibilidad abajo (DOWN):** La ventana de sensibilidad hacia abajo muestra un resumen de la sensibilidad de peso para todos los criterios debajo del nodo seleccionado. Es muy útil mostrar esta ventana para el nodo raíz y obtener un resumen de la sensibilidad de todo el modelo.

El resumen de sensibilidad muestra que la opción más preferida en el nodo raíz, dados los puntajes y pesos actuales, es el Sitio B. Esto se puede cambiar cambiando los pesos. En lugar de cambiar manualmente los pesos para probar la sensibilidad, la ventana descendente de sensibilidad calcula qué pesos de criterios son sensibles. Los criterios se enumeran en el medio de la pantalla. Cuando un cambio en el peso acumulativo de un criterio puede resultar en una nueva opción más preferida, se dibuja una barra en el gráfico.

Las barras están codificadas por colores. Una barra roja es muy sensible, una barra amarilla es menos sensible y una barra verde requeriría un gran cambio de peso para cambiar la opción preferida. Los umbrales para la codificación de colores son los siguientes:

**Rojo:** el peso acumulado tendría que cambiar en menos de 5 puntos para cambiar la opción más preferida.

**Amarillo:** el peso acumulado tendría que cambiar entre  $> 5$  y 15 puntos para cambiar la opción más preferida.

**Verde:** el peso acumulado tendría que cambiar en más de 15 puntos para cambiar la opción más preferida.

**Sensibilidad arriba (UP):** El gráfico de sensibilidad hacia arriba muestra la sensibilidad de los resultados generales a un cambio en el peso de un criterio o nodo seleccionado en todo el rango de 0 a 100. Cuando se usa para mostrar la sensibilidad de un criterio, muestra más detalles que la sensibilidad hacia abajo pantalla, que proporciona información sobre cómo cambiará la opción más preferida en la parte superior del árbol en el rango de peso de 0-100 (*Catalize Ltd. (2010). Hiview3 Starter Guide. June, 1–4., 2010*)

**Conclusiones (conclusión alcanzada):** Este es el punto en el que, después de considerar toda la información en las cuatro etapas anteriores, se llega a una conclusión. Los resultados y el consenso de la evaluación de riesgo-beneficio se comunican explícitamente

a un público más amplio, proporcionando una pista de auditoría transparente de todo el proceso de evaluación y uniendo todos los aspectos de manera holística. El contenido de los métodos de comunicación y visualización utilizados debe coincidir con las necesidades de la audiencia prevista

### **3. Ejecución del estudio**

#### **3.1. Planificación**

El cáncer colorrectal es el tercer cáncer más frecuente en el mundo detrás del cáncer mama y pulmón, en Colombia ocupa el tercer lugar en incidencia y prevalencia detrás del cáncer de mama y próstata, siendo el segundo incidente en mujeres y tercero en hombres. Es la cuarta causa de mortalidad detrás del cáncer mama próstata y tiroides (*International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN, 2018*). El manejo del cáncer colorrectal en estadios avanzados es con el uso de quimioterapia asociado a anticuerpos monoclonales los cuales han demostrado beneficio en desenlaces de eficacia. No existe directriz en relación a la mejor estrategia de tratamiento en el uso de estos anticuerpos monoclonales para el manejo del cáncer colorectal metastasico, a pesar de las diferencias en los resultados de los diferentes estudios, y como tal, las recomendaciones de las asociaciones y sociedades científicas europeas y americanas no difieren en este sentido (E. Van Cutsem<sup>1</sup>, A. Cervantes<sup>2</sup>, B. Nordlinger<sup>3</sup> & D. Arnold<sup>4</sup>, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group\*, s/f) (NCCN 2019). Los anticuerpos monoclonales con aprobación INVIMA para el manejo del cáncer colorrectal metastásico son el bevacizumab, cetuximab y panitumumab.

Como primer paso se hizo la planeación en la que se estableció como propósito evaluar los tratamientos biológicos que se utilizan en líneas avanzadas de cáncer colorrectal metastásico por su impacto en un contexto de decisión dado las diferencias en eficacia y los costos de tratamiento mensual. Se identificaron todos los potenciales comparadores, sin embargo, se decidió excluir del análisis el anticuerpo panitumumab, que tiene el mismo mecanismo de acción de cetuximab, pero los estudios avalados para su indicación no son fase III, a diferencia de los estudios de cetuximab y bevacizumab. Así mismo se excluyó la

quimioterapia sola (FOLFOX y FOLFIRI) ya que en práctica clínica y según recomendaciones de guías nacionales o internacionales, para mayor efectividad se utilizan en combinación con anticuerpos monoclonales. Se identificaron los beneficios y riesgos publicados en los ensayos clínicos y otros potenciales beneficios y riesgos para el uso de los anticuerpos en fase IV (post-autorización). Se decidió hacer este tipo de análisis bajo la perspectiva del médico tratante ya que es una perspectiva que permite analizar un escenario de decisión clínica pura y el adecuado uso del costo en el MCDA debido a que el médico prescriptor no es el pagador por lo tanto no se incurre en controversia con el costo de oportunidad de las alternativas evaluadas. Finalmente se identificaron las fuentes de información relevantes para el contexto de decisión. Para esta etapa del desarrollo de la evaluación riesgo-beneficio cuantitativa se optó por utilizar la metodología BRAT, (Nixon, R., Dierig, C., Mt-Isa, S., Stöckert, I., Tong, T., Kuhls, S., Hodgson, G., Pears, J., Waddingham, E., Hockley, K., & Thomson, 2016)

### **3.2. Recopilación de la evidencia**

Se realizó una síntesis de la evidencia de la literatura existente en relación con el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico. La búsqueda fue realizada en MEDLINE, Cochrane y EMBASE de estudios publicados, se usaron operadores AND, OR o NOT para combinar las siguientes palabras claves como fueron “colorectal cancer”, “metastatic”, “bevacizumab”, “cetuximab”, “systematic review”, “clinical study”, “meta-analysis”. La búsqueda en bases de datos se realizó sin limitación de fechas. La siguiente fue la sintaxis utilizada en las bases de datos: ((colorectal cancer AND (clinicaltrial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter])) AND (bevacizumab)) AND (cetuximab) se identificaron 106 estudios en Pubmed y Embase de los cuales se identificaron 24 referencias relevantes de los que finalmente al revisarlas se escogieron las cuatro en la tabla de abajo descritas. En relación a la búsqueda relacionada a la calidad de vida, en las bases de datos sin limitación de fecha, tanto en Pubmed como Embase bajo similar sintaxis a la anteriormente explicada añadiendo la palabra (( quality of life)), se identificaron 43 estudios, de estos solo tres se asociaron a los parámetros del estudio siendo

uno escogido el cual se encuentra incluido en tabla 1. En el anexo 2 se encuentran las referencias identificadas y analizadas.

<b>Estudio-Autor</b>	<b>Resumen</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Resultado</b>
FIRE-3  (S, Stintzing, 2014))	Comparación FOLFIRI+cetuximab vs FOLFIRI+bevacizumab	Fase III	OS 33.1 vs 25.0 meses HR 0,70(0,54-0.90) p 0,0059 PFS 10,3 vs 10,2 meses HR 0,97(0,78-1,20) p 0,77  ORR 65,3 vs 58,7% HR 1,33(0,88-1,99) P 0,18
CALGB 80405((Venook, 2017a))	Comparación- 1137ptes FOLFOX/FOLFIRI combinando con cetuximab/bevacizumab	Fase III	OS 30.0 vs 29.0 meses HR 0,88 (0,77-1.01) P 0.08 PFS 10,5 vs 10,6 meses HR 0,95(0,84-1.08) p 0,45 ORR 59,6% vs 55,2% IC 1.0%-9.0% P 0,13
((Bobo Zheng, Xin Wang, MingtianWei, QuanWang, Jiang Li, Liang Bi, 2019))	Comparación cetuximab vs bevacizumab 2576 ptes	Revisión sistemática y Metaanálisis	OS HR 0,89 (0,81-0,98) p 0,02 PFS 0,97(0,90-1.059) P 0,16 ORR RR 1,1(1,03-1,19) P 0,06

			EA hematológicos HR/RR 1.05(0,88-1,26) P 0,58 EA no hematológicos HR/RR 1,17(0,79-1,72) P 0,42
(Marques, 2019)	Comparacion Calidad de vida Cetuximab- Bevacizumab	Estudio Cohorte Prospectiv o	Deterioro Calidad de vida 6 semanas 18.2% (5.2-40.3) vs 53.8%(25.1-80.8) 12 semanas 12.5%(1.6-38.3) vs 66.7%(13.7-78.8)
		Actualizac ión FIRE 3 ASCO 2018 ABSTRA C 3508	OS 32,5 vs 26,1 meses HR 0,75 P 0,01 PFS 10,5 VS 10,7 meses HR 0,97 P 0,80 ORR 76,95 VS 64,8 % OR 1,82 P 0,91

**Tabla 1. Síntesis evidencia estudios comparativos. Elaboración Propia.**

### 3.3.Análisis:

Dentro del análisis de los criterios que serán incluidos en el modelo y su posterior ponderación, se tienen en cuenta las recomendaciones de Belton & Stewart ya previamente



	os de nivel superior.		criterios específicos y, por lo tanto, debe ser posible especificar esto de manera coherente.	combinar criterios similares en un solo concepto	a un criterio no se ven afectadas por las puntuaciones de los otros criterios.	problemática, pero también que el modelo sea conciso, es decir, mantener el nivel de detalle al mínimo requerido	que el modelo se pueda utilizar con un esfuerzo razonable.
--	-----------------------	--	---	--	--	--	--

### Eficacia

OS	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
PFS	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
ORR	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Calidad de vida	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

### Seguridad

Hepatotoxicidad	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Reacción cutánea	Cumple	Cumple	Cumple	No Cumple	No Cumple	Cumple	Cumple
Rash acneiforme	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Toxicidad hepática	Cumple	Cumple	Cumple	No Cumple	No Cumple	Cumple	Cumple

Fatiga	Cumple	Cumple	Cumple	No Cumple	No Cumple	Cumple	Cumple
Diarrea	Cumple	Cumple	Cumple	No Cumple	No cumple	Cumple	Cumple
Náusea	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	No Cumple	Cumple	Cumple
Dolor	Cumple	Cumple	Cumple	No Cumple	No Cumple	Cumple	Cumple
Estomatitis	Cumple	Cumple	Cumple	No Cumple	No Cumple	Cumple	Cumple
Infección	Cumple	Cumple	Cumple	No Cumple	No Cumple	Cumple	Cumple
Hipocalcemia	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	No Cumple	Cumple	Cumple
Hipomagnesi- mia	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	No Cumple	Cumple	Cumple
Paroniquia	Cumple	Cumple	Cumple	No cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Alopecia	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	No cumple	Cumple	Cumple
Hipocalemia	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	No cumple	Cumple	Cumple
Descamación	Cumple	Cumple	Cumple	No cumple	No cumple	Cumple	Cumple
Constipación	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	No cumple	Cumple	Cumple
Síndrome mano-pie	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	No cumple	Cumple	Cumple
Vomito	Cumple	Cumple	Cumple	No cumple	No cumple	Cumple	Cumple

Polineuropatía	No cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Sangrado/hemorragia	Cumple	Cumple	Cumple	No cumple	No cumple	Cumple	Cumple
Edema	Cumple	Cumple	Cumple	No cumple	No cumple	Cumple	Cumple
Hipertensión	No cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Fiebre	Cumple	Cumple	Cumple	No cumple	No cumple	Cumple	Cumple
Nefrotoxicidad	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Disminución del apetito	No cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Disminución de peso	No cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Trombosis	Cumple	Cumple	Cumple	No cumple	No cumple	Cumple	Cumple
Evento tromboembólico	Cumple	Cumple	Cumple	No cumple	No cumple	Cumple	Cumple
Reacción de infusión	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Hiperglicemia	No cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Infección con neutropenia	Cumple	Cumple	Cumple	No cumple	No cumple	Cumple	Cumple
Síncope	No cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple

Disfonía	No cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Íleo	Cumple	Cumple	Cumple	No cumple	No cumple	Cumple	Cumple
Reacción anafiláctica	Cumple	Cumple	Cumple	No cumple	No cumple	Cumple	Cumple
Deterioro del estado general	Cumple	Cumple	No cumple	No cumple	No cumple	Cumple	Cumple
Hipertensión arterial	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Incremento glutamiltransaminasa	Cumple	Cumple	Cumple	No cumple	No cumple	Cumple	Cumple
Anemia	Cumple	Cumple	Cumple	No cumple	No cumple	Cumple	Cumple
Transfusión sanguínea	Cumple	Cumple	Cumple	No cumple	No cumple	Cumple	Cumple
Deshidratación	Cumple	Cumple	Cumple	No cumple	No cumple	Cumple	Cumple
Diabetes mellitus	Cumple	Cumple	No cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Hiponatremia	No cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Fistula	Cumple	Cumple	Cumple	No cumple	No cumple	Cumple	Cumple
PTT prologado	No cumple	Cumple	Cumple	No cumple	No cumple	Cumple	Cumple
arritmias	Cumple	Cumple	Cumple	No cumple	No cumple	Cumple	Cumple

Ascitis	Cumple	Cumple	Cumple	No Cumple	No cumple	Cumple	Cumple
Incremento de la LDH	No cumple	Cumple	Cumple	Cumple	No cumple	Cumple	Cumple

**Tabla 2. Resumen de la valoración de los criterios a incluir en el modelo. Elaboración propia.**

#### **4. Explicación de la escogencia de los criterios que finalmente serán incluidos en el modelo**

##### **4.1.1. Relevancia de valor**

Dentro los estudios en oncología clínica, sus principales desenlaces están asociado a los de eficacia, que se consideran fuertes y sobre estos basan la gran mayoría de sus estudios, estos desenlaces están asociado a las respuestas que puedan experimentar los tumores una vez expuesto a los tratamientos los cuales son medidos según criterios universales como son los RECIST y dentro de estos encontramos la ORR, así mismo la PFS es un desenlaces que miden la primera y subsecuentes progresiones de la enfermedad, entre tanto la OS mide desde el ingreso del estudio hasta la muerte de paciente. En relación con la calidad de vida está considerada como la percepción subjetiva que experimentan los pacientes oncológicos y dentro de estos se incluyen los relacionados a los efectos adversos de los medicamentos. Se evidenciaron algunos eventos adversos que no cumplían con el concepto de relevancia de valor como la polineuropatía, hipertensión, disminución del apetito; disminución de peso, hiperglicemia, síncope; disfonía, hiponatremia, PTT prolongado e incremento de la LDH. Ninguna de estas variables se consideró de importancia mayor por lo tanto no cumplían con el criterio de relevancia.

#### **4.1.2. Comprensibilidad**

Se entiende que la respuesta al tratamiento se evaluará según estudios imagenológicos y por lo tanto reducciones observadas se contarán como respuesta, con relación a la PFS cualquier progresión durante el tratamiento se incluirá como un evento, entre tanto que la OS se relaciona desde el ingreso del paciente hasta su muerte. La calidad de vida se evalúa a través de escalas específicas oncológicas utilizadas en los estudios clínicos. Por lo anterior se considera que se entiende bien la naturaleza de estas variables.

#### **4.1.3. Medibilidad**

La medición de rendimiento de cada variable con respecto a los criterios específicos, al revisar la información disponible de los diferentes ensayos clínicos controlados aleatorizados en relación a cada uno de los desenlaces de efectividad como es ORR, PFS, OS y calidad de vida, se considera que existe suficiente información para hacer los cálculos correspondientes que den al caso.

#### **4.1.4. No redundancia**

Se aborda si hay más de un criterio que mida el mismo factor. La PFS mide los eventos de progresión de la enfermedad, la OS relacionada al tiempo desde el ingreso en el estudio hasta la muerte del paciente. Se hizo análisis con la OS y PFS, no se considera redundante ya que la PFS complementa la OS al ser un criterio más amplio que incluye la progresión.

La ORR está relacionada a la respuesta derivada del tratamiento y la calidad de vida aspectos específicos considerados por el paciente en dimensiones como son físicas, cognitivas, emocionales y sociales. Al compararse con otras variables y entre ellas se evidencia que no existe redundancia

Los eventos adversos escogidos en la deliberación se tomaron de los estudios tenidos en cuenta, y se considera que no existe redundancia entre la proteinuria y la hipertensión arterial. La explicación para ello radica en aspectos fisiopatológicos y directos de los efectos

de los medicamentos. El desarrollo de proteinuria el cual es un efecto directo de los medicamentos puede presentarse sin el desarrollo de hipertensión arterial. El desarrollo de hipertensión arterial durante el tratamiento es identificable en etapas tempranas del tratamiento observado durante los controles. Aunque la proteinuria puede ser un efecto secundario de la hipertensión arterial, esta no se presenta sino hasta años posteriores de manejo no adecuado de la hipertensión arterial, como está documentada en la historia natural de esta enfermedad y adicionalmente asociado a otras alteraciones organoespecificas como maculopatía. Se evidenciaron algunos eventos adversos que caen en redundancia como son: reacción cutánea (contabilizada en Rash acneiforme)

#### **4.1.5. Independencia de juicio**

Debe garantizar que todos los criterios son independientes de las preferencias mutuas, es decir, que los puntajes asignados en un criterio no se vean afectados por los puntajes de otros criterios. Se revisaron los 4 desenlaces de efectividad y se observó que son independientes, ejemplo de ello es que la tasa de respuesta, si bien existe una relación de causalidad entre la respuesta y la no progresión de la enfermedad, esta tiene varios parámetros que no hacen que exista una linealidad de las variables, de igual manera se puede ejemplificar para PFS y OS, como se explicó previamente, la PFS complementa a la OS al ser un criterio que mide las progresiones entre tanto la OS mide la supervivencia desde el inicio del tratamiento a la muerte. La calidad de vida está relacionada a unas escalas predeterminadas específicas en oncología, por lo tanto, no relacionadas a las otras variables.

#### **4.1.6. Equilibrio de integridad y concisión**

Los desenlaces de eficacia son de cardinal importancia dentro de los estudios oncológico, ya que capturan todos aspectos clínicos y su relación con la intervención, como son los medicamentos en estudio. Estos desenlaces como son la PFS, OS, ORR y la calidad de vida, aseguran el principio de integridad, además de ser concisos, claros y no aumentan el nivel de dificultad del modelo.

#### **4.1.7. Operatividad**

Los desenlaces de eficacia logran el equilibrio entre lo completo y conciso en términos seleccionados. Estos cumplen con el criterio de operatividad ya que permite captar los desenlaces clínicos de importancia y los relacionados con el paciente como es la calidad de vida.

#### **4.2.Ponderación de los criterios escogidos en el modelo**

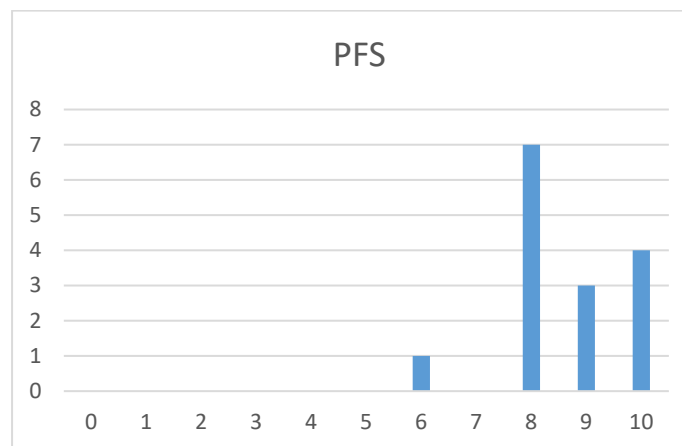
Se entrevistaron 18 médicos oncólogos clínicos quienes atienden pacientes con neoplasias malignas y experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Se entrevistaron a oncólogos de diferentes ciudades del país que en su mayoría trabajaban en centros médicos reconocidos. Se buscó heterogeneidad en las entrevistas con los médicos oncólogos. Fueron escogidos por su experiencia y teniendo en cuenta un criterio de heterogeneidad de los sitios de trabajo (público, privado) así como en la disposición a participar de la entrevista. No existe un consenso sobre el número mínimo de participantes que se deben incluir para estos tipos de estudios, sin embargo, la técnica Delphi cuyo objetivo es lograr un consenso fiable entre las opiniones de un grupo de expertos, a través de una serie de cuestionarios que se responden anónimamente, esta técnica recomienda entre 10 y 18 expertos. Este rango en el número de expertos parece razonable, dado que el trabajo para los investigadores y los expertos puede llegar a ser excesiva si se aportan múltiples ideas. (RODRIGO YAÑEZ GALLARDO, s/f). Por otro lado, debido a la naturaleza observacional de los datos aportados por los participantes( no existe un tamaño muestral a priori ya que no hay una hipótesis a contrastar) permitiendo ser flexible con el número de médicos que participan dando sus opiniones clínicas (Sharma S, s/f). Adicionalmente las guías PROTEC no relacionan el número mínimo de encuestados para realizar la evaluación riesgo beneficio. Se utilizó el método de la escala visual análoga para ponderar la importancia relativa de cada uno de los criterios previamente seleccionados y dándole la mayor importancia a aquellos que son considerados de mayor relevancia en el momento de decidir por un tratamiento u otro en primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. En las siguientes

gráficas se muestran los resultados de la escala análoga visual respondida por los oncólogos con sus respectivos promedios.



**Ilustración 3. Resultado de la escala visual análoga para Supervivencia global. Elaboración propia. Fuente: Encuesta de preferencias de los desenlaces clínicos realizadas a oncólogos.**

Promedio: 91



**Ilustración 4. Resultado de la escala visual análoga para PFS. Elaboración propia. Fuente: Encuesta de preferencias de los desenlaces clínicos realizadas a oncólogos.**

Promedio: 86



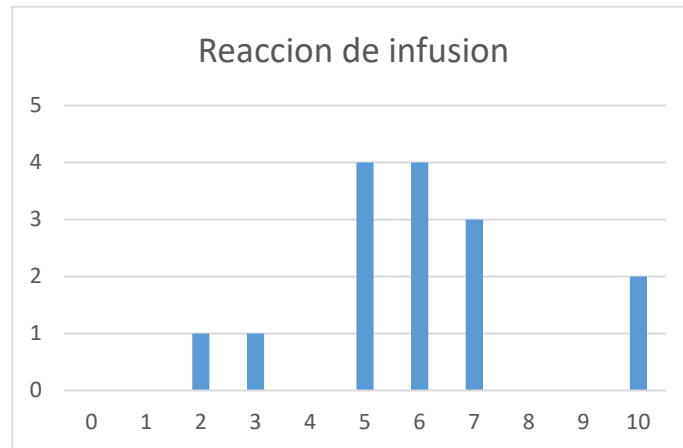
**Ilustración 5. Resultado de la escala visual análoga para Tasa de respuesta objetiva. Elaboración propia. Fuente: Encuesta de preferencias de los desenlaces clínicos realizadas a oncólogos.**

Promedio: 77



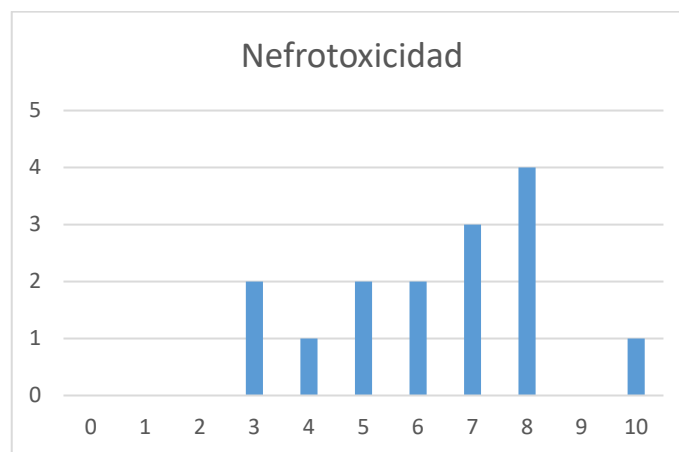
**Ilustración 6. Resultado de la escala visual análoga para Calidad de vida. Elaboración propia. Fuente: Encuesta de preferencias de los desenlaces clínicos realizadas a oncólogos**

Promedio: 89



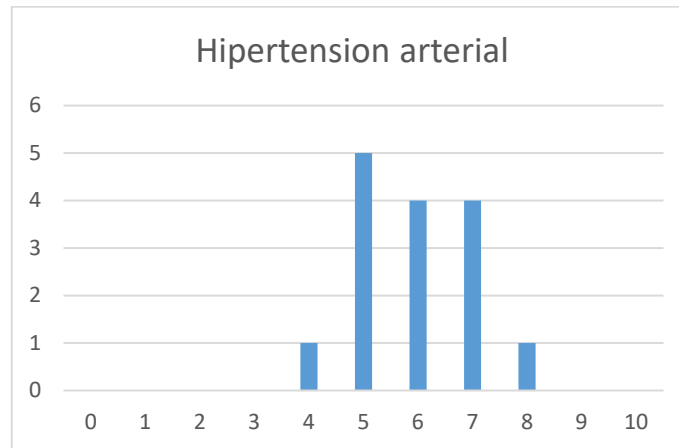
**Ilustración 7. Resultado de la escala visual análoga para Reacciones de infusión. Elaboración propia. Fuente: Encuesta de preferencias de los desenlaces clínicos realizadas a oncólogos.**

Promedio: 60



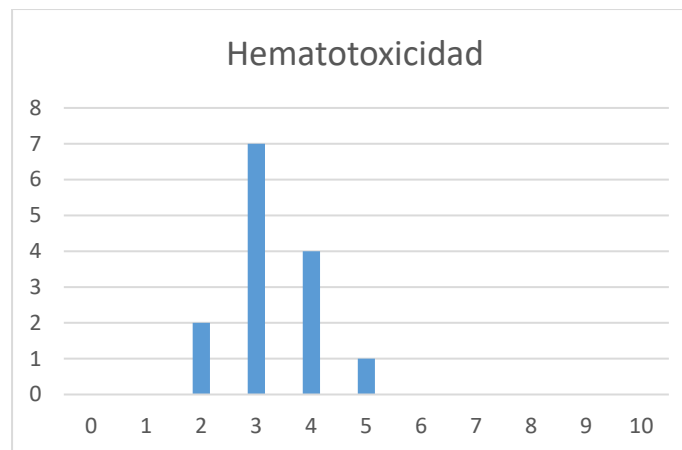
**Ilustración 8. Resultado de la escala visual análoga para nefrotoxicidad. Elaboración propia. Fuente: Encuesta de preferencias de los desenlaces clínicos realizadas a oncólogos.**

Promedio: 52



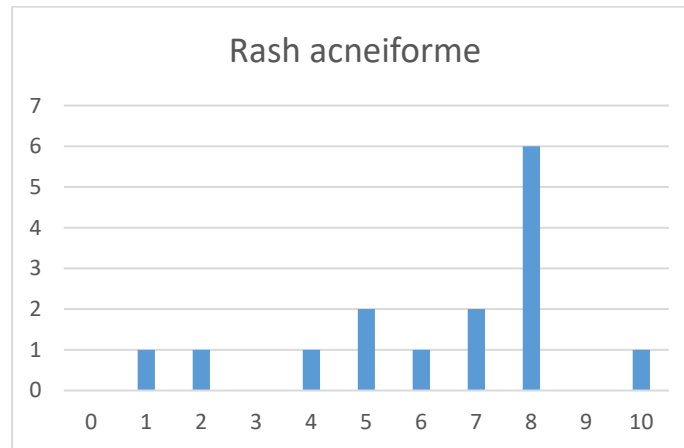
**Ilustración 9. Resultado de la escala visual análoga para hipertensión arterial. Elaboración propia. Fuente: Encuesta de preferencias de los desenlaces clínicos realizadas a oncólogos.**

Promedio: 60



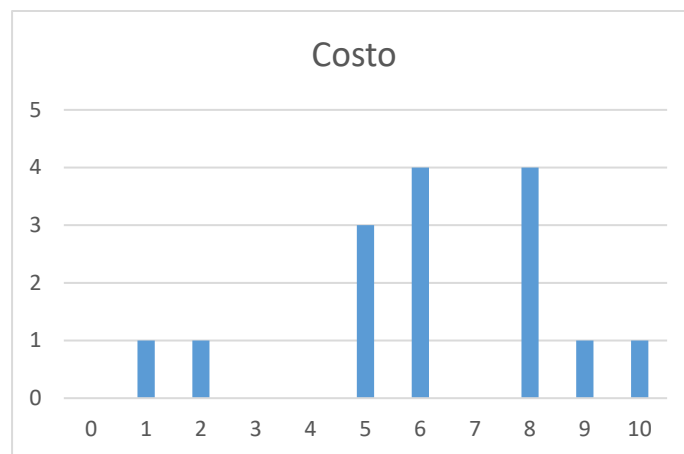
**Ilustración 10. . Resultado de la escala visual análoga para hematotoxicidad. Elaboración propia. Fuente: Encuesta de preferencias de los desenlaces clínicos realizadas a oncólogos**

Promedio: 35



**Ilustración 11. Resultado de la escala visual análoga para Rash acneiforme. Elaboración propia. Fuente: Encuesta de preferencias de los desenlaces clínicos realizadas a oncólogos.**

Promedio: 63



**Ilustración 12. Resultado de la escala visual análoga para costo. Elaboración propia. Fuente: Encuesta de preferencias de los desenlaces clínicos realizadas a oncólogos**

Promedio: 62

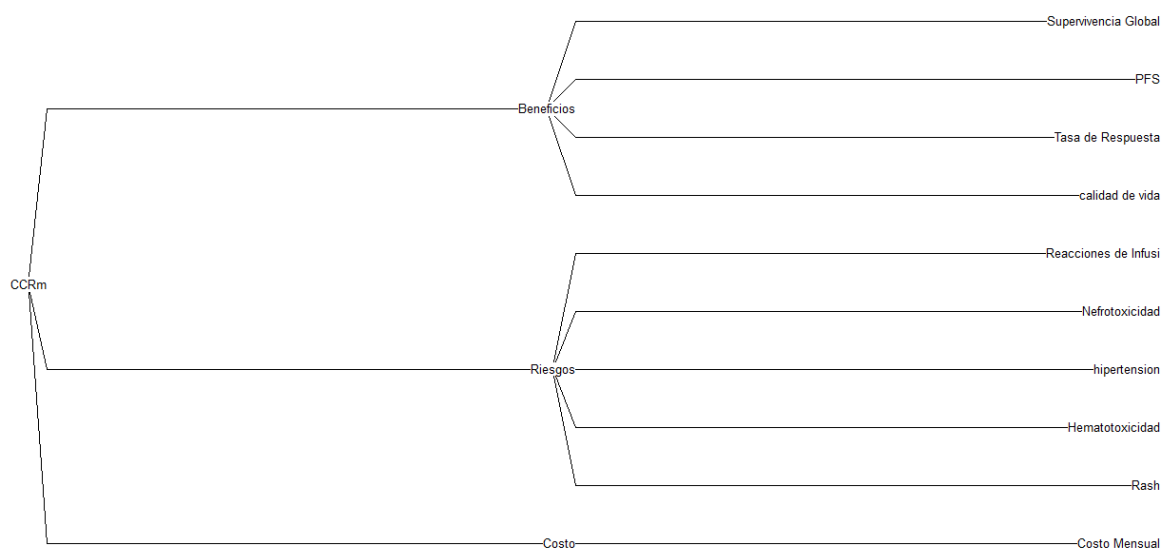
#### 4.3.Exploraciones y conclusiones

Los datos recabados en los pasos previos fueron sintetizados en la tabla de inputs del modelo y se analizaron con el software Hiview3®, los resultados del modelo se analizarán de forma global y específica con el fin de establecer conclusiones del análisis.

## 5. Resultados

En la gráfica 13 se muestra el árbol de decisiones donde se especifican los criterios, así como las diferentes opciones incluidas

### 5.1. Árbol de decisión de los criterios incluidos



**Ilustración 13. Árbol de decisión de criterios. Elaboración propia. Within3**

### 5.2. Tabla datos del modelo

	<b>Criterio</b>	<b>Mas preferido</b>	<b>Menos preferido</b>	<b>Cetuxim ab</b>	<b>Bevacizum ab</b>	<b>Peso</b>
<b>Beneficios</b>	Supervivencia Global	30.20 meses(a,b,c)	28.61 meses(a,b,c)	30.20 meses	28.61 meses	91

	Supervivencia libre de progresión	10.41 meses(a,b,c)	10.23 meses(a,b,c)	10.23 meses	10.41 meses	86
	Tasa de respuesta	60.06%(a,b,c)	53.41%(a,b,c)	60.06%	53.41%	77
	Calidad de Vida	53 puntos(d)	18 puntos(d)	18 puntos	53 puntos	89
<b>Riesgos</b>	Reacciones de infusión(a,b)	0%	4%	4%	0%	60
	Nefrotoxicidad(a,b)	13%	19%	13%	19%	52
	Hipertensión(a,b)	1%	7%	1%	7%	60
	Hematotoxicidad (a,b)	20%	24%	24%	20%	35
	Rash acneiforme(a,b)	0%	11%	11%	0%	63
<b>Costo</b>	Costo mensual(e)	\$7.182.084	\$11.888.295	\$11.888.295	\$7.182.084	62

**Tabla 3. Inputs del modelo Elaboración propia. Fuente: Software Hiview3. Referencias tabla: a) (S, Stintzing, 2014) b) (Venook, 2017b) c) (Bobo Zheng, Xin Wang, MingtianWei, QuanWang, Jiang Li, Liang Bi, 2019) d) (Marques, 2019) e) SISMED**

### 5.3. Tabla de resultados

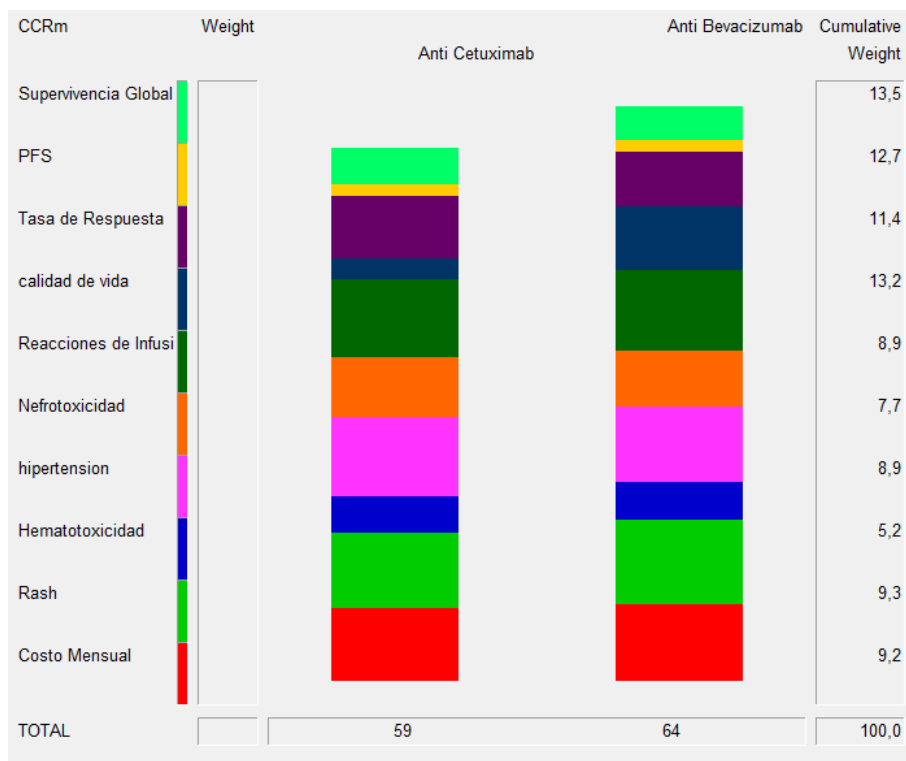
	<b>Peso</b>	<b>Cetuximab</b>	<b>Bevacizumab</b>	<b>Peso relativo</b>
<b>Beneficios</b>	343	29	36	50.8%

<b>Riesgos</b>	270	91	92	40%
<b>Costo</b>	62	88	93	9.2%
<b>Total</b>	675	59	94	100%

**Tabla 4. Peso global y diferencias de preferencias de criterios. Elaboración propia. Fuente: Software Hiview3**

El puntaje de las opciones analizadas fue: bevacizumab con 94 puntos y Cetuximab con 59 puntos. El mayor peso relativo en el modelo fue 50.8% para los beneficios, 40% para los riesgos y 9.2% para costos. Cuando se analizan los resultados según los beneficios Bevacizumab puntúa 36 versus cetuximab con 29 puntos, la revisión por riesgos mostró puntaje para Bevacizumab 92 puntos versus cetuximab 91 puntos, el análisis por costo mostró una puntuación para Bevacizumab de 93 versus cetuximab con 88 puntos. Al comparar las dos alternativas según los puntajes de los criterios de beneficio, la tasa de respuesta puntúa 60 para Cetuximab y 53 para Bevacizumab, calidad de vida puntúa 53 para Bevacizumab y 18 para Cetuximab, los puntajes de tasa supervivencia global y PFS fueron similares para las dos alternativas. Los puntajes de los riesgos fueron similares sin grandes diferencias. Por último, el costo puntuó 93 para Bevacizumab versus 88 para Cetuximab. En la tabla 4 se muestran los resultados y en la gráfica 14 se observan los pesos globales de todos los ítems analizados.

#### 5.4. Gráfico de los resultados donde se incluyen los beneficios y los riesgos



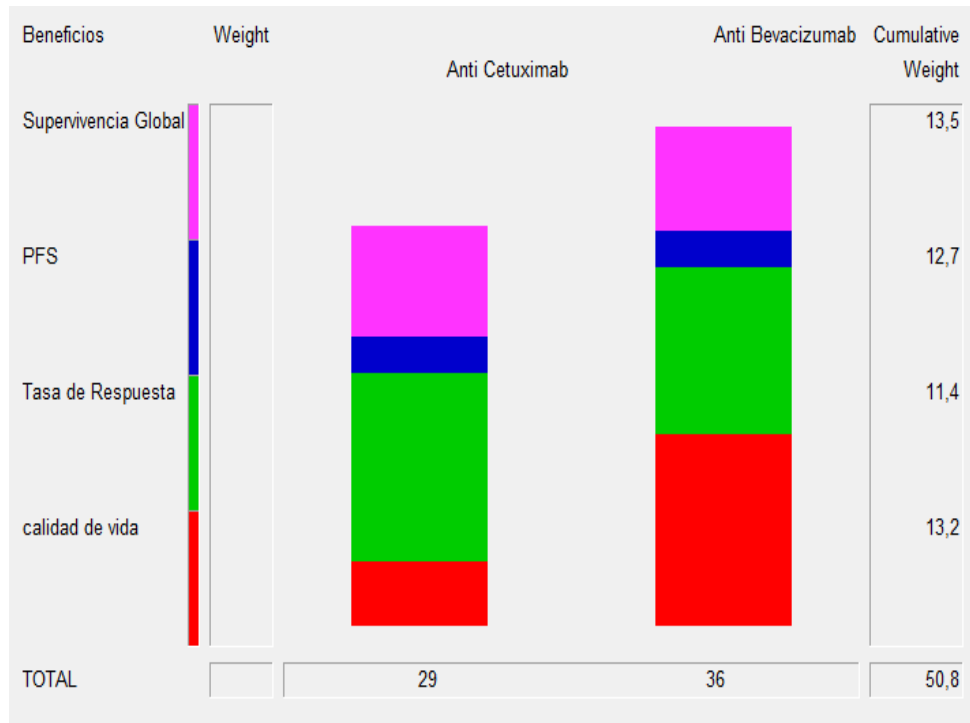
**Ilustración 14. Peso criterios globales. Elaboración propia. Fuente: Software Hiview3.**

En general, para los diferentes ítems representados en el criterio de beneficios, la ponderación de criterios fue 13,5 para la supervivencia global, 13,2 para la calidad de vida, 12,7 para supervivencia libre de progresión y 11,4 para la tasa de respuesta. En cuanto al criterio de supervivencia global no hubo diferencias significativas, pero en referencia al ítem calidad de vida se observa una diferencia marcada en el cual cetuximab tuvo la puntuación más baja con relación al bevacizumab (18 vs 53) resultado que inclinaron la balanza a favor del bevacizumab en el puntaje total de los beneficios, no observándose diferencias en la PFS. Para el ítem de tasa de respuesta, esta fue mayor para el cetuximab. Los valores generales de las terapias se calcularon con relación a los pesos y el rendimiento. En la tabla 5 y gráfica 15 se observan los valores generales de los beneficios para cada una de las terapias.

### 5.5. Resultados en los criterios de los beneficios

<b>Beneficio</b>	<b>Peso</b>	<b>Cetuximab</b>	<b>Bevacizumab</b>	<b>Peso Acumulado</b>
<b>Supervivencia Global</b>	91	30	29	13,5
<b>Supervivencia Libre de Progresión</b>	86	10	10	12,7
<b>Tasa de Respuesta</b>	77	60	53	11,4
<b>Calidad de Vida</b>	89	18	53	13,2
<b>Total</b>	343	29	36	50,8

**Ilustración 15. Peso de los ítems del criterio de beneficio. Elaboración propia.**  
**Fuente: Software Hiview3.**



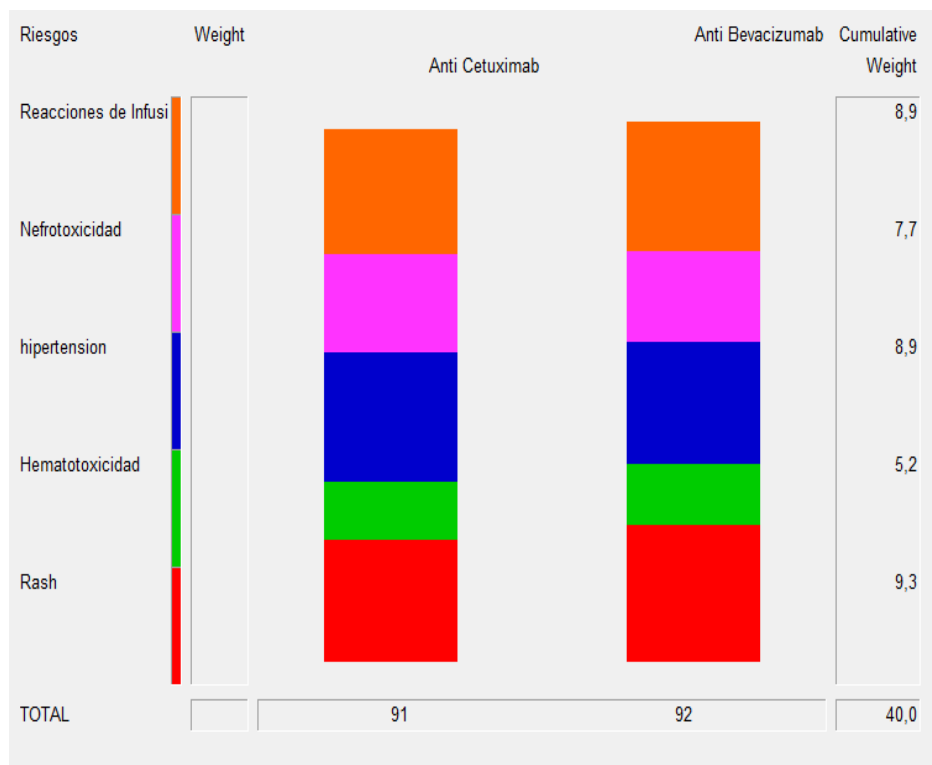
**Ilustración 16. Representación gráfica criterios beneficio. Elaboración propia. Fuente: Software Hiview3.**

### 5.6. Resultados especificados por riesgos

Con relación a la contribución de los riesgos, se observa un perfil de seguridad muy similar para ambas estrategias, pero se observa que bevacizumab presenta un perfil de toxicidad sutilmente menor que cetuximab. Ahora bien, dentro de los riesgos, el representados por el rash fue el de mayor peso, para el caso de cetuximab, seguido por las reacciones infusiónales; dentro de los efectos adversos relacionados al bevacizumab se encuentra que la nefrotoxicidad fue el de mayor peso seguido por la hipertensión arterial. El cálculo de este ítem se tuvo en cuenta la puntuación menor, indicando mayor riesgo. En la tabla 6 y gráfica 16 se observa el resultado global los datos de los diferentes riesgos.

<b>Riesgos</b>	<b>Peso</b>	<b>Cetuximab</b>	<b>Bevacizumab</b>	<b>Peso Acumulado</b>
<b>Reacciones de infusión</b>	60	96	100	8,9
<b>Nefrotoxicidad</b>	52	87	81	7,7
<b>Hipertensión Arterial</b>	60	99	94	8,9
<b>Hematotoxicidad</b>	35	76	80	5,2
<b>Rash</b>	63	89	100	9,3
<b>Total</b>	270	91	92	40,0

**Tabla 5. Resultado global discriminados de los riesgos. Elaboración propia.**  
**Fuente: Software Hiview3**



**Ilustración 17. Representación gráfica de los riesgos. Elaboración propia.**  
Fuente: Software Hiview3

Y por último con relación al criterio costo se observa que el bevacizumab es considerado menos costoso que el cetuximab. En la tabla 7 se observa los resultados obtenidos

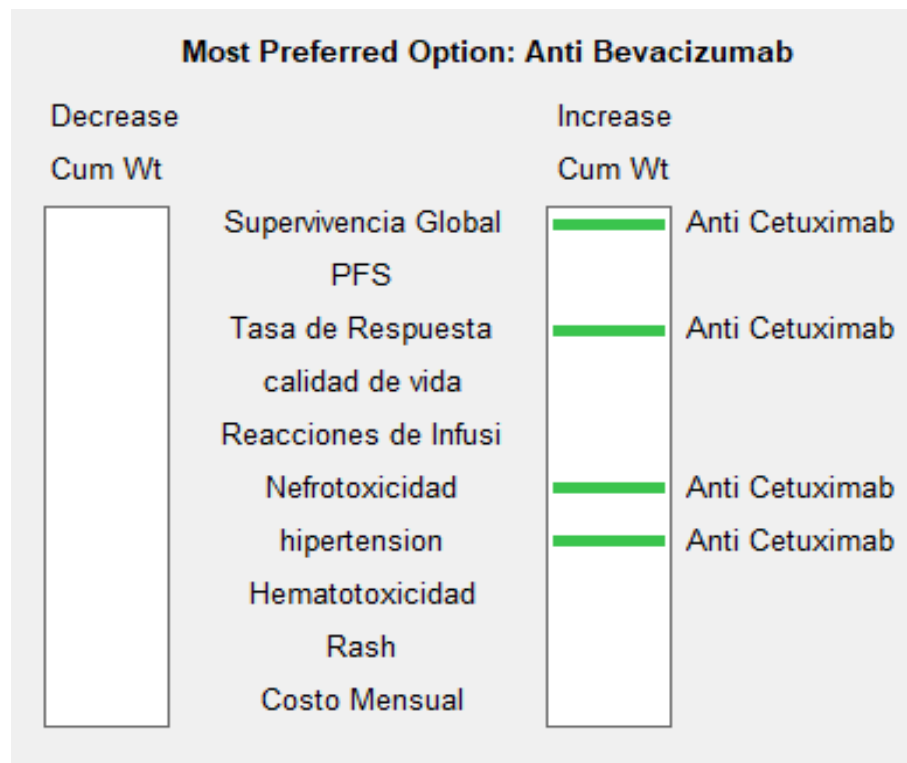
### 5.7.Resultado por el costo

Costo	Peso	Cetuximab	Bevacizumab	Peso Acumulado
<b>Costo Mensual</b>	62	88	93	9,2
<b>Total</b>	62	88	93	9,2

**Tabla 6. Pesos de los costos. Elaboración propia. Fuente: Software Hiview3**

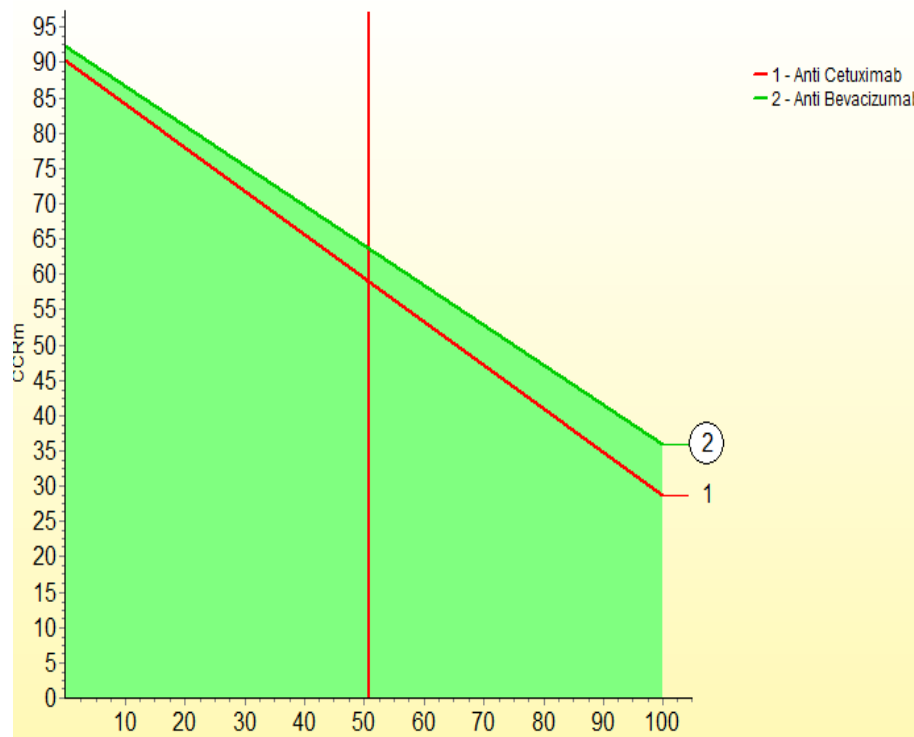
## 5.8. Análisis de Sensibilidad

Después de ajustar los pesos de los diferentes criterios, se realizaron análisis de sensibilidad para destacar áreas en el modelo que pudieran tener gran influencia en los resultados. El análisis de sensibilidad mostrado en la gráfica 17 nos ilustra la consistencia de nuestro modelo, donde se observan las barras verdes, la cuales indican que tiene que haber un aumento de importancia en la supervivencia global, en las tasas de respuestas dentro de los beneficios y en la nefrotoxicidad y la hipertensión arterial dentro de los riesgos para que el cetuximab sea superior al bevacizumab. Otra forma de considerarlo es que tendría que haber un cambio mayor a 15 puntos para que se afecten los resultados. De igual forma, como se muestra en las gráficas del análisis de sensibilidad de beneficios, riesgos y costos, así se corran los puntajes en la diferentes graficas nunca se entrecruzarán, lo anterior muestra la robustez del modelo.



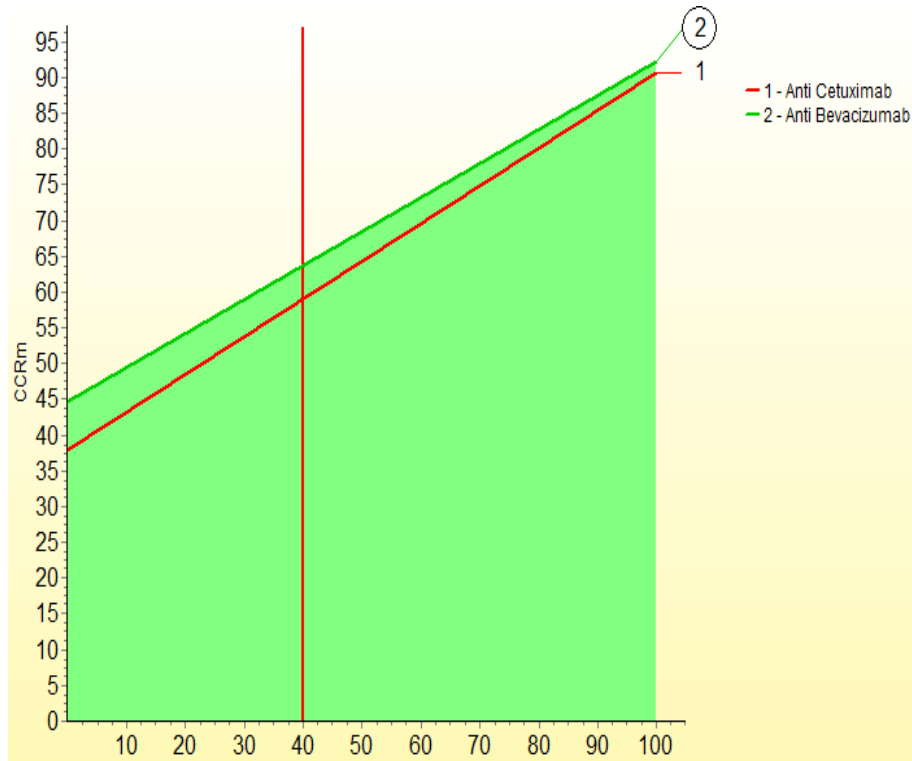
**Ilustración 18. Análisis de sensibilidad de abajo hacia arriba. Elaboración propia. Fuente: Software Hiview3**

El análisis de sensibilidad para los beneficios nos muestra que ningún cambio en la preferencia por los beneficios por parte de los encuestados hará que cetuximab sea la opción preferida como se observa en la gráfica 18.



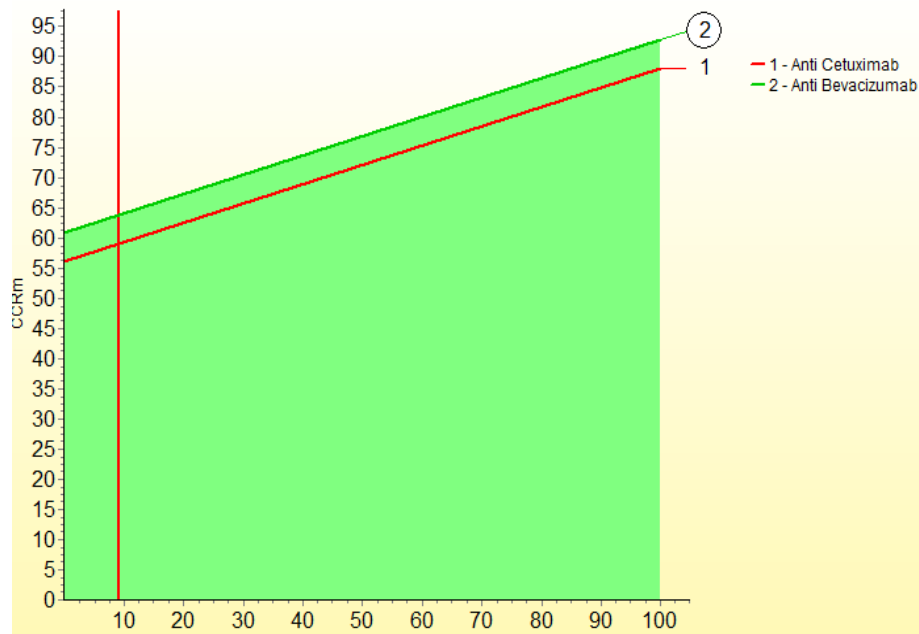
**Ilustración 19. Análisis de sensibilidad de arriba hacia abajo de los beneficios.**  
**Elaboración propia. Fuente: Software Hiview3**

El análisis de sensibilidad para riesgos, se requiere grandes cambios en los efectos adversos dados por bevacizumab para que su preferencia sea el agente cetuximab véase gráfica 19.



**Ilustración 20. Análisis de sensibilidad arriba hacia debajo de los riesgos.**  
**Elaboración propia. Fuente: Software Hiview3.**

El análisis de sensibilidad para costos se observa que ningún cambio hará que cetuximab sea la opción preferida como se observa en la gráfica 20.



**Ilustración 21. Análisis de sensibilidad arriba hacia abajo de los costos.**  
**Elaboración propia. Fuente: Software Hiview3**

## 6. Discusión

Los resultados del estudio y para este análisis nos indica que bevacizumab es la opción preferida debido a la mejor puntuación en beneficios, costos, pero similar en el riesgo comparado con cetuximab en el manejo de pacientes con cáncer colorrectal metastásico wild type. A pesar de lo relevante de los desenlaces de eficacia para los oncólogos, estos no mostraron diferencias en la puntuación entre los ítems valorados en los beneficios, pero a destacar fue la puntuación dada a la calidad de vida, lo cual hizo que se inclinara la balanza a favor de bevacizumab dentro de este criterio.

Específicamente dentro los beneficios, el estudio no demostró diferencias en PFS y en relación con la OS la diferencia fue mínima entre los 2 tratamientos valorados y estos hallazgos en consonancia a los resultados reportados del estudio FIRE 3 que reportó beneficio en OS para cetuximab mas no en PFS, por el contrario, el estudio CALGB 80405 no demostró diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los desenlaces de eficacia evaluados entre los dos medicamentos. Esta desconexión aparente entre PFS y OS

puede ser debida a los imbalances potenciales con el uso de las subsecuentes terapias (Bobo Zheng, Xin Wang, MingtianWei, QuanWang, Jiang Li, Liang Bi, 2019; Bruno Rosa, s/f; Volker H et al., 2016).

Contrario a los hallazgos encontrados en PFS y OS, la puntuación obtenida en nuestro estudio en relación a la ORR favorece cetuximab, la cual es similar a lo reportado en los diferentes estudios clínicos (Bobo Zheng, Xin Wang, MingtianWei, QuanWang, Jiang Li, Liang Bi, 2019; S, Stintzing, 2014; Volker H et al., 2016). Este desenlace es el que determina la rapidez de la respuesta tanto a nivel clínico como imagenológica y que se encuentra asociado a otros concepto como es la profundidad de la respuesta (Volker Heinemann, 2015). En su conjunto estos conceptos se relacionan con la disminución tumoral temprana, la cual es un indicador de la sensibilidad al tratamiento y predice la profundidad de la respuesta (Volker Heinemann, 2015) Ahora bien, tanto la reducción tumoral temprana como la profundidad de la respuesta se ha correlacionado a mayor OS en los brazos que han incluido la terapia con antiEGFR comparados a la terapia con el anti angiogénico (S, Stintzing, 2014; Volker H et al., 2016)

De resaltar en el estudio, es la diferencia que se observó en lo relacionado a la calidad de vida, con un gran diferencial entre estos tratamientos, favoreciendo al bevacizumab. Existe una estrecha relación de los efectos adversos desarrollados por el cetuximab que influyen notoriamente en la alteración de la calidad de vida de los pacientes, como es el desarrollo de rash acneiforme, que a diferencia de los efectos adversos producidos por el bevacizumab como son la hipertensión arterial o la nefrotoxicidad, los cuales pueden manifestarse de forma asintomática, el desarrollo del rash es un efecto documentado clínicamente por parte del oncólogo y percibido por el paciente, y el cual está asociado a las alteraciones emocionales, como lo reportó Molinari et al (Molinari E, De Quatrebarbes J, Andre T, 2005) quién evaluó las experiencias de médicos y pacientes en relación al uso de antiEGFR y las toxicidades dermatológicas, y reporta el impacto que tienen en las dimensiones sociales y emocionales, ya que el cambio en el aspecto físico, impacta la calidad de vida de los pacientes, experimentando mayor frustración y depresión.

La similitud en los riesgos reportado en el estudio contrasta con la percepción de los oncólogos al considerar al antiEGFR de estar asociado a un mayor desarrollo de efectos

adversos en comparación al anti angiogénico. Ya que al no ser documentados fácilmente como sucede con el rash para el cetuximab, no dejan de ser relevantes los ocasionados por el bevacizumab como es el caso de la hipertensión arterial o la nefrotoxicidad, ya que su presentación puede resultar en una mayor morbilidad, dado la necesidad de usar tratamientos específicos, el requerimiento de reducción de la dosis o discontinuación del medicamento.(Scartozzi M, Galizia E, Chiorrini S, 2009; Yang et al., 2003).

El hallazgo del estudio reporta el costo más bajo para bevacizumab en relación con cetuximab, lo anterior basado sobre requerimientos de dosis quincenales para ambas estrategias. Se tuvo en cuenta el costo por aplicación, mas no por el costo anual, dado que no todos los pacientes alcanzan a recibir el tratamiento completo por diferentes causas, entre estas las suspensiones, hospitalizaciones, cambio en la estrategia de tratamiento por progresión o la muerte; igualmente no se tuvo en cuenta costos de los agentes quimioterapéuticos, ni los costos asociados a la infusión, ni los asociados al desarrollo de eventos adversos.

El análisis de sensibilidad revela que cambios mayores debieran suceder para que cetuximab sea la opción preferida, dentro de estos tiene que haber un aumento importante en la supervivencia global, así como en las tasas de respuesta, pero también en los riesgos específicamente en el desarrollo de hipertensión arterial o nefrotoxicidad para que cetuximab sea superior a bevacizumab. Así mismo el análisis de los diferentes escenarios de los criterios evaluados a través del análisis de sensibilidad, como son los beneficios, riesgos y costos, independiente de las modificaciones que se realicen no habrá entrecruzamiento, lo anterior nos confirma la robustez del modelo

Dentro de las debilidades del estudio podemos mencionar que, al no existir datos del mundo real en Colombia sobre esta situación, se utilizaron los datos de los estudios pivótales, así como diferentes metaanálisis que respaldan la validez de nuestros datos. Una segunda debilidad se relaciona a los costos los cuales se obtuvieron a través de la plataforma del SISMED, y el problema relacionado con esta plataforma de sistema de información de precios, es la asimetría de información y la variación de los precios de los medicamentos. La tercera debilidad del estudio es la relación que el enfoque decisorio para la evaluación en la toma de decisión fue desde la perspectiva del médico, y la intención de los estudios a través

de la metodología MCDA sería la inclusión de todas las partes interesadas y así contar con una visión más integradora. Dentro de esta misma consideración con relación a los médicos, se podría considerar como debilidad en número de médicos encuestados y que realizaron la evaluación de la escala visual análoga, para nuestro caso fueron 18, ahora bien, en relación a este punto no existe dentro de las recomendaciones emanadas por ISPOR o en su defecto en el PROTECT, sobre el número mínimo requerido para realizar evaluaciones con la metodología MCDA o de riesgo/beneficio respectivamente y metodologías como Dolphy similares a la utilizada en este estudio habla de un mínimo de 10 participantes el cual se cumplió.

El estudio tiene varias fortalezas, la primera de ellas, se trata del primer estudio en nuestro conocimiento, que involucra la evaluación riesgo, beneficio y costo a través de un análisis por decisión de criterios múltiples de anticuerpos monoclonales como son bevacizumab y cetuximab utilizados para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico en Colombia. Otra fortaleza de nuestro estudio se relaciona a la inclusión dentro de los criterios de evaluación la presencia de los costos, si estos influían en la prescripción de tratamientos por parte de los oncólogos, a pesar que los costos fueron los de menor ponderación dentro del estudio, estos si pueden influenciar la prescripción teniendo en cuenta que bevacizumab se encuentra incluido dentro del plan de beneficios del sistema de salud colombiano a diferencia de cetuximab el cual no se encuentra dentro del plan de beneficios.

Este método de integración se considera una forma útil de evaluar los datos, así como los juicios de una manera transparente. Adicionalmente el estudio se realizó siguiendo las recomendaciones emanadas por ISPOR así como PROTECT, y la consideración para realizarlo a través de esta metodología, es que en los estudios en los cuales se evalúan medicamentos siempre debe considerarse múltiples criterios, los cuales no pueden ser abordados todos dentro de los estudios de efectividad, y si tenemos en cuenta las recomendaciones de las diferentes agencias regulatorias del mundo, en relación a las consideraciones de inclusión de eficacia y seguridad comparativa, costo-efectividad o costos totales, quedarían criterios sin evaluar (Hsu, 2019). En estas situaciones toma

relevancia los estudios de MCDA, que además de incluir múltiples opciones no evaluadas, tiene en cuenta el concepto de las diferentes partes interesadas.

Adicionalmente, los enfoques actuales de evaluación de tecnologías en salud hacen énfasis marcados en la costo-efectividad, umbrales, así como las relaciones de costo-efectividad incremental. Este énfasis, hacen que se excluyan factores como la innovación, severidad de la enfermedad, equidad, uso de guías o el tamaño de la población con la condición estudiada (K. Marsh et al., 2014). La ausencia de costo-efectividad no es una condición necesaria o suficiente para rechazar el acceso a medicamentos, como es el caso del cáncer o las enfermedades huérfanas (McKenna et al., 2015).

En los países de América Latina y el Caribe han experimentado un interés en el uso de evaluaciones de tecnologías en salud, cabe señalar que países como Brasil, México y Colombia han establecidos agencias para evaluación de tecnologías en salud, como es el caso del IEST para Colombia. Para el caso colombiano, se ha evaluado la incorporación de la metodología MCDA para la toma de decisiones en la asignación de recursos de una forma más transparente, así como también de los posibles beneficios de incorporar enfoques tipo MCDA y combinarlos con evaluaciones de tecnologías en salud para la toma de decisiones sanitarias (Castro et al., 2018; Castro Jaramillo et al., 2016)(27, 28).

Otra consideración en este aspecto es el menor costo en sí, favoreciendo a bevacizumab, con una diferencia de alrededor 4 millones en relación con el cetuximab. Si tenemos en cuenta la perspectiva del pagador, como son las aseguradoras, implicaría un gasto adicional en la asignación de recursos. Diferente en los países como Canadá o Reino Unido, en los cuales la financiación del sistema de salud depende del estado, esto facilitaría la negociación con las diferentes compañías farmacéuticas para obtener mejores precios de los medicamentos (Goldstein et al., 2017).

Aunque el acceso a los medicamentos depende de un conjunto amplio de factores, el precio es uno de los componentes claves, es esencial diseñar formas de intervención pública que desde una perspectiva de bienestar social ayuden a considerar tanto la asequibilidad de los medicamentos así como la sostenibilidad financiera de los sistemas de salud (Rovira Forns, 2015).

El presente estudio tuvo como finalidad hacer visible la utilidad de la metodología MCDA en el proceso de toma de decisiones en salud, adicionalmente la introducción de los costos como criterio, visualiza de una forma diferente el impacto económico de los medicamentos utilizados para el manejo del cáncer colorrectal. MCDA puede ser utilizados para evaluar sistemáticamente cualquier enfermedad y diferentes tratamientos, para el caso del estudio, cáncer colorrectal, ya que representa una enfermedad de alto costo. A pesar de que la perspectiva analizada fue la del médico oncólogo, esto puede servir de base para estructurarlos sobre una perspectiva social o del bienestar social y adicionalmente incluir diferentes partes interesadas en el proceso de toma de decisiones, y entre ellas una muy importante como son los pacientes. MCDA como metodología permite incluir otros criterios, diferentes a los pocos evaluados en los estudios clínicos de efectividad o en las evaluaciones económicas como los de costo-efectividad. Adicionalmente, el MCDA aporta transparencia al proceso de toma de decisiones de evaluación de tecnologías en salud.

## **7. Recomendaciones**

Es importante para facilitar la obtención de información y garantizar la veracidad de la misma que en el estudio se contara con todas las partes interesadas. Esto teniendo en cuenta que este estudio fue realizado sobre un enfoque decisorio desde la perspectiva del médico, y al involucrar todas las partes interesadas como indica la metodología MCDA involucraría a otras partes como los son pacientes, aseguradores, médicos y entidades estatales entre las que pueden estar el ministerio de salud, IETS e INVIMA. De igual forma, de considerar la opción de continuidad del estudio, el involucramiento del gobierno a través de cualquiera de sus instituciones regulatorias, teniendo en cuenta que el tratamiento de las patologías oncológicas se realiza a través de medicamentos de alto costo, los cuales tienen un alto impacto en el gasto público en salud. Para estudios futuros con iguales características una recomendación que garantizará el éxito sería contar con datos reales y locales, ya que la obtención de información relevante en Colombia resulta en ocasiones incompleta e insuficiente. Durante la elaboración del estudio pudimos observar que los datos de costos de medicamentos no tienen unificación lo que facilitaría la variación de precios.

## 8. Conclusiones

La investigación en oncología es el área más dinámica en biomédica, en el momento actual para la mayoría de las neoplasias más frecuentes se encuentran múltiples alternativas con diferentes perfiles que hacen que para escoger un medicamento haya que tener en cuenta múltiples consecuencias de la decisión. Es en estas situaciones donde la metodología MCDA juega un papel fundamental en el proceso de toma de decisiones en salud, brindando factores importantes, como son la transparencia al proceso, la preferencia por ciertos desenlaces y la síntesis la información en puntajes lo que apoya el proceso de toma de decisión. Así como metodologías que fusionen información científica de calidad con la preferencia por ciertos desenlaces desde diferentes perspectivas tienen un gran potencial para ser aplicadas en sistemas de salud donde decisiones complejas pueden tener apoyo de la mayoría de los involucrados para una mejor adopción y mejores resultados en salud. Es importante mencionar que la inclusión de medicamentos innovadores para el manejo de cáncer colorrectal metastásico es una estrategia que ha mejorado la supervivencia en una enfermedad donde hasta hace pocos años los beneficios de la quimioterapia comparada con la mejor terapia de soporte eran marginales, por lo que es de considerable importancia realizar estudios de esta naturaleza.

La evaluación riesgo-beneficio-costo realizada en el presente estudio nos indica que bevacizumab es la opción preferida debido a la mejor puntuación en beneficios, costos, pero similar en los riesgos sobre cetuximab, por lo tanto, presenta el mejor balance Riesgo-Beneficio-Costo. Esto debido a la gran influencia de la calidad de vida en el modelo, una menor influencia del costo y similar perfil en variables de eficacia y de seguridad. Estos resultados desde la perspectiva del médico o prescriptor en un sistema de salud que financia los medicamentos de alto costo de oncología.

El análisis de sensibilidad realizado nos muestra la robustez del estudio, la elección del bevacizumab no se modificaría a menos que se presenten cambios muy marcados en los diferentes criterios, específicamente en lo concernientes en la calidad de vida.

## 9. Referencias bibliográficas

- Adunlin, G., Diaby, V., & Xiao, H. (2015). Application of multicriteria decision analysis in health care: A systematic review and bibliometric analysis. *Health Expectations*, 18(6), 1894–1905. <https://doi.org/10.1111/hex.12287>
- Baltussen R. (2006). Priority setting of health interventions: The need for multi-criteria decision analysis. *Cost Effectiveness and Resources Allocation*, 1–9.
- Belton, V., & Pictet, J. (1997). A framework for group decision using a mcda model: Sharing, aggregating, or comparing individual information? *Journal of Decision Systems*, 6(3), 283–303. <https://doi.org/10.1080/12460125.1997.10511726>
- Bobo Zheng, Xin Wang, MingtianWei, QuanWang, Jiang Li, Liang Bi, X. D. and Z. W. (2019). First-line cetuximab versus bevacizumab for RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*, 19, 280.
- Bruno Rosa, J. P. de J. (s/f). Effectiveness and safety of monoclonal antibodies for metastatic colorectal cancer treatment: Systematic review and meta-analysis. *ecancer*, 9, 582.
- Castro, H. E., Moreno-Mattar, O., & Rivillas, J. C. (2018). HTA and MCDA solely or combined? The case of priority-setting in Colombia. *Cost Effectiveness and Resource Allocation: C/E*, 16(Suppl 1), 47. <https://doi.org/10.1186/s12962-018-0127-6>
- Castro Jaramillo, H. E., Goetghebeur, M., & Moreno-Mattar, O. (2016). Testing Multi-Criteria Decision Analysis for more Transparent Resource-Allocation Decision Making in Colombia. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 32(4), 307–314. <https://doi.org/10.1017/S0266462316000350>
- Catalize Ltd. (2010). Hiview3 Starter Guide. June 1–4. (2010). Catalize Ltda. <http://www.catalyzeconsulting.com/software/hiview3/>
- Coplan, P. M., Noel, R. A., Levitan, B. S., Ferguson, J., & Mussen, F. (2011). Development of a framework for enhancing the transparency, reproducibility, and communication of the benefit-risk balance of medicines. 89(2), 312–315.
- Daniels N. (2008). Accountability for reasonableness: An update. *British Medical Journal*, 1850.
- Diaby, V., Campbell, K., & Goeree, R. (2013). Multi-criteria decision analysis (MCDA) in health care: A bibliometric analysis. *Operations Research for Health Care*, 2(1–2), 20–24. <https://doi.org/10.1016/j.orhc.2013.03.001>
- Diaby V, L. J. (2011). An application of a proposed framework for formulary listing in low-income countries: The case of Cote d'Ivoire. *Appl Health Econ Health Policy*., 9(6), 389–402.

- Dolan JG, B. DR. (1994). Isoniazid prophylaxis: The importance of individual values. *Med Decis Making.*, *14*(1), 1–8.
- Dynamed Plus. (2018). *Colorectal cancer: Overview and Recommendations* (p. 97). DynaMed Plus.
- E. Van Cutsem<sup>1</sup>, A. Cervantes<sup>2</sup>, B. Nordlinger<sup>3</sup> & D. Arnold<sup>4</sup>, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group\*. (s/f). Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *25 (Supplement 3): iii1–iii9, 2014*. <https://doi.org/doi:10.1093/annonc/mdu260>
- European Medicines Agency. (2020). *Research and development*. Human Regulatory. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development>
- Filip Mussen 1, Sam Salek, Stuart Walker. (2007). A quantitative approach to benefit-risk assessment of medicines—Part 1: The development of a new model using multi-criteria decision analysis. *Jul 16, 2007, Supl;16 Suppl 1: S2-S15*. <https://doi.org/10.1002/pds.1435>.
- Gales C.E, M. JP. S. (1990). Searching for consensus through multi-criteria decision analysis. Assessment of screening strategies for hemoglobinopathies in southeastern France. *Int J Technol Assess Health Care*, *6*(3), 430–449.
- Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice, C., Akinyemiju, T. F., Al Lami, F. H., Alam, T., Alizadeh-Navaei, R., Allen, C., Alsharif, U., Alvis-Guzman, N., Amini, E., Anderson, B. O., Aremu, O., Artaman, A., Asgedom, S. W., Assadi, R., Atey, T. M., Avila-Burgos, L., Awasthi, A., Ba Saleem, H. O., ... Naghavi, M. (2018). Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived with Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncology*, *4*(11), 1553–1568. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.2706>
- Goetghebeur, M. M., Wagner, M., Houry, H., Levitt, R. J., Erickson, L. J., & Rindress, D. (2012). Bridging health technology assessment (HTA) and efficient health care decision making with multicriteria decision analysis (MCDA): Applying the evidence framework to medicines appraisal. *Medical Decision Making*, *32*(2), 376–388. <https://doi.org/10.1177/0272989X11416870>
- Goldstein, D. A., Chen, Q., Ayer, T., Chan, K. K. W., Virik, K., Hammerman, A., Brenner, B., Flowers, C. R., & Hall, P. S. (2017). Bevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer: A Global Cost-Effectiveness Analysis. *The Oncologist*, *22*(6), 694–699. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0455>
- Hsu, J. C. (2019). Comprehensive value assessment of drugs using a multi-criteria decision analysis: An example of targeted therapies for metastatic colorectal cancer treatment. *PLOS ONE*.
- Hughes, D., St. mt, I., Chan, E., Downey, G., Hallgreen, C. E., Hockley, K. S., Juhaeri, J., Lieftucht, A., Metcalfe, M. A., Noel, R. A., Phillips, L., Ashby, D., & Micaleff, A. (2013a). IMI-PROTECT Benefit-Risk Group RECOMMENDATIONS REPORT. Recommendations for the methodology and visualization techniques to be used in

- the assessment of benefit and risk of medicines. *Pharmacoepidemiological Research on Outcomes of Therapeutics by a European Consortium*, 179.
- Hughes, D., St. mt, I., Chan, E., Downey, G., Hallgreen, C. E., Hockley, K. S., Juhaeri, J., Lieftucht, A., Metcalfe, M. A., Noel, R. A., Phillips, L., Ashby, D., & Micaleff, A. (2013b). IMI-PROTECT Benefit-Risk Group RECOMMENDATIONS REPORT. Recommendations for the methodology and visualisation techniques to be used in the assessment of benefit and risk of medicines. *Pharmacoepidemiological Research on Outcomes of Therapeutics by a European Consortium*, 179.
- Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS). (2020). *Protocolos*. <http://www.iets.org.co>
- International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN*. (2018). International Agency for Research on Cancer. (<http://gco.iarc.fr>)
- Invima. (2019). Invima. <https://www.invima.gov.co>
- Marques, R. P. (2019). Patient-reported outcomes and health-related quality of life for cetuximab versus bevacizumab in metastatic colorectal cancer: A prospective cohort study. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 145, 1719–1728.
- Marsh, K. D., Sculpher, M., Caro, J. J., & Tervonen, T. (2018). The Use of MCDA in HTA: Great Potential, but More Effort Needed. *Value in Health*, 21(4), 394–397. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.10.001>
- Marsh, K., Lanitis, T., Neasham, D., Orfanos, P., & Caro, J. (2014). Assessing the value of healthcare interventions using multi-criteria decision analysis: A review of the literature. *PharmacoEconomics*, 32(4), 345–365. <https://doi.org/10.1007/s40273-014-0135-0>
- McKenna, C., Soares, M., Claxton, K., Bojke, L., Griffin, S., Palmer, S., & Spackman, E. (2015). Unifying Research and Reimbursement Decisions: Case Studies Demonstrating the Sequence of Assessment and Judgments Required. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 18(6), 865–875. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.05.003>
- Mendoza-Sanchez, J., Silva, F., Rangel, Lady, Jaramillo, L., Mendoza, L., Garzon, J., & Quiroga, A. (2018). Benefit, risk and cost of new oral anticoagulants and warfarin in atrial fibrillation; A multicriteria decision analysis. *PLoS ONE*, 13(5), 1–9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196361>
- Molinari E, De Quatrebarbes J, Andre T, E. (2005). Cetuximab-induced acne. *Dermatology*, 211, 330–333.
- Mt-Isa S, Hallgreen CE, Wang N, Callreus T, Genov G, Hirsch I, et al. Bs. (2014). Balancing benefit and risk of medicines: Drug, a systematic review and classification of available methodologies. *Pharmacoepidemiol Drug*, 23(7), 667-78.
- NCCN, N. C. P. G. in O. for C. C. (2019). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for Colon Cancer. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for Colon Cancer* (Vol. 90). [https://doi.org/10.1007/978-1-4615-6165-1\\_18](https://doi.org/10.1007/978-1-4615-6165-1_18)

- Nixon, R., Dierig, C., Mt-Isa, S., Stöckert, I., Tong, T., Kuhls, S., Hodgson, G., Pears, J., Waddingham, E., Hockley, K., & Thomson. (2016). A case study using the PrOACT-URL and BRAT frameworks for structured benefit risk assessment. *58(1)*, 8–27.
- OMS / *Cáncer*. (s/f). WHO; World Health Organization. Recuperado el 16 de septiembre de 2020, de <http://www.who.int/topics/cancer/es/>
- Regulatory Education for Industry: Drug Registration and Listing Workshop - 10/08/2020 - 10/08/2020*. (2020, septiembre 10). FDA. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/regulatory-education-industry-drug-registration-and-listing-workshop-10082020-10082020>
- Rodrigo Yañez Gallardo. (S/F). La Técnica Delphi Y La Investigación En Los Servicios De Salud\*. *2008, XIV (1)*, 9–15.
- Rovira Forns, J. (2015). [Drug prices: How they are established and existing price control systems]. *Salud Colectiva, 11(1)*, 35–48. <https://doi.org/10.1590/S1851-82652015000100004>
- S, Stintzing, H. V. (2014). FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.*
- Scartozzi M, Galizia E, Chiorrini S, E. (2009). Arterial hypertension correlates with clinical outcome in colorectal cancer patients treated with first-line bevacizumab. *Ann Oncol, 20*, 227–230.
- Sharma S. (s/f). How to calculate sample size for observational and experimental nursing research studies? *2019, 10(0), 1*. <https://doi.org/10.5455/njppp.2020.10.093071710201>
- Siegel RL. (2019). Cancer Statistics. *CA: A Cancer Journal for clinicians, 69(1)*, 7–34.
- Thokala, P., Devlin, N., Marsh, K., Baltussen, R., Boysen, M., Kalo, Z., Longrenn, T., Mussen, F., Peacock, S., Watkins, J., & Ijzerman, M. (2016). Multiple criteria decision analysis for health care decision making—An introduction: Report 1 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force. *Value in Health, 19(1)*, 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.12.003>
- U.S Food and Drugs Administration. (2020). *Drugs*. Drugs. <https://www.fda.gov/drugs>
- Venook, A. (2017a). Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer A Randomized Clinical Trial. *JAMA, 317(23)*, 2392–2401.
- Venook, A. (2017b). Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer A Randomized Clinical Trial. *JAMA, 317(23)*, 2392–2401.

- Volker H et al. (2016). A study-level meta-analysis of efficacy data from head-to-head first-line trials of epidermal growth factor receptor inhibitors versus bevacizumab in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer.
- Volker Heinemann, S. S. (2015). Early tumour shrinkage (ETS) and depth of response colorectal cancer (mCRC). *European Journal of Cancer*.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.06.116>
- Wenstop F, M. P. (2001). Value focused rationality in AIDS policy. *Health Policy*, 57(1), 57–72.
- Yang, J. C., Haworth, L., Sherry, R. M., Hwu, P., Schwartzentruber, D. J., Topalian, S. L., Steinberg, S. M., Chen, H. X., & Rosenberg, S. A. (2003). A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *The New England Journal of Medicine*, 349(5), 427–434.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa021491>